

PETER ROSENMUND
Über 2-Diazo-strychnin

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.
(Eingegangen am 7. Juni 1961)

Herrn Prof. Dr. K.-W. Rosenmund zum 77. Geburtstag am 15. Dezember

Die Diazogruppe des aus Aminostrychnin erhältlichen Diazostrychnins wird gegen Halogen ausgetauscht und so die Konstitution der bisher bekannten Halogenstrychnine bewiesen. Durch Austausch gegen H erhält man Strychnin zurück, ein Beweis, daß Nitro- und Aminostrychnin den unveränderten Bau des Alkaloids besitzen.

H.-G. BOIT und H. EGLER¹⁾ bewiesen vor einiger Zeit, daß sich die Nitrogruppe im Mononitrostrychnin in Position 2 befindet. Damit war auch die Konstitution des aus dem Nitrostrychnin durch Reduktion erhältlichen Aminostrychnins gesichert. Es wurde unseres Wissens bis heute nicht versucht, die Stellung der Halogene im Chlor- und Bromstrychnin exakt zu beweisen, obgleich diese Verbindungen Zwischenprodukte der zuletzt von BOIT¹⁾ dargestellten Mononitrobrom- und Chlorstrychnine sind. Wir fanden nun einen einfachen Weg, mittels der Sandmeyer-Reaktion das aus Aminostrychnin erhältliche Diazostrychnin in Halogenstrychnin überzuführen. Die Reaktion verläuft unter Einhalten gewisser Bedingungen mit recht guten Ausbeuten und kann somit auch präparativ von Interesse sein.

Ein Diazostrychnin wurde, soweit uns bekannt, bisher nur von H. WIELAND und K. KAZIRO²⁾ erhalten, und zwar durch Diazotieren des aus Isonitrosostrychnin erhältlichen 11-Amino-strychnins. Ein *ar*-Diazo-strychnin ist demnach bis heute unbekannt, obgleich sich ein solches aus 2-Amino-strychnin leicht und quantitativ bildet. Dieses 2-Diazo-strychnin ist thermisch recht stabil; es empfiehlt sich daher, die Diazotierung bei höherer als der sonst üblichen Temperatur vorzunehmen, da sonst die Reaktionszeiten zu lang werden. In Schwefelsäure liegt die günstigste Temperatur bei 50°. Hierbei tritt nennenswerte Zersetzung noch nicht auf, selbst bei 100° erfolgt diese nur sehr langsam unter starker Dunkelfärbung und Bildung verschiedener Produkte. Nachweisen läßt sich die Diazoniumverbindung durch die übliche Kupplungsreaktion mit β -Naphthol. Hierbei bildet sich ein kirschroter, in Säuren und Laugen schwerlöslicher Azofarbstoff. Eine Probe kristallisierte nach längerem Aufbewahren in ziegelförmigen Stäben, Perchlorsäure fällt das in Wasser schwerlösliche Diazoniumperchlorat, welches in trockenem Zustand und beim Erhitzen auf 140° heftig explodiert. Es kann aus Dimethylformamid unter Zusatz von Wasser umkristallisiert werden.

Mit der gleichen Gewichtsmenge Kupfer(I)-halogenid, komplex gelöst in der entsprechenden Halogenwasserstoffsäure bzw. deren Salzen, erfolgt Umsetzung zu den

¹⁾ Chem. Ber. 88, 247 [1955].

²⁾ Liebigs Ann. Chem. 506, 60 [1932].

entsprechenden Halogenstrychninen. Die Ausbeuten sind den bei den bisherigen Verfahren angegebenen^{3,4)} kaum unterlegen und betragen im Durchschnitt 60–70%. Wichtig ist bei diesen Umsetzungen eine hohe Konzentration der substituierenden Ionen. So gelingt die Umsetzung zu dem bisher unbekanntem Jod- und auch zu dem Rhodanstrychnin nur bei Gegenwart sehr großer Mengen Jod- und Rhodanionen. In der Kälte tritt kaum Reaktion ein; bei der Darstellung des Jodstrychnins erwies sich das Vorhandensein von Kupfer(I)-jodid als notwendig. Bei der Aufarbeitung wird die nach beendeter Reaktion ammoniakalisch gemachte Lösung gewöhnlich mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Schmelzpunkt des reinen, kristallwasserfreien Jodstrychnins liegt bei 205–207°, während Strychnin selbst bei 268° schmilzt. Das Rhodanstrychnin ließ sich nicht kristallin erhalten. Die von uns hergestellten Halogenstrychnine dürften der Bildungsweise nach alle das Halogen in der 2-Stellung enthalten. Die Identität der von H. LEUCHS erhaltenen Chlor- und Bromstrychnine mit unseren Verbindungen konnte durch Vergleich der IR-Spektren sowie der Schmelz- und Misch-Schmelzpunkte gesichert werden.

Um zu überprüfen, ob durch die Halogenierungs- oder Nitrierungsreaktion das Skelett des Strychnins verändert wurde, ersetzten wir die Diazogruppe mittels unterphosphoriger Säure⁵⁾ durch Wasserstoff. Nach dem Aufarbeiten konnte Strychnin, welches sich von natürlichem IR-spektroskopisch, im Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt nicht unterscheiden ließ, in über 70% Ausbeute isoliert werden.

ANHANG

Verbesserte Darstellung von Mononitrostrychnin

Die bisherigen Methoden der Darstellung des Mononitrostrychnins befriedigen nicht ganz. H. LEUCHS und F. KRÖHNKE⁶⁾ nitrierten Strychnin mit konz. Salpetersäure, ohne nähere Angabe der Verweilzeit des Alkaloids in der Säure oder Hinweise auf die Qualität derselben. Wir fanden bei der Nacharbeitung der Vorschrift, daß der Gehalt der Salpetersäure an Stickoxyden entscheidend ist für den Verlauf der Reaktion. Eine alte Säure mit hohem Gehalt an nitrosen Gasen lieferte nach dieser Vorschrift nur dunkle Schmier. Wird jedoch die Bildung von Stickoxyden durch Zugabe von Harnstoff unterdrückt, so findet selbst nach tagelanger Einwirkung keine vollständige Umsetzung statt, in erheblicher Menge kann unverändertes Ausgangsmaterial isoliert werden. Das Verfahren von W. E. LOEBISCH und P. SCHOOP⁷⁾ hingegen, welches auf der Umlagerung von Strychninnitrat in konz. Schwefelsäure beruht, liefert zwar gute Resultate, jedoch ist die dazu erforderliche Zeit von acht Tagen präparativ störend. Wir fanden nun, daß das Verfahren von LOEBISCH zu ausgezeichneten Ergebnissen führt, wenn die zur Umlagerung verwendete Schwefelsäure im Vol.-Verhältnis 7:3 mit Wasser verdünnt wird. Die Reaktion führt bereits nach 1 Stde. zu quantitativer Umsetzung. Für die Weiterverarbeitung zu Aminostrychnin ist es nicht erforderlich, das rohe Nitrostrychnin umzukristallisieren. Die Gesamtausbeute an Aminostrychnin, bez. auf Strychninnitrat, beläuft sich dann auf rund 90%. Auch wirkt sich die Verwendung von metallischem Zinn an Stelle von Zinn(II)-chlorid bei der Reduktion des Nitro- zu Aminostrychnin günstig aus.

³⁾ H. LEUCHS und K. STEINBORN, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1577 [1938].

⁴⁾ H. LEUCHS und D. RITTER, Ber. dtsch. chem. Ges. 52, 1583 [1919].

⁵⁾ N. KORNBUM, G. D. COOPER und J. E. TAYLOR, J. Amer. chem. Soc. 72, 3013 [1950].

⁶⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 2177 [1929].

⁷⁾ Mh. Chem. 6, 844 [1885]; vgl. auch R. H. SIDDIQUI, S. K. BASHEV und S. M. ALI, J. Indian chem. Soc. 21, 285 [1944]; C. A. 40, 4475 [1946].

Fräulein R. WETZEL möchte ich auch an dieser Stelle für die Anfertigung der IR-Spektren, Herrn cand. chem. W. HAASE für gewissenhafte Mitarbeit bei der Ausarbeitung der Vorschrift für das Mononitrostrychnin danken.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *Nitrostrychnin*: 40 g möglichst grobkristallisiertes *Strychninnitrat* werden in eine auf 0° gekühlte Mischung aus 230 ccm konz. Schwefelsäure und 90 ccm Wasser unter gutem Rühren im Verlaufe von 10 Min. eingetragen. Mit Hilfe eines Thermostaten hält man die Temperatur während des Lösungsprozesses, der etwa 30–60 Min. in Anspruch nimmt, genau zwischen 12 und 14°. Auftretende Klumpen werden mit dem Glasstab zerdrückt. Unter mechanischem Rühren gießt man auf ca. 1.5 kg Eis und neutralisiert mit ca. 650 ccm konz. Ammoniak unter Vermeidung örtlicher Erhitzung auf pH 8. Zur Kristallisation des gelben, flockigen Niederschlages erwärmt man vorsichtig auf dem Wasserbad auf 60–65°. Das nach dem Abkühlen abgesaugte und mit Wasser gewaschene und getrocknete Rohprodukt schmilzt bei etwa 209–225° und ist für die Weiterverarbeitung zu *Aminostrychnin* genügend rein. Ausb. quantitativ. Nach einmaligem Umlösen aus Aceton/Wasser (17:3) unter Zusatz von etwas Carboraffin schmilzt es bei 240–243°. Ausb. 80%.

2. *Aminostrychnin*: 30 g *Nitrostrychnin* werden in 850 ccm 3*n* HCl gelöst und mit ca. 200 g Zinngranalien solange gekocht, bis der Niederschlag gelöst und die Lösung entfärbt ist. Man dekantiert vom Zinn, wäscht mit wenig heißer Säure nach, während das Zinndoppelsalz bereits aus der warmen Lösung auskristallisiert. Man stellt über Nacht in den Eisschrank, saugt ab, wäscht mit 15 ccm 2*n* HCl nach und trocknet. Ausb. an Zinndoppelsalz 45–50 g.

10 g davon werden in 800 ccm Wasser unter Zusatz von 5 ccm konz. Salzsäure heiß gelöst. Man fällt mit H₂S, filtriert und versetzt noch warm mit konz. Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion. Über Nacht kristallisiert die Base in schönen Nadeln, Schmp. 276°. Ausb. 4 g. Aus der Mutterlauge gewinnt man durch dreimalige Extraktion mit je 50 ccm Chloroform noch 1.3–1.5 g unreineres Material. Dieses kristallisiert gut aus Dimethylformamid unter Zusatz von etwas Wasser.

3. *Darstellung der Diazoniumsalzlösung*: Einer auf 25° erwärmten Lösung von 0.5 g *Aminostrychnin* in 3 ccm 2*n* HCl läßt man 2 ccm 5-proz. Natriumnitritlösung zutropfen. Man kann auch bei 50° in 2*n* H₂SO₄ diazotieren (Prüfung mit KJ-Stärkepapier). 1 ccm 20-proz. Perchlorsäure fällt 0.6 g Perchlorat mit dem Detonationspunkt 140°. Einige Kristalle löst man in wenig Wasser. Zusatz von β-Naphthol in 2*n* NaOH fällt einen kirschroten Azofarbstoff.

4. *2-Chlor-strychnin*: 0.5 g *Aminostrychnin* werden in 3 ccm 2*n* HCl diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung fügt man zu einer auf 40° erwärmten Mischung von 0.5 g CuCl und 6 ccm konz. Salzsäure. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung macht man den gekühlten Ansatz mit halbkonzentriertem Ammoniak alkalisch, extrahiert mit Chloroform und befreit i. Vak. vom Lösungsmittel. Den Rückstand löst man in 5 ccm 2*n* Essigsäure und fällt mit 1 ccm 20-proz. Perchlorsäure 0.65 g leichtgefärbten, krist. Niederschlag. Aus Wasser umgelöst, erhält man daraus 0.45 g schmelzpunktreine Base. Die Verbindung erweist sich durch das IR-Spektrum sowie durch Misch-Schmelzpunkt (235°) als identisch mit der von LEUCHS erhaltenen.

5. *2-Brom-strychnin*: 0.5 g in 2*n* H₂SO₄ diazotiertes *Aminostrychnin* läßt man einer aus 50° erwärmten Lösung von 0.5 g CuBr in 14 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure zutropfen. Nach einigen Min. setzt N₂-Entwicklung ein. Man hält darauf 30 Min. auf 90°, kühlt, ver-

setzt mit soviel Wasser, bis die violette Farbe verschwunden ist, darauf mit einem Überschuß an konz. Ammoniak und arbeitet auf, wie unter 4. beschrieben. Ausb. 0.75 g Perchlorat, 0.45 g reine Base vom Schmp. 221°. Nach IR-Spektrum und Misch-Schmelzpunkt identisch mit der von LEUCHS erhaltenen Verbindung.

6. *2-Jod-strychnin*: 0.5 g *Aminostrychnin* werden in 2*n* H₂SO₄ diazotiert und in eine auf 70° erwärmte Lösung von 1 g CuJ in 200 ccm kaltgesättigter KJ-Lösung in dünnem Strahl gegeben. Die dunkelbraune, klare Lösung entwickelt lebhaft Stickstoff, während sich die Reaktionsmischung zusehends trübt, Flocken ausscheidet und am Ende der Reaktion deutlich aufhellt. Nach ca. 30–50 Min. wird gekühlt, ammoniakalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Die auf ca. 20 ccm eingeeengte Chloroformlösung wird gut über Kaliumcarbonat getrocknet und über eine Aluminiumoxydsäule (Aktivitätsstufe I, Woelm, neutral) von 3 cm Höhe und 2.5 cm Durchmesser gereinigt. Man wäscht mit 150 ccm frisch dest. und getrocknetem Chloroform nach. Das farblose Eluat wird i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit 3 ccm Äthanol in der Wärme gelöst und filtriert, Filter sowie Kolben mit 1.5 ccm Äthanol nachgespült und die warme Lösung bis zur Trübung mit Wasser versetzt und in den Eisschrank gestellt. Ausb. 0.4 g farblose, lange Nadeln, Schmp. 136°. Nach dem Trocknen bei 110°: Schmp. 205–207° (aus Äthanol).

C₂₁H₂₁JN₂O₂ (460.3) Ber. C 54.79 H 4.60 N 6.07 Gef. C 54.76 H 4.78 N 5.70

Aus der Mutterlauge gewinnt man noch 0.15 g aus Dimethylformamid umkristallisiertes Pikrat. Schmp. ca. 300° (Zers.). Zur Analyse wird 2 mal aus Dimethylformamid umkristallisiert.

C₂₁H₂₁JN₂O₂·C₆H₃N₃O₇ (689.4) Ber. C 47.04 H 3.51 J 18.41 N 10.16
Gef. C 47.11 H 3.41 J 18.68 N 10.31

7. *Rhodanstrychnin*: 0.5 g in 2*n* H₂SO₄ diazotiertes *Aminostrychnin* wird in die auf 70° erwärmte Lösung von 1 g CuSCN in 100 ccm kaltgesättigter KSCN-Lösung gegossen. Unter Farbvertiefung nach Braun erfolgt lebhaftes N₂-Entwicklung, die bei 90° in kurzer Zeit beendet ist. Die wieder aufgehellte Lösung scheidet beim Erkalten eine geringe Menge bräunlicher Flocken ab. Man macht ammoniakalisch und extrahiert mit Chloroform. Ähnlich, wie beim Jodstrychnin beschrieben, reinigt man den gelben Abdampfrückstand über Aluminiumoxyd und löst den nur schwach gefärbten Rückstand in wenig 2*n* Essigsäure. Mit gesättigter wäßriger Pikrinsäurelösung erhält man in der Hitze ein bereits kristallisiertes Pikrat. Man kann auch auf die Säulenreinigung verzichten und das aus dem Rohprodukt erhältliche Pikrat aus Dimethylformamid fraktioniert fällen. Zur Analyse wird das Pikrat (0.55 g) 4 mal aus Dimethylformamid unter Zusatz von Wasser umkristallisiert. Zu Drusen vereinigte Nadeln, Schmp. gegen 290° unter Dunkelfärbung.

C₂₂H₂₁N₃O₂S·C₆H₃N₃O₇ (620.6) Ber. S 5.17 Gef. S 5.28

8. *Strychnin aus Aminostrychnin*: 0.5 g *Aminostrychnin* werden in 12 ccm 2*n* H₂SO₄ gelöst und mit 2 ccm 5-proz. NaNO₂-Lösung diazotiert. Dazu fügt man auf einmal eine Lösung von 2.5 g NaH₂PO₂ in 15 ccm Wasser und läßt langsam auf 70° kommen. Die Lösung verfärbt sich über Gelb nach Grün und Dunkelbraun. Nach 10 Min. kocht man 5 Min. auf, wobei Farbaufhellung nach Gelbbraun erfolgt. Wenn mit β-Naphthol kein Diazostrychnin mehr nachweisbar ist, fällt man mit Ammoniak, saugt ab und löst den mit Wasser gewaschenen Rückstand in wenig Essigsäure, fügt 1 ccm 2*n* HCl hinzu, verdünnt auf 20 ccm, kocht mit etwas Carboraffin auf, filtriert und fällt mit wäßr. Pikrinsäure. Ausb. 0.6 g krist. Pikrat. Es wird 2 mal aus Dimethylformamid unter Zusatz von Wasser umkristallisiert; die daraus gewonnene freie Base ist nach je 2 maligem Umkristallisieren aus Benzol und Dimethylformamid IR-spektroskopisch sowie in Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt von natürlichem Strychnin nicht zu unterscheiden.