

p-kresol⁵⁾ wurden mit 250 ccm etwa 0.5-*n*. Kalilauge 4 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Lauge war hergestellt aus 7.5 g KOH + 7.5 ccm Wasser und Verdünnen mit Methanol (puriss. Merck) auf 250 ccm. Danach wurde auf dem Wasserbad das Lösungsmittel soweit als möglich abdestilliert, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, mit verd. Essigsäure neutralisiert, das ausgefallene Öl in Äther aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der Ätherrückstand wog 3.6 g entsprechend 90% d. Th. Rohausbeute an II. Davon gingen 80% bei etwa 104°/0.6 mm (Ölbadtemperatur 130°) als farbloses dünnflüssiges Öl über. Der Destillationsrückstand war zum größeren Teil in Äther unlöslich.

$C_{11}H_{16}O_3$. Ber. C 67.34, H 8.17, OCH_3 31.6. Gef. C 67.01, H 8.09, OCH_3 31.0.

m-Nitrobenzoat; Schmp. 75—76° (unkorr.), aus Methanol + wenig Wasser.

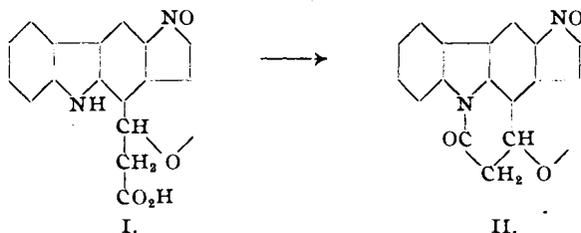
$C_{18}H_{19}O_6N$. Ber. C 62.59, H 5.55, N 4.57. Gef. C 62.54, H 5.66, N 4.42.

88. Manfred Oesterlin und Georg Imoudsky: Strychninstudien, III. Mittell.: Umsetzungen mit *N*-Oxyd-strychninsäure und Strychninsäure. Über einige Strychniniumsalze.

[Aus d. Freiburger Forschungslaborat. d. Asta A.-G. Brackwede.]
(Eingegangen am 5. April 1943.)

Während Strychninsäure schon in essigsaurer Lösung verhältnismäßig schnell in Strychnin übergeht, besitzt die *N*-Oxyd-strychninsäure¹⁾ keine so ausgeprägte Neigung zur Ringbildung und Rückverwandlung in Strychnin-*N*-oxyd. Sie läßt sich daher ohne große Verluste aus heißer alkalischer Lösung mit Essigsäure in kristalliner Form ohne weiteres ausfällen. Wendet man dagegen Mineralsäure an, so entsteht, besonders in der Wärme, rasch Strychninoxid, welches bei Anwendung von Salzsäure als schwerlösliches Hydrochlorid anfällt (I und II). Über diesen allerdings etwas umständlichen Umweg gelingt es, besonders reines Strychninoxid zu erhalten, welches gegenüber den meisten anderen Literaturangaben nicht bei 208°, sondern bei 214° schmilzt^{2) 3)}. Diese Rückbildung in Strychninoxid kann gleichzeitig als einwandfreier Konstitutionsbeweis der *N*-Oxyd-strychninsäure aufgefaßt werden.

Wie früher gezeigt wurde¹⁾, läßt sich *N*-Nitroso-isostrychninsäure in alkoholischer Salzsäure leicht zu *C*-Nitroso-isostrychninsäure umlagern. Eine analoge Reaktion war uns aber leider bei der seit Tafel⁴⁾ bekannten *N*-Nitroso-strychninsäure nicht gelungen. Sie hätte zum Nitrosostrychnin führen

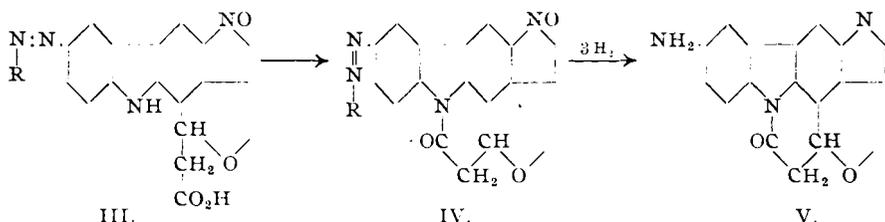


⁵⁾ Vergl. Journ. prakt. Chem. [2] **161**, 79 [1942].

¹⁾ B. **76**, 224 [1943]. ²⁾ H. Leuchs, B. **70**, 1546 [1937].

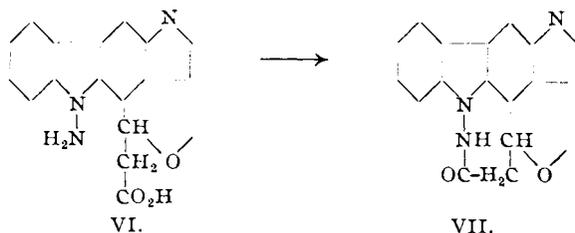
³⁾ A. Pictet u. M. Mattisson, B. **88**, 2782 [1905]. ⁴⁾ A. **264**, 33 [1891].

müssen, woraus ein Aminostrychnin darstellbar gewesen wäre. Um trotzdem zu diesem Amin zu gelangen, nützten wir die etwas höhere Beständigkeit der *N*-Oxyd-strychninsäure gegen Säuren aus und kuppelten diese mit Diazobenzolsulfonsäure zu einem roten Farbstoff, dessen Konstitution den früher hergestellten Farbstoffen aus Isostrychninsäure¹⁾ der Formel III entsprechen dürfte. Da die Umlagerung der Azogruppe in mineral-saurer Lösung abläuft, tritt gleichzeitig wieder der Ringschluß zum Lactam ein. Durch energische Reduktion des Farbstoffes läßt sich sowohl die Azogruppe aufspalten als auch gleichzeitig der Oxydsauerstoff entfernen. Es entsteht also das erwartende Aminostrychnin (V).



Dieses Amin, das mit 1.5 Mol. Krystallwasser aus Wasser erhalten wird, ist mit dem von Leuchs beschriebenen Aminostrychnin⁵⁾ nicht identisch, obwohl die Schmelzpunkte verhältnismäßig nahe beieinander liegen. Besonders pharmakologisch sind bemerkenswerte Unterschiede vorhanden, indem das von Leuchs angegebene Aminostrychnin im Rattenversuch, intramuskulär gegeben, wesentlich weniger giftig erscheint. Da das von uns hergestellte Aminostrychnin die Aminogruppe mit größter Wahrscheinlichkeit in *p*-Stellung zum Ringstickstoff trägt, muß die Aminogruppe im Aminostrychnin von Leuchs einen anderen Platz einnehmen.

Reduziert man die *N*-Nitroso-strychninsäure von Tafel⁴⁾ unter milden Bedingungen, so entsteht die *N*-Amino-strychninsäure, welche aber unter den sauren Reaktionsbedingungen nicht haltbar ist und sofort in ein inneres Lactam übergeht, analog dem Übergang von Strychninsäure in Strychnin. Es bildet sich also das *N*-Amino-strychninsäureanhydrid.



Aus dem 6-Ring des Strychnins war ein 7-Ring entstanden (VI u. VII). Diese Base ist in Wasser und Alkohol fast ebenso schwer löslich wie Strychnin selbst. Pharmakologisch unterscheidet sich das neue Produkt auch insofern wesentlich vom Strychnin, als es etwa 40-mal weniger giftig ist (intramuskulär bei Ratten).

⁵⁾ B. 62, 2176 [1929].

Da sich bei der Isostrychninsäure der Ringschluß zum Isostrychnin ohne weiteres nicht erzielen läßt, untersuchten wir die aus *N*-Nitroso-isostrychninsäure hergestellte *N*-Amino-isostrychninsäure auf ihr Verhalten nach dieser Richtung. Wir hatten erwartet, daß durch Erhöhung der Basizität und durch Verlängerung der Aminogruppe die Neigung zur Ringbildung erhöht werden würde und wir auf diese Weise zu einem analogen Produkt der Isostrychninreihe kämen wie in der Strychninreihe. Die Herstellung der *N*-Amino-isostrychninsäure aus *N*-Nitroso-isostrychninsäure zeigte keinerlei Schwierigkeiten. Aber auch bei diesem Produkt ließ sich der Ringschluß nicht erzielen. Die Erklärung für diese Beobachtung kann u. E. nur darin gesucht werden, daß man für die Isostrychninsäure und die vorliegende *N*-Amino-isostrychninsäure eine Transkonfiguration annimmt. Leuchs⁶⁾ ist es kürzlich gelungen, die beiden theoretisch denkbaren Isostrychnine zu isolieren. Von diesem Standpunkt aus gesehen müßten zwei Isostrychninsäuren denkbar sein, also da jede dieser Formen als *cis*- und *trans*-Form vorkommen kann, im ganzen vier Isostrychninsäuren. Die Tatsache, daß die bis jetzt bekannte Isostrychninsäure und die *N*-Amino-isostrychninsäure kein inneres Lactam zurückbilden, läßt die Transkonfiguration als sehr wahrscheinlich annehmen. Über die Lage der Doppelbindung läßt sich nichts aussagen, da die Überführung von Isostrychnin in Isostrychninsäure ebenso große Schwierigkeiten macht wie der umgekehrte Weg und beide Reaktionen in verhältnismäßig schlechter Ausbeute ablaufen⁷⁾). Robinson z. B. gewinnt die Isostrychninsäure aus Isostrychnin in einer Ausbeute von höchstens 40% ohne Angabe über den Verbleib der restlichen 60%. Diese Ausbeuten sind kaum besser als unsere, wobei wir von der Strychninbase ausgegangen sind¹⁾.

Von weiterem Interesse erscheinen uns auch die Anlagerungsprodukte einiger Halogenderivate an Strychnin, wie sie beispielsweise in so reichem Maße in der Chininreihe von Jacobs und Heidelberger hergestellt worden sind⁸⁾. Schon einige Vorversuche zeigten, daß diese Strychniniumsalze mit wachsendem Molekulargewicht des angelagerten Stoffes sehr schwer löslich wurden und daher für unsere pharmakologischen Zwecke wenig zweckdienlich waren. Wir beschränken uns daher darauf, hier nur vier solcher Anlagerungsprodukte zu beschreiben, mit Bromacetamid, Bromacetophenon, Cetylbromid und Chloracetanilid. Während die beiden ersten Stoffe noch verhältnismäßig leicht in Wasser löslich sind, weist das dritte etwas seifenartigen Charakter auf — man könnte es ja auch schließlich zu den Invertseifen rechnen — und ist in Wasser schwer löslich, ebenso das vierte Produkt. Allerdings zeigen diese vier Präparate insofern einen bemerkenswerten Unterschied, als die beiden ersten noch den bekannten bitteren Geschmack des Strychnins besitzen, während die beiden letztgenannten praktisch völlig geschmacklos sind. Diese Geschmacklosigkeit ist aber keinesfalls auf die mangelhafte Löslichkeit zurückzuführen, da besonders das Cetylprodukt in verdünntem Alkohol ziemlich gut löslich und auch in dieser Lösung ohne Geschmack ist. Erstaunlicherweise sind diese Strychniniumsalze bedeutend ungiftiger als die Strychninbase oder deren übliche mineralischen Salze. Eine Curare-ähnliche Wirkung wurde bei keinem dieser Präparate beobachtet.

Fast ebenso anlagerungsfähig wie Strychnin erwies sich auch das Strychninoxid, wobei sich, wie bei anderen Aminooxyden, verätherte Hydroxyl-

¹⁾ B. 75, 1522 [1942]. ⁷⁾ Siddiqui, Ind. engin. Chem. 1940, 152.

⁸⁾ Robinson, Journ. chem. Soc. London 1927, 2389.

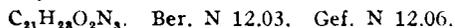
⁹⁾ C. 1920 I, 835.

aminderivate bilden. Die Ausbeuten sind in diesem Falle allerdings nicht so gut. Diese Anlagerungsprodukte lassen sich mit Zinkstaub in wäßriger Lösung wieder leicht in Strychnin zurückverwandeln, wodurch auch ihre Konstitution bewiesen ist. In Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Strychniniumsalzen sind auch diese Anlagerungsprodukte an Strychninoxid wesentlich weniger giftig als Strychnin. Allerdings scheint die Toxizität auf anderer Basis zu liegen, da die Giftwirkung dieser Stoffe oft recht spät, nach 18 Stdn., zum Tode des Tieres führen kann. Die bekannten Krämpfe waren nie sehr ausgeprägt und blieben nur kurze Zeit nach der Applikation bestehen.

Beschreibung der Versuche.

Aminostrychnin: Man löst 33 g *N*-Oxyd-strychninsäure in 120 ccm *n*-Lauge und gibt 16.5 g Diazobenzolsulfonsäure zu, welche vorher gut mit Wasser verrieben worden ist. Dann säuert man die Lösung langsam unter gutem Rühren und leichtem Kühlen an und gibt je Stde., vom Neutralpunkt an gerechnet, 20 Tropfen 15-proz. Salzsäure zu, bis die Lösung kongosauer ist. Man läßt über Nacht im Eisschrank stehen, gibt dann noch etwas Salzsäure zu und beläßt zur Umlagerung 3 Tage bei Zimmertemperatur. Der rote Farbstoff, der sich aus dem orangefarbenen Kondensationsprodukt gebildet hat, wird abgesaugt. Er stellt das salzsaure Salz des *p*-Benzolsulfonsäure-azo-strychninoxids dar. Man erwärmt den Farbstoff ohne weitere Reinigung in 15-proz. Salzsäure und gibt anschließend in kleinen Anteilen so lange Zinnchlorür zu, bis die rote Farbe verschwunden ist. Manchmal entsteht während dieser Reduktion ein harziges Produkt, welches u. U. durch Zusatz von Wasser in Lösung gebracht werden muß. Die nunmehr farblose Lösung wird entzinnt, eingedampft und mit Ammoniak oder Natronlauge das Aminostrychnin ausgefällt. Die Base schmilzt (aus verd. Alkohol) bei 274°.

Aminostrychninsäureanhydrid: 21 g Strychninsäure wurden in 80 ccm *n*-Lauge gelöst und mit 30 ccm 2-*n*. Nitritlösung versetzt. Unter guter Kühlung und Rühren wird langsam kongosauer gemacht. Man rührt noch ungefähr 1/2 Stde. weiter, dann gibt man Natriumacetat im Überschuß zu und saugt die gebildete Nitrosostrychninsäure ab. Diese löst man noch feucht in 150 ccm 50-proz. Essigsäure und reduziert die Nitrosogruppe durch vorsichtige Zugabe kleiner Mengen Zinkstaub (Temperatur nicht über 20°). Man saugt vom Zinkstaub ab und fällt das in Lösung gebliebene Zink mit H₂S. Das zinkfreie Filtrat wird im Vak. zum Sirup eingeengt. Man verreibt mit etwas Wasser und gibt dann Ammoniak zu. Hierbei fällt das Aminostrychninsäureanhydrid in Prismen aus, welche 1 1/2 Mol. H₂O enthalten. Aus Alkohol kristallisiert, schmilzt das Produkt bei 235°.



Anlagerungsprodukte.

Bromacetamid-Strychnin: 4.2 g Bromacetamid werden mit etwa 200 ccm Isobutylalkohol gelöst und mit 10.2 g Strychnin gekocht, wobei sich sehr bald ein Niederschlag bildet. Man saugt nach dem Abkühlen ab und wäscht den Niederschlag mit Aceton und Äther. Aus Methylalkohol feine Nadeln vom Schmp. 296—297°, leicht löslich in heißem Wasser, schwerer in kaltem.

Bromessigsäure-Strychnin: 5 g des vorigen Produktes werden mit 5 g 48-proz. Bromwasserstoffsäure und 20 ccm Wasser gekocht. Nach nicht

ganz 30 Min. entsteht ein reichlicher Niederschlag, den man nach dem Erkalten absaugt. Flache Prismen, die bei 288—289° schmelzen und in Soda löslich sind.

Bromacetophenon-Strychnin: Herstellung wie beim Bromacetamid-Strychnin. Auch hier scheidet sich das Reaktionsprodukt beim Kochen aus. — Es schmilzt aus Methylalkohol krystallisiert bei 274°.

Oxim: Man löst 16 g des Salzes heiß in 200 ccm Methanol möglichst auf und gibt in die heiße Lösung 200 ccm kaltes Wasser, wobei alles in Lösung geht. Nun gießt man eine Lösung von 6.3 g Hydroxylaminhydrochlorid in 10 ccm Wasser zu und abschließend eine solche von 9 g Kaliumbicarbonat. Der schnell entstehende Niederschlag wird gut mit Wasser ausgewaschen und aus Methanol umkrystallisiert. Schmp. 253—254°.



Cetyl bromid-Strychnin: 10 g Strychnin in 250 g Butylalkohol werden mit 10 g des Bromids etwa 40 Min. gekocht und die Mischung 2 Tage im Eisschrank stengelassen, wobei sich kleine Mengen unverändertes Strychnin abscheiden. Man dampft nach dem Abfiltrieren im Vak. ein, bis sich ein dicker Niederschlag bildet. Diesen wäscht man gründlich in Aceton aus und nimmt ihn anschließend zwecks Entfernung der letzten Spuren Strychnin in 5-proz. Essigsäure auf. Der Schmelzpunkt der reinen Substanz beträgt 242°.

Schlubach hat für Cetyl bromid Sdp. 187—188° angegeben¹⁰⁾. Wir vermuten, daß dieser Siedepunkt für einen Druck von 14 mm zutrifft. Wir fanden Sdp.₁ 145°.

Chloracetanilid-Strychnin: Analog den vorigen Produkten hergestellt, in Wasser und Alkohol sehr schwer löslich. Farblose Prismen, welche sich gegen 270° zersetzen. Die Herstellung der Anlagerungsprodukte von Halogenderivaten an Strychninoxid wurde unter etwas milderer Bedingungen durchgeführt, um Nebenreaktionen zu vermeiden. Im Prinzip wurde immer so verfahren, daß molekulare Mengen Strychninoxid und Halogenderivat in Isobutylalkohol 24 Std. in verschlossener Flasche im Wärmeschrank bei 90° belassen wurden. In allen Fällen hatte sich dann das neue Produkt schon in der Wärme abgeschieden. Die Ausbeuten betragen allerdings meist kaum 50%.

Anlagerung von Äthylbromid an Strychnin-*N*-oxyd: Aus 17.5 g Strychninoxid und 9 g (1.5 Mol.) Äthylbromid in 100 ccm Isobutylalkohol. Farblose Krystalle (aus heißem Wasser), welche bei 272° langsam dunkel werden und sich bei 292° unter Schaumbildung zersetzen. Mäßig löslich in Wasser, besser in Alkohol. 5 g davon wurden in 100 ccm Wasser heiß gelöst und mit 10 g Zinkstaub 1 Stde. gekocht. Nach dem Absaugen wurde die Lösung noch heiß alkalisch gemacht, wobei Strychnin ausfällt. Das Strychnin wurde durch Schmelzpunkt, optische Drehung und pharmakologisch identifiziert.

Anlagerung von Bromacetamid an Strychnin-*N*-oxyd: Aus äquivalenten Mengen beider Komponenten. Schmp. 270° unter Dunkel-färbung. Löslichkeit ähnlich dem vorigen Produkt.

Anlagerung von Bromacetophenon an Strychnin-*N*-oxyd: Das neue Produkt schmilzt bei 293° und ist etwas schwerer löslich als die beiden anderen. Es gibt bei der Reduktion mit Zinkstaub ebenfalls Strychnin zurück.

¹⁰⁾ B. 55, 2900 [1922]; vergl. a. Beilsteins Handbuch, 2, Ergw. Bd. I, S. 138.