

## 32. Manfred Oesterlin: Strychninstudien, II. Mittel.: Untersuchungen und Umsetzungen mit Strychninoxyd.

[Aus d. Freiburger Forschungslaborat. d. ASTA A.-G. Brackwede.]

(Eingegangen am 13. Januar 1943.)

Das *N*-Oxyd des Strychnins wurde erstmalig von Pictet und Mattison<sup>1)</sup> hergestellt. Es entsteht nach diesen Autoren aus Strychnin durch Erwärmen mit 3-proz. Wasserstoffperoxyd auf 80—90°, ist ziemlich leicht löslich in heißem Wasser, schwer in kaltem, leicht in Alkohol. Sein Schmelzpunkt wurde zu 198—199° angegeben. Später hat dann Polonovsky<sup>2)</sup> im Rahmen seiner Untersuchungen über Genalkaloide dieses Oxyd von neuem bereitet und festgestellt, daß es, im Gegensatz zu den Angaben von Pictet und Mattison, saure Kaliumjodidlösung nicht braun färbt und in reinem Zustand bei 216° schmilzt. Diese Schmelzpunktsdifferenz führte Polonovsky auf den Gehalt an freiem Wasserstoffperoxyd zurück, das er in dem Rohprodukt mittels Katalase nachweisen und messen konnte.

Da wir Strychninoxyd zu weiteren chemischen Umsetzungen in größerer Menge benötigten, haben wir diesen Stoff, seine Eigenschaften und Bildungsweisen genauer untersucht. Setzt man Strychnin mit 10 Tln. 3-proz. Wasserstoffperoxyd bei 80° unter Rühren um, so geht es langsam in Lösung, welche sich etwas gelbbraun färbt. Beim Erkalten fällt in fast 90-proz. Ausbeute das *N*-Oxyd in wohlausgebildeten Krystallen an, die getrocknet den von Pictet beschriebenen Schmp. 198—199° haben. Versucht man in diesem Produkt, das mit Kaliumjodid-Schwefelsäure eine deutliche Braunfärbung gibt, den Sauerstoff titrimetrisch zu bestimmen, so erhält man Werte, die nur etwa 30% des theoretischen ausmachen, unabhängig davon, ob man das *N*-Oxyd in wäßriger oder Eisessiglösung mehr oder weniger lang in der Kälte oder Wärme mit der HJ-Säure reagieren läßt. Wird das *N*-Oxyd aus Wasser umkrystallisiert, so verringert sich der so analytisch feststellbare Sauerstoffwert immer mehr, und bei der 3. oder 4. Fraktion ist er praktisch 0. Gleichzeitig mit dieser Sauerstoffabnahme steigt der Schmelzpunkt langsam an, erreicht bei der 3. und 4. Fraktion seinen Höhepunkt von 212—214°, um bei weiterer Krystallisation wieder abzufallen auf 209°. Diese Erscheinung fand darin ihre Erklärung, daß der Schmelzpunkt des Strychninoxids — eigentlich handelt es sich um einen Zersetzungspunkt — weitgehend abhängig ist von der Krystallgröße und der Erhitzungsgeschwindigkeit. Es war möglich, durch Abänderung dieser beiden Faktoren Differenzen von 4—5° festzustellen. Diese physikalische Konstante war demnach als Kriterium der Reinheit wenig geeignet. Da die Sauerstoffbestimmung mit Kaliumjodid-Schwefelsäure zu keinem Ergebnis führte, suchten wir nach einem anderen maßanalytischen Verfahren und fanden ein solches in der Verwendung von Natriumbisulfit. Setzt man Strychninoxyd vom Schmp. 198° bei 60° mit Natriumbisulfitlösung im Überschuß um, so ergibt sich titrimetrisch ein Sauerstoffgehalt, der um ungefähr 30% zu hoch liegt. Wir vermuteten auf Grund dieses Befundes, daß demnach mit Kaliumjodid-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> nur das freie Peroxyd, mit Bisulfit dagegen sowohl dieses Peroxyd als auch das *N*-Oxyd erfaßt wird. Die Untersuchung weiterer *N*-Oxyd-Fractionen verschiedener Herkunft bestätigte uns diese Annahme.

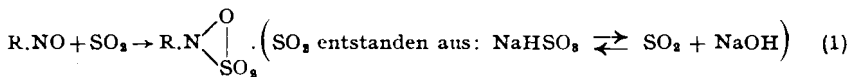
<sup>1)</sup> B. 38, 2782 [1905].

<sup>2)</sup> Bull. Soc. chim. France [4] 39, 1147 [1927].

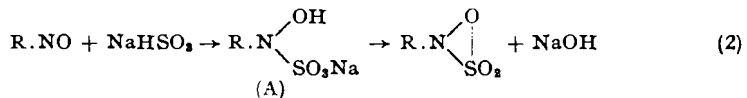
Versetzt man eine etwa 1-proz. Strychninoxydlösung bei 60° mit überschüssiger Natriumbisulfitlösung, so krystallisiert alsbald ein farbloser Körper aus, welcher mit Ammoniak in der Kälte behandelt, immer schwefelhaltig bleibt. Unsere Vermutung, daß es sich hierbei um die Beimengung eines schon von Auerbach und Wolffenstein<sup>3)</sup> bei anderen Aminoxyden beschriebenen Sulfaminsäureanhydrids handeln könnte, wurde bestätigt. Behandelt man das Strychninoxyd, in Methanol gelöst, mit Bisulfitlösung in der Kälte, so krystallisiert dieses *N*-Oxy-sulfaminsäureanhydrid der Formel  $R.N \begin{matrix} \diagup O \\ | \\ SO_2 \end{matrix}$  in reinstem Zustand langsam aus. Dieser Stoff ist naturgemäß in Säuren und Laugen unlöslich; er ist schwer löslich in Wasser, Alkohol und Äther, leicht löslich in Chloroform. Beim Schmelzpunkt färbt er sich gegen 265° langsam braun und zersetzt sich. Durch Kochen mit Alkali oder Mineralsäure geht das Sulfaminsäurederivat unter Abspaltung von Schwefelsäure in Strychnin über. Das gleiche Produkt entsteht übrigens auch bei der Umsetzung des Strychninoxyds mit SO<sub>2</sub>, besonders in der Kälte. Selbst wenn dieses Gas in die kochende Lösung des Strychninoxyds eingeleitet wird, entstehen kleine Mengen des Sulfaminsäureproduktes. Darauf dürfte es auch zurückzuführen sein, daß Pictet und Mattison bei ihrer *N*-Oxydsauerstoff-Bestimmung<sup>1)</sup> trotz Anwesenheit von viel freiem Peroxyd zu wenig Sauerstoff fanden.

Die Bildung dieses Derivats aus Strychninoxyd und Natriumbisulfit war jedenfalls überraschend. Zu seiner Bildung waren vor allem 2 Wege gegeben:

Entweder tritt das in der Bisulfitlösung vorhandene freie SO<sub>2</sub> direkt mit dem *N*-Oxyd in Reaktion:



oder das ganze Natriumbisulfit lagert sich an das *N*-Oxyd an und zerfällt sekundär in NaOH und das *N*-Oxy-sulfaminsäureanhydrid:



Im ersten Falle verschwindet das jodometrisch titrierbare nicht umgesetzte Bisulfit in gleichem Maße wie die entstehende NaOH die Acidität der Lösung vermindert. Im zweiten Falle dagegen verschwindet das Bisulfit, ohne daß sofort eine äquivalente Menge NaOH entsteht. Das heißt, im zweiten Falle bleiben die Werte an verbrauchter NaOH zur Neutralisation hinter den verbrauchten Werten der Jodlösung zurück, nämlich so lange, als dies die Stabilität des Anlagerungsproduktes (A) erlaubt. Am Ende der Reaktion müssen diese Titrationswerte wieder übereinstimmen. Eine Überprüfung der Verhältnisse läßt mit großer Wahrscheinlichkeit den Ablauf nach Schema 2 vermuten.

Diese Versuche haben zu der Erkenntnis geführt, daß das Strychninoxyd verhältnismäßig beständig ist und sich nur schwer reduzieren läßt. Wir

<sup>3)</sup> B. 32, 2507 [1899].

versuchten daher, sofort zu einem wasserstoffperoxydfreien Strychninoxyd zu gelangen, indem wir nach der Umsetzung des Strychnins mit  $H_2O_2$  ohne Isolierung des *N*-Oxyds das vorhandene überschüssige Peroxyd mit Katalysatoren in der Hitze zerstörten und dann erst das *N*-Oxyd zur Abscheidung kommen ließen<sup>4)</sup>. Dies gelang in der Tat sowohl mit Metallen der Platingruppen als auch, gleichzeitig billiger, mit frisch gefälltem Mangandioxyd. Allerdings gehen bei Anwendung von  $MnO_2$  nicht unwesentliche Mengen Mangan in Lösung, aber diese stören die Reinheit des anfallenden *N*-Oxyds keineswegs. Bei solcher Reaktionsweise entsteht ein Strychninoxyd, das keine Reaktion mit Kaliumjodid-Schwefelsäure gibt, den erwarteten Sauerstoffgehalt besitzt und bei 209—212° schmilzt.

Wird Strychnin dagegen mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd behandelt, so geht es in der Wärme sehr rasch in Lösung, welche beim Erkalten farblose Krystalle ausscheidet, die bei 193—194° schmelzen. Der Analyse nach handelt es sich um Strychninoxyd, das ziemlich genau 1 Mol.  $H_2O_2$  enthält. Ob dieses Wasserstoffperoxyd dabei an der Säureamidgruppe gebunden ist<sup>5)</sup>, wurde nicht weiter untersucht.

Behandelt man dieses reine Strychninoxyd mit wäßriger oder alkoholischer Alkalilauge oder Natriumalkoholatlösung, so geht es, besonders in der Wärme, rasch in einen alkalilöslichen Stoff über, welcher sich mit schwachen Säuren bei  $p_{H}$  5 ausfällen läßt. Dieser in rohem Zustand gelbe Niederschlag, der sehr große Neigung besitzt, beim Trocknen glasig zu erstarren, besteht aus mindestens zwei Komponenten, deren restlose Trennung und Erkennung uns noch nicht vollständig gelungen ist. Theoretisch besteht die Möglichkeit zur Bildung der *N*-Oxyd-strychninsäure — analog der Bildung der Strychninsäure aus Strychnin — und, wie dort, zur Bildung der *N*-Oxyd-isostrychninsäure, welche bei der Entstehung der Strychninsäure so gut wie immer zugegen ist<sup>6)</sup>. Da jedoch nach Reduktion der *N*-Oxyd-Gruppe in diesem Reaktionsgemisch das Auftreten von Isostrychninsäure nie nachgewiesen werden konnte, entfällt allerdings diese theoretisch denkbare Reaktionsfolge. Dagegen gelang es, aus dem rohen gelben Reaktionsprodukt reine *N*-Oxyd-strychninsäure zu isolieren. Sie bildet ein in 90-proz. Alkohol schwer lösliches Natriumsalz, das in prächtigen langen Prismen auskristallisiert, aus welchem dann in wäßriger Lösung die freie Säure gewonnen werden kann. Diese bildet farblose Prismen, welche bei 232—234° (Zers.) schmelzen, schwer löslich sind in Wasser, Alkohol, Äther und Chloroform. Besonders in Wasser bildet diese Säure leicht übersättigte Lösungen. Die *N*-Oxyd-strychninsäure ist bedeutend stärker sauer als Strychninsäure und läßt sich daher mit Alkali gegen Phenolphthalein genau titrieren.

Durch saure Reduktionsmittel, wie Zinnchlorür, geht sie augenblicklich in Strychnin über, wahrscheinlich nach vorausgegangener Bildung von Strychninsäure. Von den in alkalischem Medium wirksamen Reduktionsmitteln sind vor allem Ferrohydroxyd und Natriumhydrosulfit zu nennen. Mit beiden entsteht Strychninsäure. Diese stimmt in allen physikalischen und chemischen Eigenschaften mit der Strychninsäure von Tafel<sup>7)</sup> überein und zeigt nur einen mehr qualitativ faßbaren Unterschied: Während die Strychninsäure von Tafel sehr luftempfindlich ist, ist diese Luftempfindlichkeit hier herabgesetzt, jedoch nicht beseitigt. Beim Erhitzen mit Mineral-

<sup>4)</sup> Das Verfahren ist zum Patent angemeldet.

<sup>5)</sup> C. 1938 I, 1583.

<sup>6)</sup> I. Mitteil.: B. 76, 172 [1943].

<sup>7)</sup> A. 264, 33 [1891].

säure geht sie rasch in Strychnin über. Da alle Reaktionen, die Bildung des Strychninoxyds, der *N*-Oxyd-strychninsäure und der Strychninsäure in guter Ausbeute und ohne Schwierigkeiten ablaufen, war hier ein Weg gefunden worden zu ertragreicher Herstellung der sonst nur schwer zugänglichen Strychninsäure<sup>8)</sup>.

Recht eigenartig übrigens ist das Verhalten der *N*-Oxyd-strychninsäure gegen Natriumbisulfitlösung und gegen Ammoniumsulfidlösung. Läßt man auf eine gegen Phenolphthalein neutralisierte *N*-Oxyd-strychninsäurelösung Natriumbisulfit in kleinem Überschuß einwirken, so entsteht sowohl in der Wärme als auch in der Kälte nur Strychnin, während keine Strychninsäure nachweisbar ist. Es hat also den Anschein, als ob diese schwache Säurekonzentration des Bisulfits genügt, den Ringschluß der Strychninsäure zum Strychnin zu bewerkstelligen. Benutzt man an Stelle des Natriumbisulfits eine wäßrige Lösung von Ammoniumsulfid, so tritt auch hier als Hauptprodukt Strychnin auf, während nur Spuren Strychninsäure anfallen, obgleich die Lösung kaum mehr sauer ist. Löst man jedoch 1 Mol. *N*-Oxyd-strychninsäure in 4—6 Mol. Ammoniak und versetzt mit Ammoniumsulfidlösung in geringem Überschuß, so entstehen auch hier, trotz des alkalischen Reaktionsmediums, mindestens 50% Strychnin und ungefähr ebensoviel Strychninsäure. Es bleibt vorläufig völlig unklar, wodurch dieser Ringschluß unter alkalischen Bedingungen erfolgt. Bei der Umsetzung von Natriumsulfid in alkalischem Medium mit *N*-Oxyd-strychninsäure bleibt diese unverändert.

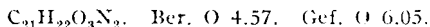
### Beschreibung der Versuche.

#### Strychnin-*N*-oxyd.

I) 50 g Strychnin, puriss., feinst gepulvert, werden in 500 ccm 3-proz. Wasserstoffperoxyd auf der Heizplatte bei 80° so lange gerührt, bis alles in Lösung gegangen ist, was etwa 4—5 Stdn. dauert. Die klare Lösung wird unter Rühren rasch gekühlt, wobei sich das *N*-Oxyd fein krystallin abscheidet. Ausb. 45—48 g. Schmp. 198—199°. Löslichkeit in Wasser bei 19.5°: 0.38%. (Pictet und Mattison geben 1.86% an; diese Löslichkeit läßt sich mit den erhaltenen Ausbeuten nicht vereinbaren.)

Sauerstoffbestimmung im Strychnin-*N*-oxyd: 0.7 g Oxyd werden in 20 ccm Eisessig gelöst, mit Kaliumjodid und 5 ccm 10-proz. Schwefelsäure versetzt und erwärmt. Nach 15 Min. Stehenlassen wird das ausgeschiedene Jod titriert. Gef. 1.52% O.

1 g *N*-Oxyd wird in 60 ccm Wasser bei 60° gelöst, mit 10 ccm 10-proz. Natriumbisulfitlösung versetzt, auf 100 ccm aufgefüllt und 24 Stdn. stehengelassen. 10 ccm dieser Lösung, die inzwischen trübe geworden ist, werden ungeachtet des Niederschlags mit  $n_{10}^2$ -Jod titriert.



Die Differenz der beiden analytisch erhaltenen Werte, 6.05—1.52, beträgt 4.53%.

II) 50 g Strychnin werden wie unter I mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  bei 80° umgesetzt. Wenn alles in Lösung gegangen ist, wird die Temp. auf 85° gesteigert. Dann setzt man langsam eine frisch hergestellte Aufschwemmung von  $\text{MnO}_2$  (aus  $\text{KMnO}_4$  und Methanol hergestellt) zu, bis die Gasentwicklung aufhört. Man wärmt auf 90° an, gibt etwas Kohle zu und saugt ab. Beim Erkalten

<sup>8)</sup> Das Verfahren ist zum Patent angemeldet.

fallen fast farblose Krystalle aus, die man mit Wasser gut nachwäscht. Ausb. 45—48 g. Schmp. 208—210°. Löslichkeit in Wasser bei 19.5°: 0.376%.

$C_{21}H_{22}O_3N_2$ . Ber. O 4.57. Gef. (mit Kaliumjodid-Schwefelsäure wie unter I) 0.1, (mit Natriumbisulfit) 4.61.

III) 10 g Strychninbase werden mit 50 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd auf dem Wasserbad erwärmt, bis alles in Lösung gegangen ist. Beim Erkalten farblose Krystalle, die abgesaugt und im Exsiccator über KOH bei 0° getrocknet werden.

$C_{21}H_{22}O_3N_2, H_2O_2$ . Ber. Gesamtwasserstoff 8.2, Peroxydsauerstoff 4.1.

Gef. (mit Kaliumjodid-Schwefelsäure) O 4.0, (mit Natriumbisulfit) O 8.14.

Strychnin-*N*-oxy-sulfaminsäureanhydrid: 2 g Strychnin-*N*-oxyd werden in 30 ccm Methanol gelöst und mit 20 ccm 10-proz. Natriumbisulfitlösung versetzt. Man füllt auf 75 ccm auf und läßt den verschlossenen Kolben 24 Stdn. im Eisschrank stehen, saugt die dann ausgefallenen Krystalle ab, wäscht sie mit Methanol und Wasser aus und trocknet über KOH. Farblose glänzende Prismen, welche sich über 260—265° langsam bräunen, ohne zu schmelzen. Sehr schwer löslich in Wasser, Alkohol, Äther, Aceton; leicht in  $CHCl_3$ .)

4.525 mg Sbst.: 0.268 ccm  $N_2$  (22°, 755 mm).

$C_{21}H_{22}O_5N_2S$ . Ber. N 6.76, S 7.73. Gef. N 6.81, S 7.55.

Durch 20 Min. Kochen mit Natronlauge, Ammoniaklösung oder Mineralsäure geht das Sulfaminsäureanhydrid in Strychnin bzw. mineralsaures Salz über.

Untersuchungen über die Bildungsweise des Strychnin-*N*-oxy-sulfaminsäureanhydrids: 2.5 g Strychnin-*N*-oxyd wurden in 75 ccm eiskaltem Methanol gelöst und mit 25 ccm kalter 10-proz. Natriumbisulfitlösung versetzt und mit Eiswasser auf 250 ccm aufgefüllt. Der Meßkolben wurde während des Versuchs in Eiswasser gestellt. In geeigneten Abständen wurden je 10 ccm zur Titration gegen  $n/_{10}$ -Jod und gegen  $n/_{10}$ -NaOH (Thymolphthalein) entnommen. Eine analog hergestellte Bisulfitverdünnung ohne Strychninoxyd diente als 0-Wert.

Reaktionszeit in Stdn.	Umgesetztes <i>N</i> -Oxyd aus NaOH-Verbrauch ber. in %	Umgesetztes <i>N</i> -Oxyd aus Jod-Verbrauch ber. in %
1	43.7	27.1
2	55.9	34.1
4	62.9	42.0
6	66.4	53.4
8	72.4	63.9
24	101.4	94.5

Bei der Reaktionsform:  $R \cdot NO + NaHSO_3 \rightarrow R \cdot N \begin{array}{l} \diagup O \\ | \\ \diagdown SO_3 \end{array} + NaOH$  müßte die Abnahme des Bisulfits (durch Jodtitration bestimmt) mit der Zunahme der entstehenden NaOH übereinstimmen. Bei der Reaktionsform:  $R \cdot NO + NaHSO_3 \rightarrow R \cdot N \begin{array}{l} \diagup OH \\ | \\ \diagdown SO_3 \cdot Na \end{array}$   
 $\rightarrow R \cdot N \begin{array}{l} \diagup O \\ | \\ \diagdown SO_2 \end{array} + NaOH$  und vorübergehender Stabilität des Natriumbisulfit-Anlagerungs-

<sup>9)</sup> s. a. H. Leuchs, B. 78, 732 u. 736 [1940].

produktes wird keine Natronlauge in Freiheit gesetzt, die Acidität, d. h. der NaOH-Verbrauch zur Neutralisation der Lösung ist höher. Die in der Tafel schon umgerechneten Werte zeigen an, daß sich das Anlagerungsprodukt schon in der ersten Stunde reichlich bildet und dann langsam wieder zerfällt.

*N*-Oxy-strychninsäure: 50 g Strychninoxid werden in 500 ccm Wasser, welches 12—20 g NaOH enthält, aufgeschwemmt und bei 60—80° so lange gerührt, bis alles in Lösung gegangen ist, wozu 4—6 Stdn. gebraucht werden. Man rührt noch 30 Min. weiter, läßt erkalten, klärt eventuell mit Talk und säuert in der Kälte mit Essigsäure bis  $p_{Hf}$  5 an. Der Niederschlag wird ausgewaschen und im Exsiccator möglichst rasch über KOH getrocknet. Dann wird er in 300 ccm Alkohol suspendiert und mit einem kleinen Überschuß an 10-proz. Natronlauge versetzt, wodurch alles in Lösung geht. Beim Stehenlassen bei —5° scheiden sich lange Krystalle des Na-Salzes der *N*-Oxyd-strychninsäure aus, die man mit wenig Alkohol nachwäscht, in Wasser auflöst und durch Ansäuern ausfällt. Aus Äthanol erhält man schneeweiße Krystalle, welche bei 232—234° schmelzen, schwer löslich in Wasser und Alkohol sind, aber in beiden leicht übersättigte Lösungen bilden.

0.520 g Sbst. verbr. (gegen Phenolphthalein) 13.86 ccm  $n/10$ -NaOH. --- 5.844 mg Sbst.: 0.365 ccm  $N_2$  (21°, 755 mm).

$C_{21}H_{24}O_4N_2$ . Ber. N 7.44. Mol.-Gew. 368.  
Gef. „ 7.21. „ 375.

Als starke Säure ist die *N*-Oxyd-strychninsäure in Ammoniaklösung leicht löslich und fällt aus der Lösung in Natronlauge mit Ammoniumsalzen nicht aus (Unterschied zur Strychninsäure).

Reduktion der *N*-Oxyd-strychninsäure zu Strychninsäure: 36.8 g ( $1/10$  Mol) *N*-Oxyd-strychninsäure werden in 20 g Natronlauge ( $6/10$  Mol) + 300 ccm Wasser gelöst und bei 50° mit einer Lösung von  $2/10$  Mol Ferrosulfat versetzt. Man schüttelt auf der Maschine, bis der Niederschlag dunkelbraun geworden ist, saugt ab, wäscht mit Wasser nach, klärt das Filtrat mit Talk und gibt Essigsäure bis  $p_H$  6.5—7.0 zu. Fast augenblicklich kommt die Strychninsäure zur Abscheidung, die man zur Reinigung noch einmal aus Natronlauge umfällt. Schmp. 268—270° (Schmp. des Strychnins). Ausb. 60—80° der eingesetzten *N*-Oxyd-strychninsäure.

*N*-Oxyd-strychninsäure und Schwefligsaure Salze: 5 g Säure wurden in Wasser suspendiert, mit NaOH gegen Phenolphthalein neutralisiert und in Lösung gebracht. Man versetzt die Lösung mit 20 ccm 10-proz. Natriumbisulfatlösung und läßt bei Zimmertemperatur 24 Stdn. stehen. Im Laufe dieser Zeit scheiden sich kleine Mengen Strychnin ab. Analog verläuft die Reaktion bei Anwendung von Ammoniumsulfid. Auch die Zugabe von Spuren von Salzen des Kobalts, Eisens oder Mangans, welche die Reduktionsfähigkeit des Ammoniumsulfids erhöhen, ändern an der Reaktionsfolge praktisch nichts. Wird die Säure in 3—5 Mol. Ammoniak gelöst und mit Ammoniumsulfid versetzt und erwärmt, so trübt sich die Lösung ziemlich bald. Der entstandene Niederschlag besteht aus Strychnin und Strychninsäure in wechselnden Mengen. Aus der Lösung konnten durch Zugabe von Ammoniumchlorid noch etwas Strychninsäure ausgefällt werden. Die Bildung von Strychnin ließ sich in keinem Falle vermeiden.