

Beschreibung der Versuche.

Das bei den Versuchen verwendete Luminol war ein Präparat der Schering-Kahlbaum A.-G., das als Reagens auf Blutspuren in den Handel gebracht wird. Als Pufferlösungen mit größerem p_{H} als 4.5 dienten Phosphat-Mischungen und mit einem kleineren p_{H} Citrat-Mischungen nach Sörensen. Bei den Versuchen mit Pufferlösungen wurde stets die relative Fluoreszenzhelligkeit bezogen auf die (maximale) Helligkeit der Lösung bei p_{H} 4.49 gemessen. Die Luminol-Konzentration bei diesen Messungen betrug 2×10^{-5} Mol/l; bei Anwesenheit von Glycerin 1×10^{-5} Mol/l. Diese geringe Konzentration wurde bedingt durch die geringe Löslichkeit des Luminols in der Nähe des isoelektrischen Punktes. Bei den Versuchen mit Fremdstoff-zusatz wurde das Luminol in 2.5×10^{-4} Mol/l NaOH gelöst und durch Säure-zusatz das p_{H} der Lösung auf etwa 4.5 gebracht; die Luminol-Konzentration war hier stets 4×10^{-5} Mol/l. Es sei erwähnt, daß es sich besonders für qualitative Versuche über die Fluoreszenz des Luminols empfiehlt, das Präparat in möglichst wenig Lauge zu lösen und dann im Überschuß CO_2 einzuleiten, wodurch bei Bestrahlung mit ultraviolettem Licht die maximale Fluoreszenzhelligkeit erreicht wird. Die Messung der Fluoreszenzhelligkeit erfolgte, immer relativ gegen eine Lösung maximaler Helligkeit, mit Hilfe eines Selen-Sperrschicht-Photoelements und mit einem Multiflex-Galvanometer (B. Lange, Berlin) großer Empfindlichkeit (1.9×10^{-9} Amp. je Skt.). Angeregt wurde die Fluoreszenz mit dem Licht einer Philips-Philora-Hochdruck-Quecksilberlampe HPW—75 W mit Nickeloxyd-Schwarzglasbirne. Als Sperrfilter zur Absorption des von der fluoreszierenden Lösung durchgelassenen primären ultravioletten und roten Lichtes dienten die Filtergläser G. G. 7 (Gelbglass) und B. G. 3 (Blauglass) von Schott u. Gen.

Hrn. Prof. Dr. J. Plotnikow danke ich für die Unterstützung der Arbeit mit Mitteln des Instituts.

81. Hermann Leuchs und Henda Schulte: Über das Verhalten des Strychnins und des Dihydrostrychnins gegen Bromwasserstoffsäure (Über Strychnos-Alkaloide, 115. Mitteil.).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]
(Eingegangen am 11. April 1942.)

Das Isostrychnin haben wohl zuerst Gal und Etard¹⁾ als sog. Trihydrostrychnin (Trihydrat) bei der Einwirkung von Barytwasser auf Strychnin erhalten. A. Pictet und Bacovescu gewannen es durch Erhitzen mit Wasser auf 160—180°. Ihre Angaben sind aber recht ungenau²⁾. Die erreichbare Ausbeute beträgt nur 20—25% statt 70—75%, die reine Base schmilzt bei 223—224°, nicht bei 214—215°, die Löslichkeit in Wasser von 100° ist 1:135 statt 1:65. Ferner erwies sich die Base auch nicht als inaktiv: sie hatte in Alkohol α : +25°, in Eisessig —41.9°. Diese Unterschiede wurden auch an einem Präparat³⁾ festgestellt, das durch Erhitzen von Strychnin

¹⁾ Bull. Soc. chim. France [2] **31**, 98 [1879].

²⁾ B. **38**, 2787 [1905].

³⁾ H. Leuchs u. R. Nitschke, B. **55**, 3171 [1922].

mit Methanol-Ammoniak auf 140° oder 160° in 40—50-proz. Ausbeute gewonnen worden war.

Das Isostrychnin enthält ein neugebildetes alkoholisches Hydroxyl: es gab ein *O*-Acetyl-Derivat⁴⁾ vom Schmp. 134° und ließ sich mit Pd-Katalysator zum Dihydro-isostrychnin (Schmp. 250°) reduzieren⁴⁾, das auch aus Dihydrostrychnin durch Erhitzen mit Wasser oder Methanol-Ammoniak oder Natriumäthylat von Oxford, Perkin und Robinson⁴⁾ dargestellt wurde, aber vermeintlich nicht weiter hydrierbar war. Denn H. Leuchs und A. Dornow⁵⁾, die die Darstellung durch Verwendung von Natrium-methylat verbesserten, konnten das Dihydro-isostrychnin in schwach essigsaurer Lösung mit Pt-Katalysator glatt in die Base $C_{21}H_{26}O_2N_2$ vom Schmp. 228° überführen. Da auch Permanganat in Aceton, zwar nicht bei 0°, aber bei 20° auf Dihydro-isostrychnin einwirkte⁶⁾, so dürften eine C:C-Bindung (α, β oder β, γ zur Amidgruppe) in ihm und zwei solche im Isostrychnin nachgewiesen sein.

Nun haben sich auch H. Wieland und R. G. Jennen⁷⁾ mit dem Isostrychnin beschäftigt, ohne dieses wesentliche Ergebnis zu berücksichtigen, und erörtern die längst erledigte Frage einer Doppelbindung oder eines neuen Ringes. Sie kamen auf einem anderen Wege zu der Base; sie kochten Strychnin mit HBr-Säure und Eisessig, machten alkalisch und isolierten sehr umständlich Isostrychnin „in mäßiger Ausbeute“. Sie fanden für das Alkaloid die Drehung +5.23° in Alkohol, ein Wert, der vermuten ließ, daß der Stoff nicht rein war oder daß ein anderes Isomeres vorlag.

Wir haben deshalb diese Versuche wiederholt, sind aber bei vorsichtiger Abscheidung der Basen mit Alkali oder Bicarbonat nur zu etwa 10% in Chloroform gehenden Produkten gekommen, die noch Brom-Ionen enthielten, und aus denen sich überhaupt kein Isostrychnin gewinnen ließ. Das Hauptprodukt, ein fast farbloses Pulver, war in Wasser und Chloroform beinahe unlöslich. Es enthielt ionisiertes Brom, ist demnach ein quartäres Ammoniumsalz. Es wird aus mehreren Molekülen Brom-desoxystrychnin durch jeweilige Anlagerung des neu gebildeten Allylbromid-Restes an das basische N-Atom eines weiteren Moleküls entstanden sein, vielleicht mit einem Allylalkohol- oder bromid-Rest als Endgruppe.

Das primäre Produkt ist wie in den anderen Fällen das analoge sog. Brom-desoxystrychnin $C_{21}H_{21}ON_2Br$, das Wieland und Jennen nicht hatten isolieren können. Wir konnten es als HBr-Salz in guter Ausbeute kristallisiert durch Verdünnen der Reaktionslösung abscheiden. Es ist aber nur in stark saurer Lösung beständig. Schon beim Kochen mit *n*-HBr wurde es hydrolysiert. Beim Eingießen in warme verd. Lauge entstand nun ein völlig in Chloroform löslicher Niederschlag. Aus heißem Wasser kam er in flachen Nadeln vom Schmp. 223—224°, die in Alkohol + 25° bis +28° drehten, also wohl reines Isostrychnin waren, das so in guter Ausbeute erhalten wurde.

Die Hydrolyse des Brom-desoxystrychnins liefert also anscheinend kein weiteres Isomeres, sondern ein Präparat mit den von uns früher angegebenen Eigenschaften. Die optische Bestimmung von Wieland und Jennen ist entweder fehlerhaft oder mit einem unreinen Präparat aus-

4) Journ. chem. Soc. London 1927, 2395, 2397.

5) B. 68, 2234 [1935].

6) B. 69, 1843, 2529 [1936]; 71, 1584 [1938]; 73, 816 [1940].

7) A. 545, 111 [1940].

geführt. Dieses dürfte auch nicht in alkalischem Medium entstanden sein, sondern schon beim Verdünnen der sauren Reaktionslösung in der Wärme; daher erklärt sich die mäßige Ausbeute als das Ergebnis einer rasch unterbrochenen Umsetzung.

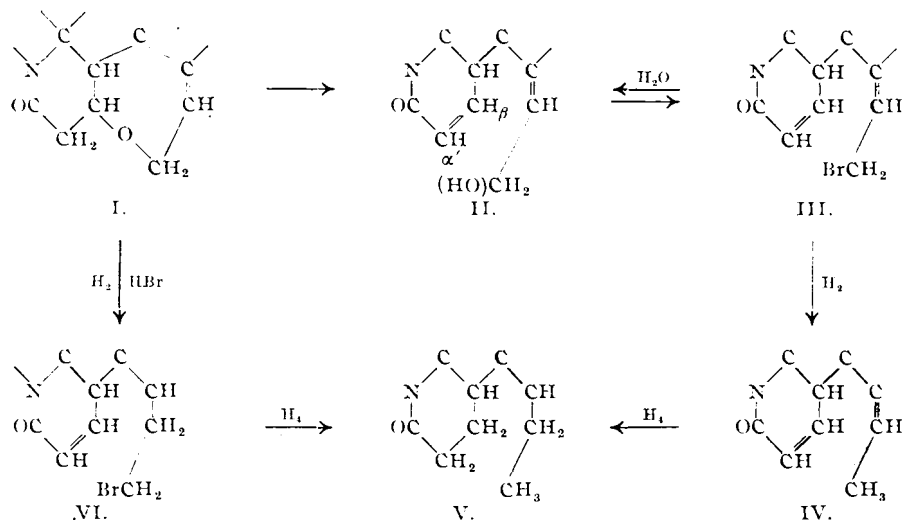
Die Angaben über das aus Dihydrostrychnin analog gewonnene freie Brom-dihydro-desoxystrychnin können wir bestätigen. Da in ihm ein Brompropyl-Rest enthalten ist, bildet es nicht alsbald quartäres Salz, doch geschieht dies beim Abdampfen seiner Lösung in Chloroform oder beim Erhitzen in der Capillare. Der hohe Schmelzpunkt von 280° ist in der Tat der eines Bromidsalzes, das sich durch ionisiertes Brom und Schwerlöslichkeit in Methanol zu erkennen gibt.

Das mit Zinkstaub erhaltene Dihydro-desoxystrychnin $C_{21}H_{24}ON_2$ wurde über das Perchlorat gereinigt und aus diesem mit n -NaOH abgeschieden. Es sollte sich nach Wieland und Jennen gegen katalytische Hydrierung völlig passiv verhalten. Da aber das verwandte Dihydro-isostrychnin $C_{21}H_{24}O_2N_2$ so 2 H-Atome aufnahm, haben wir es ebenso, in schwach essigsaurer Lösung, mit durch Platin angeregtem Wasserstoff behandelt. Ohne weiteres erfolgte auch hier die Umwandlung in die Base $C_{21}H_{26}ON_2$, die zuerst als Perchlorat (Schmp. 145 — 147°), dann frei mit dem Schmp. 175 — 176° isoliert wurde. Zur gleichen Base führte auch die katalytische Hydrierung des Brom-dihydro-desoxystrychnins und des Brom-desoxystrychnins unter Verbrauch von 4 bzw. 6 Atomen Wasserstoff. Im letzten Fall ist die Möglichkeit der Hydrolyse ein erschwerender Umstand, der bei dem aus ihm mit Zinkstaub neu dargestellten Desoxystrychnin $C_{21}H_{22}ON_2$ wegfällt. Auch diese gut kristallisierte Base nahm 4 H-Atome auf zu $C_{21}H_{26}ON_2$. Ein Stoff dieser Formel ist schon von J. Tafel⁸⁾ durch Einwirkung von starker HJ-Säure und rotem Phosphor auf Strychnin erhalten worden. Nach dem wenig abweichenden Schmp. 172° und dem gleichen Gehalt von 3 Mol. Wasser ist er wohl mit unserer perhydrierten Base identisch. Er müßte dann aber statt der gewählten Bezeichnung als „Desoxystrychnin“ die als dessen Tetrahydro-Verbindung bekommen. Nun trifft aber auch das zugrunde liegende „Desoxystrychnin“ Wielands nicht das Richtige, es muß vielmehr heißen: Desoxy-isostrychnin; denn alle in seiner und in dieser Arbeit beschriebenen Stoffe leiten sich vom Isostrychnin ab, das nach den Teilformeln I u. II aus Strychnin entsteht.

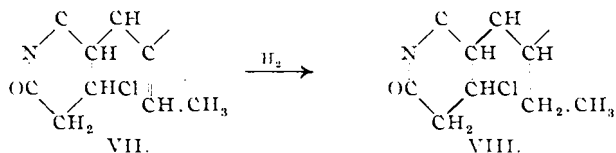
III entspricht dem Brom-desoxy-isostrychnin, IV dem Desoxy-isostrychnin, V dem Tetrahydro-desoxy-isostrychnin und VI dem Brom-desoxydihydro-isostrychnin. Die neu entstandene C:C-Bindung mag auch eine zwischen das β - und γ -C-Atom verschobene sein, wie dies z. B. im Brucinolon-b der Fall ist. In diese Reihe gehören offenbar auch einige mit konz. Salzsäure bei 130° schon 1910 erhaltene chlorhaltige Stoffe⁹⁾, die Sulfonsäure $C_{21}H_{20}ON_2Cl \cdot SO_3H$ und deren Nitroderivat, die schon durch kochendes Wasser in den ursprünglichen Säuren $C_{21}H_{21}O_2N_2 \cdot SO_3H$ und $C_{21}H_{20}O_2N_2(NO_2) \cdot SO_3H$ isomere verwandelt werden. Es liegen also in ihnen Chlor- bzw. Nitrochlor-desoxy-isostrychnin-sulfonsäuren mit dem Allylchlorid-Rest vor, analog der Formel III. Etwas anders ist eine aus Strychnin mit ZinnII-chlorid und konz. Salzsäure

⁸⁾ A. 268, 245 [1892]. Später hat Tafel mit einer anderen Lieferung von Phosphor die Base nicht wieder erhalten, A. 301, 295 [1898].

⁹⁾ H. Leuchs u. P. Boll, B. 43, 2370 [1910].



bei 115° gewonnene Base $C_{21}H_{23}ON_2Cl^{10)}$ anzusehen, die unter Aufnahme von 2 H-Atomen entsteht, gegen Hydrolyse beständiger ist und der deshalb die Teilformel VII zugeschrieben worden ist.



Ihr Hydrierungsprodukt (VIII) entsteht ohne Herausnahme des Chlors und führt zum Chlor-tetrahydro-desoxy-isostrychnin, dessen frühere Bezeichnung „Tetrahydro-*allo*-strychnylchlorid“ gewesen ist. Die Base VII muß vom Brom-dihydro-desoxy-isostrychnin VI unterschieden werden, sei es, daß man sie weiter Dihydro-*allo*-strychnylchlorid nennt, oder auf die Hydrierung der C:C-Bindung im Ring (und auch auf das wohl in diesem befindliche Halogen) durch die Benennung *pyr.* Dihydrochlor-desoxy-isostrychnin hinweist.

Beschreibung der Versuche.

Spaltung von Strychnin durch Bromwasserstoff.

4 g Base kochte man mit 20 ccm Eisessig, 0,5—2 g rotem Phosphor und 8 ccm HBr-Säure (d 1.78) 5 Stdn. unter Rückfluß, goß in 80 ccm Wasser und filtrierte.

1) Auf Zusatz von genügend Kaliumbicarbonat fiel ein bald erstarrendes Harz. Chloroform zog nur 0.3 g aus, die noch etwas Brom-Ion-haltig waren und weder aus Alkohol noch aus Wasser oder als Salz krystallisierten. Isostrychnin war darin nicht nachzuweisen. Der gebliebene Niederschlag von etwa 5 g war in heißem Wasser und Methanol sehr schwer löslich, ziemlich löslich in warmer 50-proz. Essigsäure. Man fällte ihn aus 20 Tln. mit 20 ccm

¹⁰⁾ H. Leuchs u. H. Beyer, B. 66, 259 [1933].

n-HBr als fast farbloses Pulver. Verfärbt sich von 220° an und ist bei 290—300° ganz dunkel.

Verlust bei 100°/15 mm: 15.6, 9.4%.

(C₂₁H₂₁ON₂Br)_x (397)_x. Ber. C 63.48, H 5.3, N 7.05, Br 20.15.
Gef. „ 62.2, 60.9*, „ 5.7, 5.4*, „ 7.10, „ 22.51*.

2) Es wurde nach Vorschrift mit Natronlauge alkalisch gemacht. In Chloroform gingen nur 0.4 g Harz. Hauptprodukt war wieder das in Wasser und Chloroform unlösliche.

3) Das warme saure Filtrat (130 ccm) schied beim Abkühlen Harztröpfchen ab, die bald völlig zu Drusen von Prismen krystallisierten. Ihre Menge war nach dem Decken mit *n*-HBr 3 g. Die Mutterlauge gab mit NaOH wieder 1.2 g quartäres Salz und an Chloroform 0.5 g amorph bleibendes Harz.

Verlust bei 100°/15 mm: 0—1%.

C₂₁H₂₁ON₂Br, HBr (478) Brom-desoxy-isostrychnin.

Ber. C 52.72, H 4.6, N 5.99. Gef. C 52.42, 52.74, H 4.6, 4.54, N 6.10.

Das Salz gab mit alkalischen Mitteln nur das erwähnte unlösliche Produkt.

Hydrolyse zum Isostrychnin.

1 g Salz ging beim Kochen mit 30 ccm *n*-HBr bald in Lösung; nach Zugabe von 30 ccm Wasser nach 1 Stde. erhitzte man noch 15 Min., machte mit 5-*n*. NaOH oder NH₃ alkalisch und nahm die Trübung in Chloroform auf. Dessen krystallisierten Rückstand löste man aus 140 Tln. heißem Wasser (Tierkohle) zu 0.5 g Isostrychnin um, das getrocknet bei 223—224° (Vak.) schmolz. Ausb. etwa $\frac{2}{3}$ d. Theorie.

α D: +27.6° (2.7% in absol. Alkohol) I, +25.4° (4.4%).

C₂₁H₂₂O₂N₂ (334). Ber. C 75.45, H 6.6. Gef. C 75.15, H 6.6.

Hydrierung zum Tetrahydro-desoxy-isostrychnin.

1 M.M. Hydrobromid wurde in 25 ccm Eisessig aufgeschlämmt und unter Zugabe von 100 mg PtO₂ hydriert; nach Aufnahme von 1 Mol. trat beinahe Stillstand ein. Man verdünnte mit 25 ccm Wasser und fügte weitere 100 mg PtO₂ zu. Nun wurden im ganzen 3 Mol. H₂ verbraucht. Man zerlegte mit Ammoniak und Chloroform, dessen bromfreier Rest mit *n*-HClO₄ ein gut krystallisiertes Salz lieferte. Aus Wasser kam es in derben, glänzenden Prismen vom Schmp. 143—145° (Aufschäumen). Getrocknet bildete es von 160—170° ein klares Harz.

Verlust bei 100°/15 mm: 4.8%. Ber. für 1H₂O 4.1%.

C₂₁H₂₆ON₂, HClO₄ (422.5). Ber. C 59.65, H 6.37. Gef. C 59.47, 59.7, H 4.61, 6.47 (M.).

Die freie Base wurde aus dem Perchlorat mittels Ammoniaks in Nadeln gefällt. Lufttrocken sinterte sie von 90—110°, erstarrte wieder und schmolz über 170°, entwässert bei 174—176° (Vak.).

Verlust bei 100°/Hochvak.: 14.3%. Ber. für 3H₂O 14.36%.

C₂₁H₂₆ON₂ (322). Ber. C 78.26, H 8.08. Gef. C 77.8, H 8.14 (M.).

Desoxy-isostrychnin:

4.5 g C₂₁H₂₁ON₂Br, HBr wurden in 60 ccm Eisessig und 6 ccm HBr-Säure (d 1.78) gelöst und mit 6 g Zinkstaub 1 Stde. gekocht. Aus dem ein-

geengten Filtrat isolierte man die neue Base mit Ammoniak und Chloroform, behandelte in *n*-HCl mit Tierkohle, fällte sie wieder und krystallisierte aus verd. Alkohol zu verfilzten Nadeln vom Schmp. 195–197° (Vak.). Bei 115° starkes Sintern durch Krystallwasser. Ausb. 30–40% d. Theorie.

Verlust bei 100°/15 mm: 10.9%. Ber. für 2H₂O 10.2%.

C₂₁H₂₂ON₂ (318). Ber. C 79.25, H 6.92. Gef. C 79.05, H 7.07 (M.).

Hydrierung: 1 M.M. Base in 10 ccm Wasser und 2 ccm *n*-Essigsäure nahm mit 90 mg PtO₂ in 6 Stdn. 2 M.M. Wasserstoff auf. Man isolierte mit *n*-HClO₄ wieder derbe Prismen* vom Schmp. 145–147°. Aus Eisessig kamen sie mit 2-*n*. Säure als Keile oder derbe schief-4-seitige Täfelchen vom gleichen Schmelzpunkt.

Verlust bei 100°/15 mm: 4.1%.

C₂₁H₂₆ON₂, HClO₄ (422.5). Ber. C 59.65, H 6.37. Gef. C 59.70*, H 6.07* (M.).

Dihydro-brom- und Dihydro-desoxy-isostrychnin.

Beide Stoffe wurden nach der Vorschrift dargestellt. Nur wurde die bromierte Base, die zunächst als harziges Salz ausfiel, durch dessen Aufnehmen in kaltem Methanol und Zugabe von 2-*n*. NH₃ als krystallines Pulver abgeschieden: 5 g aus 5 g Dihydrostrychnin. Umlösen aus verd. Methanol zu Prismen vom Schmp. 280°. Der hohe Schmelzpunkt kommt von der Umwandlung schon beim Erhitzen auf 140° in ein quartäres Bromid, das in Methanol schwer löslich ist, bei 280° schmilzt und sich auch beim Eindampfen der Chloroform-Lösung der Base bildet.

Die mit Zinkstaub entbromte Base reinigte man über das Perchlorat, das in länglichen 6-seitigen glänzenden Blättchen ausfiel. Sie schmelzen bei 141° weiß-schaumig, erstarren wieder und verflüssigen sich abermals bei 214–216° mit geringer Färbung; dies ist auch der Schmelzpunkt nach dem Trocknen.

Lauge oder Ammoniak schied aus dem Salz die rechtwinkligen Prismen und Tafeln der bekannten freien Base ab. Schmp. der bei 100° getrockneten 178–180° (Vak.).

C₂₁H₂₄ON₂ (320). Ber. C 78.75, H 7.50. Gef. C 77.96, H 7.60 (M.).

Eine in Benzol gelöste Probe gab mit Petroläther allmählich derbe, trapezoide Prismen, die von 80° an sinterten, bei 88–90° schmolzen und bei 100–110° Gas, wohl Benzol entwickelten. Auch beim Trocknen in der Pistole bei 20–90° wurden sie harzig, erstarrten aber wieder zu Drusen quadratischer Blättchen vom Schmp. über 170°.

Die Hydrierung wurde wie beim Desoxy-isostrychnin vorgenommen. An Katalysator wurden 2-mal 90 mg und 1-mal 45 g PtO₂ zugegeben. In 12 Stdn. wurden 2 H-Atome aufgenommen. Das isolierte Perchlorat bildete schöne derbe Prismen vom Schmp. 150–151° und dem Wassergehalt von 4.3% (100°/15 mm). Die aus dem Salz dargestellte Base schmolz wasserfrei bei 175°.

Dasselbe Perchlorat wurde bei der Hydrierung des Dihydro-brom-desoxystrychnins erhalten, die in 50-proz. Essigsäure vorgenommen werden mußte (1 M.M. in 12 ccm), da sonst das schwer lösliche Hydrobromid des Dihydro-desoxy-isostrychnins ausfällt.

Verlust bei 100°/15 mm: 4.3%.

C₂₁H₂₆ON₂, HClO₄ (422.5). Ber. C 59.65, H 6.37. Gef. C 59.62, H 6.26 (M.).

Spaltung des Dihydrostrychnin-dimethylsulfats durch HBr-Säure.

2 g quartäres Salz löste man in 10 ccm Eisessig und kochte nach Zugabe von 0.2 g rotem Phosphor und 4 ccm HBr-Säure (d 1.78) 5 Stdn. unter Rückfluß, goß in 20 ccm Wasser, filtrierte und dampfte im Vak.-Kolben ein. Man isolierte das Produkt als Perchlorat. Aus HClO₄-haltigem heißen Wasser (Tierkohle) kam es in derben, zugespitzten Prismen vom Schmp. 260—261° (Linström-Block). Ausb. 1.2 g.

Kein Verlust bei 100°/Hochvakuum.

C₂₂H₂₆(ON₂Br.ClO₄) (513.5). Ber. C 51.4, H 5.06. Gef. C 51.8, H 5.10.

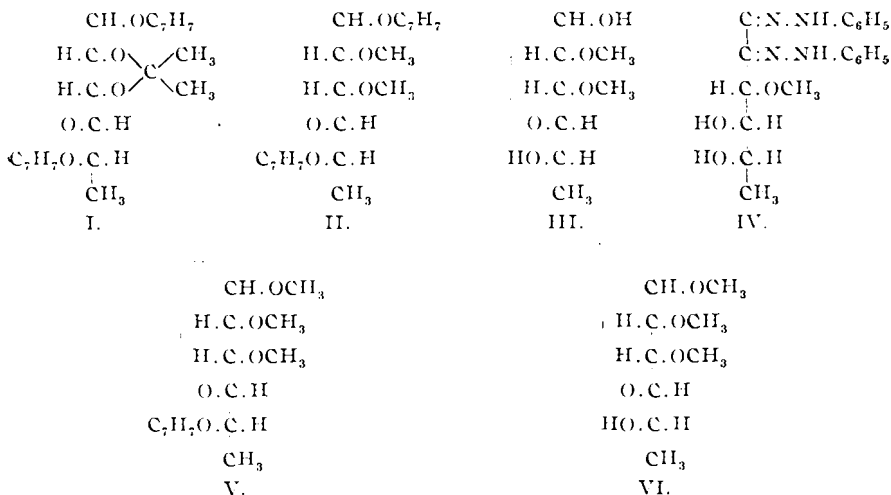
82. Otto Th. Schmidt, Erwin Plankenhorn und Fritz Kübler: 2.3-Dimethyl-rhamnose.

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

(Eingegangen am 25. März 1942.)

Für einen bestimmten Zweck, über den später berichtet werden soll, war die Synthese der 2.3-Dimethyl-rhamnose erforderlich.

Acetonrhamnose wurde in die Dibenzylverbindung I verwandelt. Nach der Abspaltung des Acetons wurde die 1.5-Dibenzyl-rhamnose methyliert (II) und durch Hydrierung in die 2.3-Dimethyl-rhamnose III übergeführt. Mit Phenylhydrazin entstand das 3-Methyl-rhamnosazon IV. Die Verbindung II wurde durch Methanol-Salzsäure in die 1.2.3-Trimethyl-5-benzyl-rhamnose (V) und diese in die 1.2.3-Trimethyl-rhamnose (VI) umgewandelt. Von diesen Verbindungen sind III und VI ölig, die übrigen kristallisiert. Ob III und VI Furanoside sind, ist nicht festgestellt worden. Mit Azobenzolcarbonsäurechlorid liefert die Dimethylrhamnose III zwei kristallisierte Diester der Azobenzolcarbonsäure¹⁾. Es handelt sich vermutlich um α,β -Isomere.



¹⁾ K. Freudenberg u. E. Plankenhorn, B. **73**, 621 [1940].