

269. Hermann Leuchs: Über die Oxydation des Strychnins zum Monoxy-strychnin, dem sog. Pseudo-strychnin. (Über Strychnos-Alkaloide, XCIV. Mitteil.).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]
(Eingegangen am 21. Juni 1937.)

Bei verschiedenen Versuchen mit Strychnin waren zwar die angestrebten Umsetzungen nicht eingetreten, aber die krystallisiert zurückgewonnene Base war trotzdem offenbar kein reines Alkaloid oder war dieses mindestens nach längerem Aufbewahren in Lösung nicht mehr. Dies gab den Anlaß, solche Proben näher zu untersuchen, und in umständlicher Fraktionierung, wobei zuletzt Methanol verwendet wurde, konnte dann etwa 1% einer gegen 190° schmelzenden Base isoliert werden, die sich nach ihrem Methoxygehalt, den C- und H-Werten und der optischen Drehung als der Methyläther des von K. Warnat¹⁾ aufgefundenen Pseudo-strychnins $C_{21}H_{22}O_3N_2$ erwies. Dieses wird besser als Monoxy-strychnin bezeichnet, da es nach R. Robinson und B. K. Blount²⁾ durch Zinkstaub in Salzsäure leicht zu Strychnin reduziert wird. Warnat hat den Stoff als Nebenalkaloid der natürlichen Strychnos-Basen isoliert, und es lag die Vermutung nahe, daß er bei meinen Versuchen schon in dem käuflichen Strychnin enthalten gewesen sei.

Allein eine sorgfältige Untersuchung der Probe in derselben Weise ergab keine nachweisbaren Mengen von Pseudo-strychnin in Form des Methyläthers.

Es handelte sich nun darum, die Bedingungen der sicher gewordenen Umwandlung des Strychnins zu suchen. Sie waren unbestimmt geblieben, da das Material aus verschiedenartigen Versuchen zusammen aufbewahrt worden war. Ihre getrennte Aufarbeitung lieferte jedoch in keinem Falle das erwartete Produkt.

So kam nur noch Oxydation durch den Luft-Sauerstoff in Frage, und es wurde nun Strychnin in Chloroform-Lösung mit Wasser oder *n*-Alkali oder *n*-NH₃ mehrere Tage mit Luft oder auch Sauerstoff bei 15–25° geschüttelt. Aber auch dann war das Pseudo-strychnin nicht oder in kaum merklichen Mengen nachzuweisen.

Ein Erfolg trat erst ein, als eine offenbar katalytisch wirkende Metallverbindung, nämlich des Kupfers, zugesetzt wurde, das auch bei einem der früheren Versuche zugegen gewesen war.

Es wurden nun aus 5 g Strychnin in Chloroform mit *n*-NH₃ und Kupferoxyd bei 14-tägigem Aufbewahren unter Luft oder Sauerstoff 4 g Basen erhalten, aus denen mit Methanol stark methoxy-strychnin-haltige Fraktionen isoliert werden konnten. Aus ihrer Drehung berechnete sich ein Gehalt von 0.4 g Pseudo-strychnin, gleich 8% der Ausgangsbasis. Ein noch besseres Ergebnis brachte ein Versuch, bei dem 2 g Kupfersulfat und 60 ccm *n*-NH₃ verwendet wurden: es waren 0.9 g oder 18% Pseudo-strychnin entstanden. Es schien also wohl möglich, diesen Stoff präparativ darzustellen. Die Schwierigkeit lag zunächst nur in der Trennung vom Strychnin, mit dem auch der Pseudo-Methyläther Mischkrystalle, zentimeterlange klare Nadeln bildet. Über die Art der Isolierung des Pseudo-strychnins ist anscheinend von Warnat und auch sonst nichts veröffentlicht. Es wurde

¹⁾ Helv. chim. Acta 14, 997 [1931].

²⁾ Journ. chem. Soc. London 1932, 2306.

nun gefunden, daß der angereicherte Methyläther nach Verseifung in $n/4$ -HCl auf Zusatz von Natriumacetat Nadeln eines einheitlichen Körpers abscheidet, während das Strychnin in der essigsäuren Lösung bleibt. Die Nadeln sind jedoch nicht das bekannte Pseudo-strychnin mit dem Schmp. 263^0 und der Drehung $-129^0/d$ in Chloroform, sondern anscheinend ein Isomeres, das bei 233^0 schmilzt und $-104^0/d$ dreht. Durch Lösen in n -HCl und Fällen in der Hitze mit Ammoniak geht es aber mehr oder weniger schnell in die Base vom Schmp. 263^0 über. Die Art der Umlagerung ist noch nicht ermittelt: es kommt neben einer sterischen folgende in Frage: $C(OCH_3).N:(b) \rightleftharpoons C(OH).N: \rightleftharpoons CO NH$: Das Endprodukt würde dann ein Imino-Keton sein, dessen Gruppen sich in einem 8-Ring³⁾ befinden, und der Zwischenkörper ein Keton-Ammoniak mit zwei 5-gliedrigen Ringen, die durch Brückenbindung entstehen.

Daß das Pseudo-strychnin nach beiden Formeln reagieren kann, scheint daraus hervorzugehen, daß es nach Warnat außer zu den Äthern mit Acetanhydrid reagiert und andererseits ein nicht mehr basisches, also wohl *N*-Nitroso-Derivat liefert. Dieses müßte dann die Gruppen $CO ON.N$: enthalten und wäre ebenso wie die eine Form der Base ein Keton. Indes konnte weder mit dem bei 233^0 noch mit dem bei 263^0 schmelzenden Stoff ein Semicarbazon erhalten werden. Starke Unterschiede zeigten beide Formen bei der katalytischen Dihydrierung, was die Geschwindigkeit der Aufnahme angeht.

Die bei Kupfer-Komplex-Gegenwart⁴⁾, wohl als mit der NH_3 -Oxydation gekoppelte Reaktion, so leicht eintretende Oxydation des Strychnins läßt vermuten, daß die Pseudobase kein in den Pflanzen vorkommendes Nebenalkaloid ist, daß sie vielmehr erst bei der technischen Isolierung durch den Luft-sauerstoff entsteht.

Das neue Verfahren könnte auch die Oxydation des Brucins zu einem Pseudo-brucin*) ermöglichen; ebenso die Darstellung analoger Produkte aus Vomycin, Strychnidin, Brucidin und dergl. Basen. Zu prüfen wäre auch, ob die *pseudo*-Formen unter denselben Bedingungen weiter Sauerstoff aufnehmen.

Zum Teil untersucht ist schon die Frage nach den Nebenprodukten. Durch eine weitere Verbesserung des Verfahrens gelangte man schließlich zu einer Ausbeute von 36—40% an Pseudo-strychnin, während die Ausgangsbasis fast verschwunden war. Die mit Chloroform extrahierte wässrige Schicht, die das Cupritetramminsulfat enthielt, wurde durch Eindampfen fast völlig entkupfert und lieferte dann unmittelbar oder beim Ausschütteln mit Chloroform 4—6% Krystalle, die sich als das Aminoxyd des Strychnins⁵⁾ erwiesen. Welche Rolle dieses Oxyd bei der Bildung des damit isomeren Pseudo-strychnins spielt, ist ungeklärt. Auch verlangt der Umstand, daß die Base nicht bei den ersten Extraktionen mit Chloroform in dieses gegangen war, eine Deutung. Sie könnte zunächst in Form ihres Hydrats, des Aminoxyds der Strychninsäure vorgelegen haben oder aus dieser beim Eindampfen erst durch Oxydation und Wasserabspaltung entstanden sein.

³⁾ Nach anderen Formeln in einem 9- bzw. 10-gliedrigen Ring.

⁴⁾ Es sollen noch andere Zusätze untersucht werden: Nickelnitrat mit Ammoniak hat eine ähnliche Wirkung. ⁵⁾ A. Pictet u. M. Mattisson, B. **38**, 2782 [1905].

*) Anmerkung bei der Korrektur: Dieses ist inzwischen mit guter Ausbeute dargestellt worden.

Eher wird aber das Aminoxyd in einen Kupfer-Komplex eingebaut gewesen sein, der beim Eindampfen zerstört wurde. Es ist dann wohl möglich, daß auch die ersten Extraktionen schon Aminoxyd aufgenommen hatten. Zu seiner Zerstörung in diesem Falle wurde daher mit schwefliger Säure behandelt.

Beschreibung der Versuche.

Pseudo-strychnin, dessen Methyläther und Isomeres.

I) 5 g auf Freisein von Pseudo-Base geprüftes Strychnin löste man in 40 ccm Chloroform und gab 500 ccm 2-n. NH_3 und 0.5 g Kupferoxyd zu. Die Mischung wurde in einer 1-l-Flasche mit einige Male erneuerter Luft bzw. mit Sauerstoff 12 Tage bei 15—20° aufbewahrt und öfters umgeschüttelt. Dann trennte man die über blau grün gewordene wässr. Schicht vom Chloroform. Dieses hinterließ etwa 4 g krystallisierte Basen.

Man löste sie völlig in heißem Methanol, das eingeengt 1.3 und 0.9 g Strychnin abschied. Nach weiterem Abdampfen auf 50 ccm kamen kurze Nadeln und darüber 0.25 g lange, die man abhob. Sie verloren bei 100° und 15 mm 3%, schmolzen von 180—210° und hatten in Chloroform $\alpha = -143^\circ/d$, während Strychnin $\alpha = -207^\circ/d$ zeigt.

Die kurzen Nadeln kochte man mit der Mutterlauge auf, wobei 0.35 g Strychnin ungelöst blieben. Das Filtrat gab eingeengt nochmals kurze und 0.65 g lange Nadeln. Schmp. 190—220°; $\alpha = -172^\circ/d$, und als letzte Fraktion wurden 0.13 g Nadeln vom Schmp. 200—245° mit $\alpha = -135^\circ/d$ isoliert. Nach den Drehungen müssen die betr. Fraktionen mehr als 0.4 g Pseudo-strychnin-Methyläther enthalten, der nach Warnat $-105^\circ/d$ dreht. Seine Isolierung in reiner Form war mühsam. Durch verlustreiches Umkrystallisieren aus Methanol wurden lange klare Nadeln gewonnen. Sie schmolzen nach Sintern gegen 190° und zeigten

$$[\alpha]_D^{20} = -112^\circ/d \text{ (in Chloroform).}$$

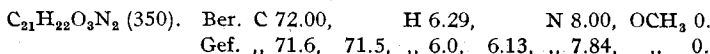
Verlust bei 100°, Hoch-Vak.: 2.8 %.



II) Bei diesem Ansatz wurden auf 5 g Strychnin 60 ccm *n*- NH_3 , 2 g Kupfersulfat und 50 ccm Chloroform verwendet. Man ließ 16 Tage bei 15—20° teils Luft teils Sauerstoff einwirken.

Man fraktionierte wie zuvor die basischen Produkte zu 2 g Strychnin (Schmp. 282°) und 1.3 g Strychnin-Pseudobase-Methyläther-Gemisch, das von 180—220° schmolz und $\alpha = -124^\circ/d$ zeigte. Daraus berechnet sich ein Gehalt von etwa 0.9 g Pseudo-strychnin. Zu dessen Isolierung erhitzte man zuerst mit 10 ccm 0.5-n. HCl auf 100°. Mit Ammoniak fielen 1.1 g Krystalle vom Schmp. 245—257° und $\alpha = -147^\circ/d$ (statt $-129^\circ/d$). Man löste sie wieder in 6 ccm *n*- HCl und versetzte bei 90° mit 12 ccm *n*-Acetat. Es kamen sofort feine chlorfreie Nadeln. Bei 20° saugte man 0.55 g ab. Sie sinterten von 210° an und schmolzen gegen 233° unt. Zers. und Aufschäumen auch in getrocknetem Zustand. Weitere Mengen erhielt man durch Abdampfen der Säure mit *n*- KHCO_3 ; mit *n*- NH_3 fiel schließlich etwas Strychnin.

Verlust bei 125°, 15 mm: 8.8, 8.65 %.



Nach der Acetylbestimmung kann kein Acetyl-derivat vorliegen⁶⁾.

$[\alpha]_D^{20} = -103.4^{\circ}/d$ I), $-103.7^{\circ}/d$ II), $-104^{\circ}/d$ III) (3.5 % in alkoholfreiem Chloroform).

Die gleichen Nadeln gewann man durch Lösen in warmer n_{10} -Schwefelsäure und Neutralisieren mit n -KHCO₃. Jedoch enthielten sie dann etwas Säure, die sich weder durch Wasser noch durch n -KHCO₃ entfernen ließ. Durch Erhitzen der Nadeln mit n -HCl und Wasser und Fällern mit Ammoniak bei 90° erhielt man Nadeln, die bei 263° unt. Zers. schmolzen, im luftleeren Röhrchen bei 265°, meist aber schon bei 258°. Durch längeres Erhitzen mit n -NH₃ oder Kochen mit Wasser gingen sie in Polyeder über. Schmp. ebenso.

$[\alpha]_D^{20} = -131^{\circ}/d$ (3 % in alkoholfreiem Chloroform) I), $-127.4^{\circ}/d$ II).

Angabe¹⁾ für Pseudo-strychnin: $-129^{\circ}/d$.

Kein Verlust bei 120°, Hoch-Vak.

C₂₁H₂₂O₃N₂ (350). Ber. C 72.00, H 6.29, Gef. C 72.08, H 6.16 (M.).

III) Bei diesem Versuch behandelte man 20 g Strychnin in 60 ccm Chloroform mit 10 g Kupfersulfat in 80 ccm Wasser und 160 ccm n -NH₃ 8 Tage unter Schütteln auf der Maschine mit Sauerstoff (oder mit öfters erneuerter Luft), wobei die Mischung grünlich wurde. Der Rest des Chloroformauszugs wurde mit schwefliger Säure behandelt, dann wieder in Ammoniak und Chloroform aufgenommen und dessen Rückstand aus Methanol krystallisiert: 9.6 g vom Schmp. 160—165°. Das gebliebene Harz gab nach Tierkohle-Behandlung in saurer Lösung und Fällern mit Ammoniak durch Aufnehmen in Aceton noch 0.7 g (Schmp. 215—245°).

Die 10.3 g löste man in 35 ccm heißer n -HCl und Wasser, filtrierte von kupferhaltigen Flocken ab, behandelte mit Tierkohle und fällte mit 25 ccm n -Acetat 4 g Nadeln, aus dem Filtrat weiter mit n -KHCO₃ bei sauer bleibender Reaktion noch 3.7 g vom Schmp. 233°; i. g. 38.5%.

Mit Ammoniak kamen schließlich 1.4 g (z. Tl. aus Aminoxyd entstandenes?) Strychnin.

Die Aufarbeitung wird erschwert durch kupferhaltige, amorphe, komplexe Stoffe, die durch Ammoniak nicht zerlegt werden und sich in allen Lösungen finden, so auch in der zuerst abgetrennten ammoniakalischen Schicht. Diese dampfte man im Vakuum-Kolben unter öfterem Abfiltrieren von Kupfercarbonat und braunen Flocken auf 10—20 ccm ein, entfernte noch ein grünliches Harz, worauf sich grünliche derbe Krystalle fest an das Glas ansetzten.

Man konnte dieses Produkt nun auch durch Ausschütteln mit Chloroform isolieren. Nach wiederholter Behandlung mit Tierkohle kam es aus heißem Wasser in farblosen, ziemlich derben Prismen vom Schmp. 208° (unt. Zers.)⁷⁾. Ausb. 0.8—1.2 g.

Verlust bei 15—100°, 15 mm: 13.6, 13.1 %.

Ber. für 3H₂O 13.4 %.

C₂₁H₂₂O₃N₂ (350). Ber. C 72.00, H 6.29, N 8.00.

Gef. „ 71.70, „ 6.50 (M), „ 8.07.

$[\alpha]_D^{20} = 0^{\circ}$ bis -1° (0.5 % in Wasser). Angabe⁵⁾ für Strychninoxyd: -175° .

Mit schwefliger Säure entsteht Strychnin.

Der Schmelzpunkt dieser Base wird von Warnat zu 286—288° (korr.?) angegeben. Bei unseren Bestimmungen im gew. Schwefelsäure-Kolben wurden

⁶⁾ Vielleicht handelt es sich um einen Äther aus 2 Mol. Pseudo-base mit 0.5 Mol. fest gebundenem Wasser. ⁷⁾ A. Pictet, B. 40, 1172 [1907], Angabe: Schmp. 207°.

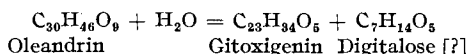
stets 282° bei vorheriger Bräunung (unkorr.) beobachtet. Wenn man aber zur Vermeidung von Oxydation und Anziehen von Säuredämpfen ein luftleeres Schmelzröhrchen benutzt, so erhält man bei 282° eine schwach gelbliche Schmelze. Die abweichenden Angaben der Literatur, besonders die von Robinson und Blount²⁾ sind wohl darauf zurückzuführen, daß auf jene Umstände nicht genug geachtet wurde. Schon J. Tafel hat darauf hingewiesen, wie bei den hochschmelzenden Alkaloiden die Verunreinigung während der Bestimmungen auszuschließen ist. Die Drehung des Strychnins in absol. Alkohol findet Warnat zu -104° . Von mir ist früher⁸⁾ eine Bestimmung zu -128° veröffentlicht worden, die bei einer Ablesung von -0.12° ausdrücklich als nicht sehr genau bezeichnet wurde, und die nur dazu dienen sollte, das Isostrychnin optisch vom Strychnin zu unterscheiden. Das gleiche gilt natürlich auch für den Wert von Warnat, da nur eine höchstens 0.2-proz. Lösung hergestellt werden kann. Neue Bestimmungen haben ergeben: $[\alpha]_{D}^{20} = -131^{\circ}$ I), -120° II) (1-dm-Röhr). Diese Werte zeigen, daß der Fehler stets erheblich sein wird. Man wird für die optische Untersuchung des Strychnins daher unbedingt die Chloroform-Lösung vorziehen.

270. Wilhelm Neumann: Über Glykoside des Oleanders.

[Aus d. Pharmakolog. Institut d. Universität Würzburg.]

(Eingegangen am 19. Juni 1937.)

Der Oleander (*Nerium Oleander*) enthält Glykoside, die nach ihrer pharmakologischen Wirkung zu den Herzgiften der Digitalis-Gruppe gehören. Schmiedeberg¹⁾ wies als erster darauf hin, daß auch chemische Beziehungen dieser Stoffe zu den wirksamen Bestandteilen insbesondere von *Digitalis purpurea* bestehen. Eine der amorphen und wenig charakterisierten Fraktionen, die er aus den Oleanderblättern erhielt, bezeichnete er als Oleandrin. Straub²⁾ prüfte die pharmakologische Wirkung eines kristallisierten Oleandrins, dessen Elementaranalyse 67.85% C und 7.74% H ergab. Windaus und Westphal³⁾ berichten über ein kristallisiertes, methoxylhaltiges Oleandrin, bei dem die analytischen Werte am besten auf $C_{31}H_{48}O_9$ paßten. Die Spaltung dieses Glykosids mit Säure lieferte Digitaligenin. Bezüglich des Zuckers wurde zunächst vermutet, daß es sich um Digitalose $C_7H_{14}O_5$ handle, Westphal⁴⁾ gibt an, daß wahrscheinlich Cymarose $C_7H_{14}O_4$ vorliege. Windaus⁵⁾ formuliert später die Spaltungs-gleichung folgendermaßen:



Auch von Tauber und Zellner⁶⁾ wurde ein kristallisiertes Oleandrin und von Tanret⁷⁾ ein amorphes Oleandrin untersucht.

⁸⁾ H. Leuchs u. A. Nitschke, B. **55**, 3173 [1922].

¹⁾ Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **16**, 149 [1882].

²⁾ ebenda **82**, 327 [1918].

³⁾ Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl. **1925**, 78.

⁴⁾ Inaug. Dissertat. Göttingen 1928.

⁵⁾ Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **135**, 253 [1928].

⁶⁾ Arch. Pharmaz. **264**, 689 [1926]. ⁷⁾ Bull. Soc. Chim. biol. **14**, 708 [1932].