

P. Horrmann und *H. Wächter*, B. **49**, 1554 (1916); *P. Horrmann* und *H. Prillwitz*, Arch. Pharm. **258**, 200 (1920); *P. Horrmann* und *M. Hagedorn*, Arch. Pharm. **259**, 7 (1921); *P. Horrmann* und *W. Behrschmidt*, Arch. Pharm. **259**, 69 (1921); *P. Horrmann* und *F. Bischof*, Arch. Pharm. **259**, 165 (1921); *P. Horrmann* und *K. Thilo*, Arch. Pharm. **273**, 433 (1935).

^{e)} *D. Mercer*, *A. Robertson* und *R. S. Cahn*, Soc. **1935**, 997; *D. Mercer* und *A. Robertson*, Soc. **1936**, 288; *J. C. Harland* und *A. Robertson*, Soc. **1939**, 937; *R. W. H. O'Donnell*, *A. Robertson* und *J. C. Harland*, Soc. **1939**, 1261.

^{h)} *E. Schmidt* und *E. Löwenhardt*, B. **14**, 817 (1881); *E. Schmidt*, A. **222**, 315 (1883); *E. Löwenhardt*, A. **222**, 353 (1883); *R. J. Meyer* und *P. Bruger*, B. **31**, 2958 (1898); B. **33**, 2963 (1900); *R. J. Meyer*, Ber. dtsh. pharm. Ges. **7**, 17 (1897); *J. Sielisch*, A. **391**, 18 (1912); B. **45**, 2563 (1912); *G. Barger* und *R. W. L. Clark*, B. **45**, 3166 (1912); *M. Bakunin* und *F. Giordani*, C. II, 769 (1926); *K. F. W. Hansen*, B. **66**, 849 (1933); *E. P. Clark*, Am. Soc. **57**, 1111 (1935); *K. Tetthweiler* und *I. Drishaus*, A. **520**, 163 (1935); *S. N. Slater*, Soc. **1943**, 50, 143; **1949**, 806.

ⁱ⁾ Dissertationen: *P. F. G. Boullay*, Paris (1818); *E. Löwenhardt*, Halle (1880); *Römer*, Halle (1882); *P. Bruger*, Berlin (1898); *Kern*, Braunschweig (1930).

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.

247. Pikrotoxin.

4. Mitteilung¹⁾.

Bariumhydroxydspaltungen von Pikrotoxinin und α -Dihydro-pikrotoxinin²⁾

von *M. Sutter* und *E. Schlittler*.

(9. VII. 49.)

*Horrmann*³⁾ und *Sielisch*⁴⁾ beobachteten, dass bei der Einwirkung von siedender Kalilauge auf Pikrotoxinin Aceton entsteht. Später hat *Horrmann*⁵⁾ den gleichen Befund auch bei der Umsetzung von Pikrotoxinin mit Bariumhydroxyd gemacht. Er vermochte ungefähr 0,5 Mol. Aceton zu isolieren. Allerdings gelang es ihm nicht, weitere Spaltstücke in reiner Form aufzufinden, sondern er erhielt nur saure, braunrote Öle.

Wir haben die Versuche von *Horrmann* nachgearbeitet. Neben Aceton isolierten wir ungefähr 0,3 Mol. CO₂ (gefasst als Barium-

¹⁾ 3. Mitteilung, Helv. **32**, 1855 (1949).

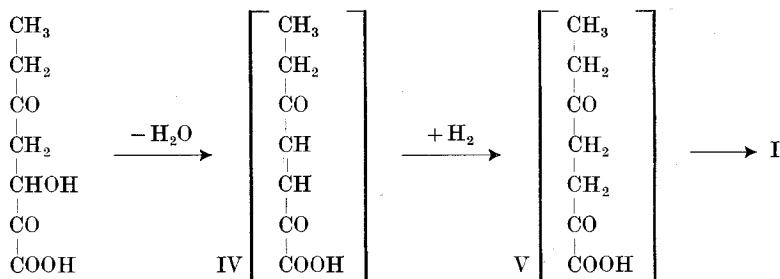
²⁾ Auszugsweise vorgetragen am 24. 8. 49 am 1st International Congress of Biochemistry in Cambridge.

³⁾ *P. Horrmann*, B. **45**, 2090 (1912).

⁴⁾ *J. Sielisch*, B. **45**, 2555 (1912).

⁵⁾ *P. Horrmann*, A. **411**, 273 (1916).

und dieses Reduktionsprodukt V liefert bei einem analogen Ringschluss die Säure I:



Im Zusammenhang mit der Sodaspaltung von α -Dihydro-pikrotoxinin, bei welcher Säure II und β -Isopropyl- δ -oxy-lävulinsäure (III) isoliert worden waren (vgl. 3. Mitt.) schien es uns interessant, die Barytspaltung auch auf das α -Dihydro-pikrotoxinin zu übertragen. Alle Versuche, die β -Isopropyl- δ -oxy-lävulinsäure bei dieser Spaltung zu isolieren, waren erfolglos. Anscheinend wird das alkaliempfindliche α -Ketol unter den rigorosen Bedingungen der Baryteinwirkung zerstört. Wie bei der Spaltung des Pikrotoxinins isolierten wir auch bei der Barytspaltung des α -Dihydro-pikrotoxinins die beiden Säuren I und II. Auffallend war, dass in diesem Fall kein Aceton gebildet wurde.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.)

Bariumhydroxydspaltung des Pikrotoxinins: 15 g Pikrotoxinin wurden in 300 cm³ kohlenstoffsaurem Wasser aufgekocht und mit einer klaren, heissen Lösung aus 30 g frisch bereitetem Bariumhydroxyd in 150 cm³ kohlenstoffsaurem Wasser versetzt. Unter Stickstoffatmosphäre wurde während 2½ Stunden auf dem *Babo*-Trichter gekocht. Die anfänglich gelbe Farbe schlug unter allmählicher Trübung und Bildung einer Fällung bis zum Schluss der Reaktion in tiefes Orangerot um. Anschliessend destillierte man 100 cm³ ab und wies in der wässrigen Lösung das Aceton als Semicarbazon vom Smp. 187—188° nach. Der Destillationsrückstand wurde nach dem Abkühlen abgenutzt und so 1,756 g Bariumcarbonat erhalten. Die alkalische Lösung extrahierte man 30 Stunden mit Äther, ohne dass Neutralprodukte erhalten wurden. Die mit Schwefelsäure angesäuerte und mit Kochsalz gesättigte Sodalösung wurde 63 Stunden mit Äther extrahiert, was 12,5 g eines braunroten, harzigen Sirups lieferte. Diesen löste man in 130 cm³ Äther, wobei bald 0,250 g unverändertes Pikrotoxinin auskrystallisierten. Das Filtrat wurde wieder auf 130 cm³ verdünnt. Dann gab man 10 cm³ Petroläther (50/70) bis eben zur Trübung zu, adsorbierte an einer aus 200 g Floridin XS und Petroläther bereiteten Säule und eluierte wie folgt (s. nebenstehende Tabelle).

Fractionen 3—5 wurden aus Äther umkrystallisiert. Die breiten, farblosen Nadeln schmolzen bei 176—177°.

4,803 mg Subst.	gaben 10,54 mg CO ₂ und 2,46 mg H ₂ O	
C ₇ H ₈ O ₃	Ber. C 59,99	H 5,75%
(140,13)	Gef. „ 59,88	„ 5,73%
		Äq. Gewicht 140,13
		„ 135,60

Fraktion	Lösungsmittel	
1—2	135 cm ³ Äther + 15 cm ³ Petroläther	—
3—5	135 cm ³ Äther + 15 cm ³ Petroläther	1,490 g, Smp. roh ca. 170°
6—8	135 cm ³ Äther + 15 cm ³ Petroläther	2,760 g, gelbrotes Öl, nicht kryst.
9—13	135 cm ³ Äther + 15 cm ³ Petroläther	1,240 g, Smp. roh ca. 150°
14	150 cm ³ Äther	0,080 g, Smp. roh ca. 150°
15—16	135 cm ³ Äther + 15 cm ³ Methanol	0,210 g, Smp. roh ca. 150°
17—18	135 cm ³ Äther + 15 cm ³ Methanol	1,300 g, α -Pikrotoxininsäure
19—26	150 cm ³ Methanol	5,100 g, rotes Öl

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Methylsters krystallisiert aus heissem Alkohol in orangefarbenen Nadelchen und zersetzt sich bei 202—203°.

4,828 mg Subst. gaben 8,90 mg CO₂ und 1,84 mg H₂O
 2,555 mg Subst. gaben 0,379 cm³ N₂ (23°, 743 mm)
 3,290 mg Subst. verbrauchten 0,54 cm³ Na₂S₂O₃ (f = 0,570)
 C₁₄H₁₄O₆N₄ Ber. C 50,29 H 4,22 N 16,67 OCH₃ 9,28%
 (334,28) Gef. „ 50,30 „ 4,26 „ 16,72 „ 9,43%

Das Semicarbazon des Methylsters konnte lediglich aus Pyridin-Wasser umgefällt werden und zersetzte sich unter Schwärzung bei ca. 250—255°.

4,109 mg Subst. gaben 7,72 mg CO₂ und 2,21 mg H₂O
 2,551 mg Subst. gaben 0,454 cm³ N₂ (22°, 745 mm)
 3,830 mg Subst. verbrauchten 1,06 cm³ Na₂S₂O₃ (f = 0,570)
 C₉H₁₃O₃N₃ Ber. C 51,17 H 6,20 N 19,90 OCH₃ 14,70%
 (211,21) Gef. „ 51,28 „ 6,02 „ 20,18 „ 15,78%

Die Fraktionen 9—16 wurden aus Äther umkrystallisiert, schmolzen bei 157—158° und waren in der Mischprobe als Substanz und als 3,5-Dinitrobenzoylster des Methylsters identisch mit $\Delta^{1,2}$ -Methyl-3-oxo-5-oxy-cyclopenten-1-carbonsäure.

Die Fraktionen 6—8 und 19—26 zeigten weder Neigung zur Krystallisation noch lieferten sie ein krystallisiertes Derivat.

Piperonylidenverbindung der Säure C₇H₈O₃: 0,15 g Säure C₇H₈O₃ und 0,175 g Piperonal (1,1 Mol.) löste man in 4 cm³ Alkohol und versetzte mit 8 Tropfen 10-n. NaOH. Nach 16-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde das gelbliche Natriumsalz des Reaktionsproduktes abgenutscht, in wenig Wasser gelöst und mit 2-n. H₂SO₄ angesäuert. Die entstandene gelbe Fällung wurde abgenutscht und aus heissem Alkohol umkrystallisiert. Nach 2maligem Umkrystallisieren aus heissem Alkohol schmolzen die gelben Nadelbüschel bei 259,5—260°.

4,720 mg Subst. gaben 11,40 mg CO₂ und 1,91 mg H₂O
 C₁₅H₁₂O₅ (272,24) Ber. C 66,17 H 4,44% Gef. C 65,98 H 4,53%

Reduktion der Säure C₇H₈O₃ zur Säure C₇H₁₂O₂: 0,7 g Säure wurden mit vorhydriertem Platinoxid in Eisessig in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis 226 cm³ H₂ (0°, 760 mm) aufgenommen waren. Für 2 Mol. Wasserstoff berechnen sich 224 cm³. Nach dem Filtrieren wurde das Lösungsmittel im Vakuum bei 35° abgedampft und hinterliess 0,630 g farbloses Öl.

Dieses erhitzte man nun mit 0,350 g rotem Phosphor und 12,6 cm³ Jodwasserstoffsäure (d = 1,7) 7 Stunden im Rohr auf 180°. Nach dem Abkühlen goss man in 70 cm³ Eiswasser und extrahierte während 16 Stunden mit Äther. Den Äther wusch man mit n. Thiosulfatlösung (mit NaCl gesättigt) und zog die Säure mit n. Sodalösung aus. Die angesäuerte Sodalösung hinterliess nach 20-stündiger Ätherextraktion 0,328 g gelbliches Öl.

Der p-Phenylphenacylester vom Smp. 75,5—76,5^o sowie das Amid vom Smp. 150—151,5^o gaben mit diesen Derivaten aus synthetisch bereiteter 2-Methyl-cyclopentan-1-carbonsäure keine Schmelzpunktserniedrigung.

Ozonisation der Säure C₇H₈O₃: Essigsäure und Bernsteinsäure:

1 g Säure wurde in 150 cm³ frisch dest. Chloroform gelöst und bei -20^o während 4 Stunden mit gewaschenem und trockenem Ozon behandelt. Das Lösungsmittel dampfte man im Vakuum bei 30^o ab und schüttelte das zähflüssige Ozonid mit 150 cm³ sauerstoff-freiem Wasser während 16 Stunden.

Aus der sauren wässrigen Lösung wurden 200 cm³ Flüssigkeit in eine bei -20^o stehende Vorlage mit Wasserdampf abgeblasen.

Im Destillat wurde Acetaldehyd als 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Smp. 166—167,5^o, sowie total 0,256 g Essigsäure als p-Phenylphenacylester vom Smp. 110,5—112^o und als S-Benzylthiuroniumsalz vom Smp. 134—135^o nachgewiesen.

Der kongosaure Destillationsrückstand wurde mit Kochsalz gesättigt und während 30 Stunden mit Äther extrahiert. Beim Einengen des Äthers schieden sich weisse Krystalle mit einem Rohsmp. von 181—183^o ab. Der Abdampfückstand wurde aus wenig Alkohol umkrystallisiert, schmolz dann bei 185—186,5^o und erwies sich als Bernsteinsäure. Das S-Benzylthiuroniumsalz schmolz bei 149—150^o und weder die Säure noch das Derivat gaben mit authentischem Material gemischt eine Schmelzpunktserniedrigung.

Bariumhydroxydspaltung des α -Dihydro-pikrotoxinins: Der Versuch wurde unter gleichen Bedingungen und mit den gleichen Mengen wie beim Pikrotoxinin angegeben durchgeführt. Die Resultate sind, abgesehen vom Fehlen des Acetons und einer kleineren Ausbeute an Kohlendioxyd (0,1 Mol.), identisch mit denjenigen aus Pikrotoxinin.

Zusammenfassung.

Durch siedende Bariumhydroxydlösung werden aus Pikrotoxinin 0,5 Mol. Aceton und knapp 0,3 Mol. Kohlendioxyd abgespalten. α -Dihydro-pikrotoxinin liefert bei gleicher Behandlung kein Aceton und nur 0,1 Mol. Kohlendioxyd. Als saure Reaktionsprodukte wurden neben wenig α -Pikrotoxininsäure $\Delta^{1,2}$ -2-Methyl-3-oxo-cyclopentan-1-carbonsäure und die entsprechende 5-Oxyverbindung nachgewiesen.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.
