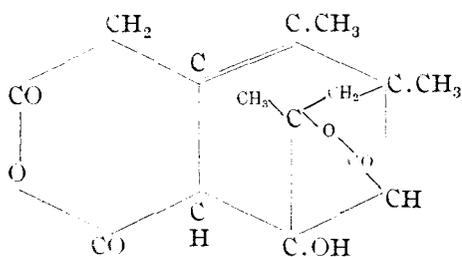


177. Karl Fr. W. Hansen: Zur Konstitution des Pikrotoxins (V. Mitteil. über Bitterstoffe).

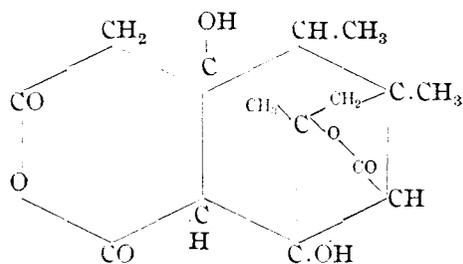
[Aus d. Chem. Institut d. Universität Kiel.]

(Eingegangen am 13. Mai 1933.)

Das Pikrotoxin, $C_{30}H_{34}O_{13}$, ist ein toxisch wirkender Bitterstoff aus den Früchten von *Menispermum cocculus*, mit dessen Konstitutions-Aufklärung sich bereits eine große Zahl von Autoren befaßt hat¹⁾, und dessen kompliziertes Gefüge bis heute allen Anstrengungen getrotzt hat. Es läßt sich zerlegen in zwei Komponenten: Pikrotin, $C_{15}H_{18}O_7$, und Pikrotoxinin, $C_{15}H_{16}O_6$, die vermutlich als Molekülverbindung den Bitterstoff bilden und in der Konstitution weitgehende Übereinstimmung zeigen. Trotzdem in vielen Punkten noch absolute Unklarheit herrscht, sind von Angelico²⁾ bereits für die beiden Komponenten Strukturformeln aufgestellt worden, die freilich in verschiedener Hinsicht den experimentellen Befunden nicht gerecht werden:



Pikrotoxinin.



Pikrotin.

Hiernach ist das Grundskelett der Bitterstoffe ein sechsfach substituierter Sechsring. Im Gegensatz zu Angelico vermutet Horrmann³⁾ jedoch außer der Phthalidgruppierung nur noch zwei Substituenten am Ring.

Bevor weitere Einzelheiten der Konstitutions-Ermittlung in Angriff genommen werden konnten, war es also notwendig, mit Sicherheit zu entscheiden, in welcher Weise die Seitenketten am Sechsring angeordnet sind. Die Dehydrierung mit Selen oder Schwefel lieferte nur sehr schlechte Ausbeuten. Mehr Aussicht auf Erfolg in dieser Hinsicht bot dagegen die Anwendung des dehydrierenden Abbaues mit Braunstein und Schwefelsäure, der bisher von keiner Seite für diese Bitterstoffe versucht worden war. Gerade für diesen ist es charakteristisch, daß hierbei das Atomgefüge am Sechsring erhalten bleibt, indem im allgemeinen Benzolcarbonsäuren entstehen. Eine völlige Elimination von Seitenketten ist m. W. noch nicht beobachtet worden. Nach dieser aussichtsreichen Methode müßte es möglich sein, sich ein Bild darüber zu verschaffen, ob, wie in der Formel von Angelico, sechs oder aber, gemäß den Vermutungen Horrmanns, nur vier Substituenten am Sechsring verankert sind. Es zeigte

¹⁾ Eine auch nur annähernd vollständige Literatur-Zusammenstellung zu geben, ist hier unmöglich. Es sei daher verwiesen auf zusammenfassende Werke, z. B. Schmidt, Pharmazent. Chemie, VI. Aufl., Bd. II, S. 2041.

²⁾ Gazz. chim. Ital. **42**, II 540 [1912]; C. **1913**, I 533.

³⁾ B. **49**, 2108 [1916]; Arch. Pharmaz. **259**, 165 [1921].

sich nun, daß diese Erwartungen erfüllt, ja, daß sie sogar noch übertroffen wurden, indem nämlich die Lage von insgesamt zwölf Kohlenstoffatomen im Pikrotin und Pikrotoxinin mit großer Wahrscheinlichkeit festgelegt werden konnte.

Durch die Ergebnisse dieses oxydativen Abbaus werden einesteils die früheren auf reduktivem Abbau basierenden Vermutungen Angelicos bestätigt, daß nämlich in den Bitterstoffen der Dimethyl-phthalid-Komplex enthalten ist. Andernteils aber ist die vorläufige Formel dieses Forschers in Bezug auf die Zahl der Seitenketten widerlegt und eine Entscheidung zu Gunsten des Horrmannschen Postulats getroffen.

Bei der Oxydation des Pikrotoxins mit Braunstein und 57-proz. Schwefelsäure⁴⁾ wurde eine Säure erhalten, die mit 1 Mol. Wasser krystallisiert und bei 286° nach vorheriger Anhydrid-Bildung schmilzt. Ihre Zusammensetzung wurde zu $C_{12}H_{10}O_6, H_2O$ ermittelt. Wahrscheinlich handelt es sich um die gleiche Säure, die Angelico früher einmal erwähnt⁵⁾, aber nicht näher untersucht hat. Die Bestimmung des Äquivalentgewichts deutete auf das Vorhandensein von zwei Carboxylgruppen hin, die außerdem benachbart stehen müssen, da sich beim Erhitzen glatt ein Anhydrid bildet. Mit Diazo-methan entsteht ein normaler Dimethylester, der beim Verseifen mit Alkali die Ausgangssäure zurückergibt. Phenolisches Hydroxyl ist demnach nicht vorhanden. Auch gegen Acetylierung oder Benzoylierung, sowie gegen Isocyanat sind die beiden restlichen Sauerstoffatome resistent. Darin zeigt sich Übereinstimmung mit Befunden einiger Autoren an verschiedenen Derivaten und Abbauprodukten des Pikrotoxins, nach denen zwei Sauerstoffatome in einer sehr fest gefügten Lactongruppe vermutet werden.

Den ersten Anhalt für die Konstitution der Dicarbonsäure ergab eine zweite Säure vom Schmp. 240–241° die durch fraktionierte Krystallisation aus den Mutterlaugen der ersten erhalten wurde. Ihre Analysenzahlen stimmten scharf auf eine Benzol-tetracarbonsäure. Durch Vergleich der Säure sowie ihres Tetramylesters mit den drei möglichen Isomeren⁶⁾ wurde sie als Mellophansäure (Benzol-1, 2, 3, 4-tetracarbonsäure) erkannt. Damit sind also 10 Kohlenstoffatome festgelegt. Nach der Formel Angelicos müßte bei dieser Umsetzung Benzol-hexacarbonsäure entstehen.

Da die Dicarbonsäure $C_{12}H_{10}O_6$ glatt in ein Anhydrid übergeht und dieses durch Erhitzen mit Harnstoff nach Dunlap⁷⁾ fast quantitativ ein Imid bildet, wurde der Abbau mit Hypochlorit analog dem Übergang Phthalimid \rightarrow Anthranilsäure durchgeführt, wobei es einstweilen dahingestellt sein möge, welche der Carboxylgruppen abgespalten wird. Es resultierte eine Amino-säure $C_{11}H_{11}O_4N$ vom Schmp. 219–220°. Durch Diazotieren und Verkochen mit Alkohol entstand die Monocarbonsäure $C_{11}H_{10}O_4$, Schmp. 202–203°.

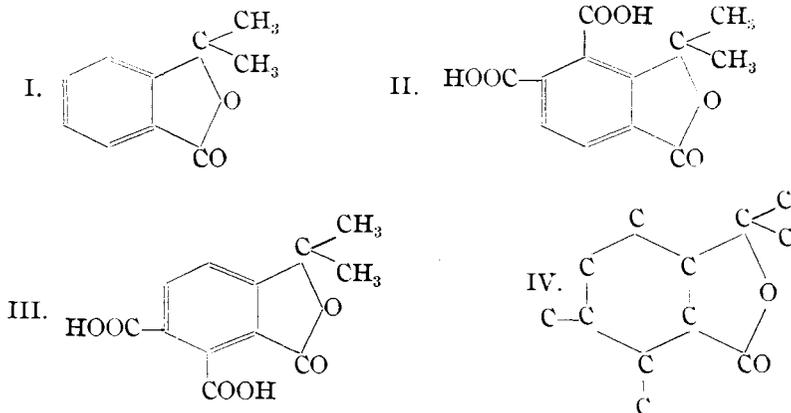
⁴⁾ Schultze, A. **359**, 141 [1908]; Aschan u. Virtanen, A. **424**, 214 [1921]; Ruzicka, Helv. chim. Acta **6**, 1077 [1923].

⁵⁾ Gazz. chim. Ital. **41**, II 346 [1911]; C. **1912**, I 1024.

⁶⁾ Für die Überlassung von Vergleichs-Präparaten danke ich auch hier ergebenst den HHrn. Prof. W. Fuchs-Aachen und G. Schroeter-Berlin, sowie dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Kohleforschung in Mülheim.

⁷⁾ Amer. chem. Journ. **18**, 333 [1896].

Vollkommen klarer Einblick in das Molekül der obigen Dicarbonsäure wurde mit Hilfe der überaus glatt verlaufenden Decarboxylierung nach Shepard und Mitarb.⁸⁾ durch Erhitzen mit Kupferpulver in Chinolin gewonnen. Hierbei werden beide Carboxyle ohne weiteres eliminiert, und es hinterbleibt ein Körper $C_{10}H_{10}O_2$, der durch sein ungewöhnliches Krystallisationsvermögen auffiel. Er schmilzt bei $69-70^{\circ}$ und wurde einwandfrei als das α, α -Dimethyl-phthalid von der Konstitution I identifiziert.



Die Konstitution der Säure $C_{12}H_{10}O_6$ müßte unter Berücksichtigung der Entstehung der Mellophansäure (s. o.) gemäß Formel II oder III aufzufassen sein. Eine Formel der Säure III glaubte Angelico bereits in Händen gehabt zu haben²⁾ ohne sie jedoch irgendwie genauer zu charakterisieren. Er hat daraus unter Abspaltung von Aceton Benzol-1, 2, 3-tricarbonsäure erhalten. Unter Berücksichtigung dieses Befundes, sowie mit Hinblick auf die obigen Resultate darf also mit größter Wahrscheinlichkeit für die Dicarbonsäure die Formel III und damit für 12 Kohlenstoff- und 2 Sauerstoffatome die daraus folgende Anordnung IV anzunehmen sein.

Zur Klärung der Frage, welche der beiden Komponenten des Pikrotoxins die Säure III und die Mellophansäure liefert, wurde nach Horrmann⁹⁾ das Pikrotoxin in seine beiden Bestandteile gespalten und diese in genau derselben Weise oxydiert. Es zeigte sich hierbei, daß aus beiden die obigen zwei Säuren gewonnen werden und somit in beiden das Skelett IV anzunehmen ist.

Es sei noch erwähnt, daß die Dehydrierung mit Selen ebenfalls zu einem Stoff vom Schmp. $69-70^{\circ}$ führt, der aber wegen seiner geringen Menge noch nicht analysiert werden konnte. Er ist jedoch nicht identisch mit dem Dimethyl-phthalid I.

Diese Untersuchungen wurden ausgeführt mit Mitteln der Forschungsgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft, sowie mit einem Stipendium aus dem van't-Hoff-Fonds der Kgl. Akademie van Wetenschappen, Amsterdam. Ich möchte auch hier meinem verbindlichsten Dank Ausdruck geben.

⁸⁾ Shepard, Winslow u. Johnson, Journ. Amer. chem. Soc. **52**, 2083 [1930]; vergl. auch Späth, B. **66**, 129 [1933].

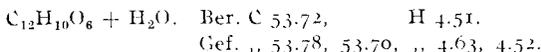
⁹⁾ B. **45**, 2090 [1912].

Beschreibung der Versuche.

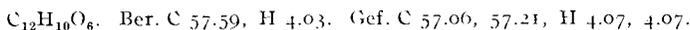
Oxydation von Pikrotoxin, Pikrotin und Pikrotoxinin mit Braunstein und Schwefelsäure:

8 g Pikrotoxin (Merck) oder Pikrotin oder Pikrotoxinin wurden in einem geräumigen Kolben in 450 g Schwefelsäure von 57 % eingetragen und im Sandbade zum Sieden unter Rückfluß erhitzt. Alsdann wurden langsam in kleinen Portionen 140 g Braunstein-Pulver hinzugegeben und nach Beendigung des Eintragens 24 Std. gekocht. Die abgekühlte Masse wurde vorsichtig mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt, filtriert und das Filtrat erschöpfend mit Äther extrahiert. Die nach dem Abdampfen des Äthers erhaltene Rohsäure wurde auf Ton gepreßt und aus Wasser umkrystallisiert, bis der Schmp. unter langsamem Erhitzen bei 286° lag. Schnell erhitzt, schmilzt die Substanz bei ca. 220° unt. Zers. und Anhydrid-Bildung, wird wieder fest und schmilzt dann erneut bei 286°.

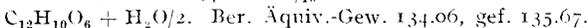
4.667, 4.654 mg Sbst. (im Exsiccator über CaCl₂ getrocknet): 9.200, 9.160 mg CO₂, 1.930, 1.880 mg H₂O.



Beim Trocknen im Vakuum bei 100° verliert die Säure das Krystallwasser: 4.813, 4.756 mg Sbst.: 10.065, 9.975 mg CO₂, 1.750, 1.730 mg H₂O.

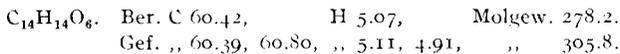


0.1217 g Sbst. verbraucht 8.97 cem n/10-NaOH.



Methylester: Entweder mittels Diazo-methans oder über das Silbersalz mit Jodmethyl dargestellt. Aus Methanol derbe Krystalle vom Schmp. 103°.

4.838, 4.832 mg Sbst.: 10.710, 10.770 mg CO₂, 2.21, 2.12 mg H₂O. — 0.0256 g Sbst. in 0.2093 g Campher¹⁰⁾: Δ = 16°.

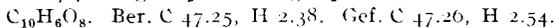


Durch Verseifung mit 10-proz. Kalilauge wird die Ausgangssäure zurückgebildet.

Äthylester: Aus dem Silbersalz und Äthyljodid. Aus verd. Alkohol: Schmp. 93°.

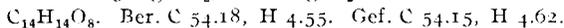
Mellophansäure: Die Mutterlaugen der obigen Säure wurden zur Trockne eingedampft. Der Trockensubstanz wurde durch Extraktion mit heißem Eisessig die Säure C₁₂H₁₀O₆ entzogen, während die Mellophansäure in diesem Lösungsmittel unlöslich ist. Nach 4-maligem Umkrystallisieren aus konz. Salpetersäure lag der Schmp. bei 240—241° und ergab mit einem Vergleichs-Produkt⁶⁾ keine Depression.

4.450 mg Sbst.: 7.710 mg CO₂, 1.010 mg H₂O.



Der mit Diazo-methan gewonnene Tetramethylester schmolz aus Methanol bei 131—132° und war mit einem Vergleichs-Produkt identisch⁶⁾.

5.041 mg Sbst.: 10.005 mg CO₂, 2.080 mg H₂O.



Anhydrid der Säure C₁₂H₁₀O₆: Läßt sich entweder durch Erhitzen der Säure auf 250° oder durch 2-stdg. Kochen mit Acetylchlorid gewinnen.

¹⁰⁾ B. 60, 473 [1927].

Beim Umkrystallisieren aus Essigsäure-anhydrid wird es in schönen, großen, quadratischen Platten vom Schmp. 286⁰ erhalten.

4.646, 5.348 mg Sbst.: 10.525, 12.130 mg CO₂, 1.480, 1.670 mg H₂O.
C₁₂H₈O₃. Ber. C 62.06, H 3.47. Gef. C 61.80, 61.88, H 3.56, 3.49.

Durch Auflösen in heißem Eisessig und Versetzen mit Wasser wird die Säure zurückgebildet.

Imid: 2.6 g des Anhydrids wurden mit 0.6 g Harnstoff innig verrieben und auf 180⁰ erhitzt. Nach kurzer Zeit wurde die Temperatur auf 230⁰ gesteigert und 5 Min. dort gehalten. Nach dem Erkalten wurde mit heißem Wasser ausgezogen und der Rückstand nach dem Trocknen unter Zusatz von Tierkohle aus sehr viel Alkohol umkrystallisiert, wobei das Imid in großen Tafeln vom Schmp. 325—327⁰ gewonnen wurde.

2.927 mg Sbst.: 6.690 mg CO₂, 1.050 mg H₂O. — 3.143 mg Sbst.: 0.166 ccm N (24⁰, 747 mm).

C₁₂H₉O₄N. Ber. C 62.32, H 3.93, N 6.06. Gef. C 62.35, H 4.01, N 5.97.

Hofmannscher Abbau: 1.5 g des Imids wurden unter Kühlung in eine wäßrige Lösung von 1.9 g NaOH in 6 g Wasser eingetragen und langsam unter starkem Schütteln 9.7 g NaOCl-Lösung von genau 5% eingetropt. Es wurde 7 Min. auf dem Wasserbade erwärmt und nach dem Abkühlen mit verd. Schwefelsäure neutralisiert. Nach Zusatz von Essigsäure in der Kälte schieden sich Nadeln ab, die, aus verd. Alkohol umgelöst, bei 219—220⁰ schmolzen. Durch Ausschütteln der Mutterlange mit Chloroform lassen sich weitere Mengen gewinnen. Die Lösungen der Säure zeigen eine außerordentlich starke blaue Fluoreszenz.

5.010 mg Sbst.: 10.940 mg CO₂, 2.230 mg H₂O. — 2.768 mg Sbst.: 0.159 ccm N (25⁰, 758 mm).

C₁₁H₁₁O₄N. Ber. C 59.71, H 5.01, N 6.34. Gef. C 59.57, H 4.98, N 6.56.

Abbau der NH₂-Gruppe: Die feingepulverte Säure wurde in wenig Wasser suspendiert, und unter guter Kühlung wurden nitrose Gase (aus Arsenik + Salpetersäure) bis zur völligen Lösung eingeleitet. Darauf wurde die Diazoverbindung mit Alkohol und viel Äther ausgefällt, abgesaugt und mit Äther gewaschen. Das luft-trockne Präparat wurde in Alkohol suspendiert und auf dem Wasserbade langsam erwärmt. Nach dem Aufhören der Stickstoff-Entwicklung wurde der Alkohol abgedunstet. Dem Rückstand wurde die neue Säure mit Sodalösung entzogen und wie üblich aufgearbeitet. Schmp. aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle und einigen Tropfen Essigsäure: 202—203⁰.

4.735 mg Sbst.: 11.070 mg CO₂, 2.090 mg H₂O.
C₁₁H₁₀O₄. Ber. C 64.06, H 2.09. Gef. C 63.78, H 4.94.

Decarboxylierung der Säure C₁₂H₁₀O₆: 0.2 g wurden mit 1 g „Naturkupper C“ in 10 ccm Chinolin 1/2 Stde. in lebhaftem Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit Äther versetzt, filtriert und das Chinolin durch mehrfaches Ausschütteln mit verd. Salzsäure entfernt. Der Rückstand wurde unter Zusatz von Tierkohle aus verd. Alkohol umkrystallisiert, bis der Schmp. bei 70⁰ konstant blieb.

4.583, 4.550 mg Sbst.: 12.430, 12.330 mg CO₂, 2.640, 2.590 mg H₂O.
C₁₀H₁₀O₂. Ber. C 74.04, H 6.22. Gef. C 73.99, 73.93, H 6.45, 6.37.

Durch Erwärmen mit rauchender Salpetersäure, Eintragen in Wasser und Umkrystallisieren aus verd. Alkohol wurde ein bei 131–132° schmelzendes Nitroprodukt gewonnen. Sowohl das Decarboxylierungs-, wie auch das Nitroprodukt erwiesen sich als identisch mit einem Vergleichskörper¹⁾ von α, α -Dimethyl-phthalid und dessen Nitroverbindung.

178. G. A. Rasuwajew und M. M. Koton: Katalytischer Zerfall metallorganischer Verbindungen.

[Aus d. Chem. Institut d. Akad. d. Wissenschaften Leningrad.]

(Eingegangen am 13. März 1933.)

Die Untersuchung der Ausscheidung von Quecksilber aus Diphenylquecksilber beim Erhitzen unter Wasserstoff-Druck¹⁾ hat gezeigt, daß die Reaktionsgeschwindigkeit von der für die Reaktion erster Ordnung errechneten abweicht, und zwar mit der Reaktionsdauer zunimmt. Der Reaktionsverlauf gleicht einem autokatalytischen. Es schien am wahrscheinlichsten, daß das sich ausscheidende Metall selbst den Zerfall der metallorganischen Verbindung katalytisch beeinflusst. In der Tat nimmt, wenn man Diphenylquecksilber mit metallischem Quecksilber erhitzt, der Zerfall der metallorganischen Verbindung etwas zu. Der Einfluß des Quecksilbers ist jedoch gering. Es konnte die Annahme auftauchen, daß sich andere Metalle als etwas aktiver erweisen würden; denn es ist schon früher eine katalytische Wirkung feinverteilter Metalle bei der Wanderung von Phenyl-Radikalen von einem Metall an ein anderes beobachtet worden²⁾.

In der vorliegenden Arbeit ist die katalytische Wirkung feinverteilter Metalle am Diphenyl- und Dibenzylquecksilber beim Erhitzen ohne Lösungsmittel, sowie bei Gegenwart von Wasserstoff unter Druck untersucht worden. Als Katalysatoren wurden solche Metalle gewählt, die unter den Versuchs-Bedingungen keine metallorganischen Verbindungen bilden: Fe, Co, Ni, Cu, Ag, Au, Pt, Pd. Alle diese Metalle katalysieren den Zerfall des Diphenyl- und Dibenzylquecksilbers zu Quecksilber und Diphenyl bzw. Dibenzyl nach der Gleichung I in verschiedenem Maße. Beim Diphenylquecksilber bildet sich manchmal mit einigen der genannten Metalle, sowie auch mit Hg nebenbei in unbedeutender Menge ein unlösliches gelbes organisches Quecksilberderivat, dessen Struktur nicht festgestellt worden ist.

Die katalytische Wirkung der Metalle kommt am stärksten beim Diphenylquecksilber zum Ausdruck, das erst bei 200° sich ein wenig zu zersetzen beginnt; das Dibenzylquecksilber dagegen zerfällt bereits beim Schmelzen. Bei der Anwendung der am energischsten wirkenden Katalysatoren, Pt und Pd, findet der Zerfall beider von uns untersuchten Quecksilberderivate

¹⁾ Dargestellt nach H. Bauer, B. **37**, 736 [1904].

²⁾ Rasuwajew u. Koton, B. **65**, 613 [1932].

³⁾ Shurow u. Rasuwajew, B. **65**, 1508 [1932]. Withmoore „Organ. Compounds of Mercury“ [1921], S. 166.