

## Untersuchungen über Strychnin.

### I. Abhandlung.

Von **W. F. Loebisch** und **P. Schoop**.

(Aus dem Laboratorium für angewandte medizinische Chemie der k. k. Universität Innsbruck.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 15. October 1885.)

### Einwirkung von Salpetersäure auf Strychnin.

Durch Einwirkung von Salpetersäure verschiedener Concentration auf Strychnin wurden bisher zum Theil Dinitroderivate desselben, zum Theil nitrirte Zersetzungsproducte des Strychnins erhalten. So fanden Nicholson und Abel<sup>1</sup> bei der Darstellung von salpetersaurem Strychnin, dass, wenn die Salpetersäure zu concentrirt ist, beim Erwärmen Gelbfärbung der Lösung eintritt, und halten das veränderte Product für Strychnin, welches ein Wasserstoffatom durch die Elemente der Untersalpetersäure ersetzt enthält. R. Schiff<sup>2</sup> erhielt bei Einwirkung von warmer Salpetersäure auf Strychnin eine Säure, welche oberhalb 300° C. unter Zersetzung schmilzt und welche rothe, amorphe Salze liefert.

Claus und Glassner<sup>3</sup> erhielten durch Einleiten von Salpetrigsäuregas in eine kochende, alkoholische Strychninlösung salpetersaures Dinitrostrychnin; wurde aber Salpetrigsäuregas auf eine wässrige Lösung von Strychnin einwirken gelassen, dann erhielten sie unter Abspaltung von Kohlensäure Kakostrychnin, dem die Formel  $C_{21}H_{19}(NO_2)_3N_2O_4$  zugeschrieben wird. Auch Hanriot<sup>4</sup> erhielt ein Dinitrostrychnin durch Eintragen von

<sup>1</sup> Annal. Chem. Pharm. 70, 79—104.

<sup>2</sup> Ber. d. deutschen chem. Ges. 11, 1250.

<sup>3</sup> Dasselbst 14, 772.

<sup>4</sup> Compt. rend. 96, 585.

Strychnin in kalte ( $-10^{\circ}\text{C.}$ ) rauchende Salpetersäure. Dasselbe ist verschieden von dem durch Claus und Glassner dargestellten Producte und gibt bei der Reduction in saurer Lösung ein Diamidostrychnin. In jüngster Zeit theilte Shenstone<sup>1</sup> mit, dass beim Erwärmen von Strychnin mit rauchender Salpetersäure Pikrinsäure entstehe.

Bei der Einwirkung von Salpetersäuren wechselnder Stärke auf Strychnin zeigte sich, dass die Salpetersäure nicht nur nitrirend, sondern auch gleichzeitig oxydirend reagirte, unter Bildung einer Anzahl basischer Producte, deren Trennung und Isolirung nicht weiters versucht wurde. Wir versuchten daher die Nitrirung des Strychnins unter Ausschluss von Wasser vorzunehmen. Indem eine Lösung von Strychnin in englischer Schwefelsäure mit der berechneten Menge Natronsalpeter, (auf ein Molekül Strychnin ein Molekül Salpeter) ebenfalls in englischer Schwefelsäure gelöst, bei  $0^{\circ}\text{C.}$  versetzt wurde, entstand eine gelbbraune Mischung. Die nach einiger Zeit mit Wasser verdünnte Reaktionsmasse schied beim Neutralisiren mit Ammoniak einen schmutziggelben Niederschlag aus, welcher unverändertes Strychnin enthielt. Das Filtrat von demselben war braun gefärbt und enthielt ein basisches Zersetzungsproduct des Strychnins. Es war demnach die Nitrirung nicht glatt verlaufen. — Ganz glatt und quantitativ erhält man aber Nitrostrychnin, wenn Strychninnitrat in englische Schwefelsäure eingetragen wird. So wurden z. B. 25 Grm. krystallisirtes, wasserfreies Strychninnitrat in 250 Grm. englische Schwefelsäure in kleinen Portionen eingetragen und die stattfindende Erwärmung des Gemisches durch Kühlung geregelt, so dass die Temperatur desselben nicht über  $20^{\circ}\text{C.}$  stieg. Nachdem das Gemisch acht Tage lang bei Zimmertemperatur gestanden hatte, wurde dasselbe in zwei Liter kaltes Wasser gegossen und die klare, hellgelbe Lösung mit Ammoniak neutralisirt. Von dem entstandenen gelben, flockigen Niederschlag wurde abfiltrirt und der Filtrirrückstand von dem Ammonsalz durch Auswaschen befreit und abgepresst. Die im Vacuum über Schwefelsäure getrocknete Nitrobase bildet ein citrongelbes Pulver. Die Ausbeute beträgt 22.0 Grm. ziemlich reines Product.

---

<sup>1</sup> Journal of the chem. Soc. 268, 142.

Durch Umkrystallisiren aus heissem, wässrigem Alkohol (40 Volumtheile Alkohol und 60 Volumtheile Wasser) erhält man die Base in farblosen bis hellgelben Blättchen, welche bei 225° C. unter schwacher Bräunung schmelzen.

- I. 0·1782 Gr. Substanz ergaben bei der Verbrennung 0·4330 Gr. CO<sub>2</sub> und 0·094 Grm. H<sub>2</sub>O.
- II. 0·1752 Grm. Substanz ergaben (nach Hempel im Vacuum verbrannt) 18·60 Ccm. N bei 714·5 Mm. Barometerstand (25·0° C.) und bei 25·5° C.
- III. 0·2387 Grm. Substanz gaben 25·10 Ccm. N bei 714·5 Mm. Barometerstand (20·0° C.) und bei 20·0° C.

In Procenten:

	I	II	III	Berechnet für $C_{21}H_{21}(NO_2)N_2O_2$
Kohlenstoff . . .	66·42	—	—	66·5
Wasserstoff . . . . .	5·8	—	—	5·5
Stickstoff . . . . .	—	11·50	11·18	11·1

Das Nitrostrychnin ist löslich in Benzol, Schwefelkohlenstoff, leichter löslich in Alkohol, Aldehyd, Äther, sehr leicht löslich in Aceton.

Das Nitrostrychnin ist eine ebenso starke Base wie das Strychnin selbst. Es bildet mit fast allen Säuren gut krystallisirende Salze, auch mit Essigsäure. Die sauren Salze sind ebenso wie die entsprechenden des Strychnins sehr leicht löslich, und werden durch Zusatz von Wasser in neutrale Salze und freie Säure zerlegt. — Eine Lösung der Nitrobase in englischer Schwefelsäure mit Kaliumbichromatpulver versetzt, gibt keine Farbreaction (Abwesenheit der Strychninreaction).

**Salze.** Chlorhydrat. Wird die Nitrobase mit so viel mässig concentrirter Salzsäure versetzt, als zur Lösung erforderlich und der alsbald entstehende dicke Brei mit nicht zu viel kochendem Wasser gelöst, dann krystallisirt beim Erkalten der Lösung das Chlorhydrat in feinen, haarähnlichen Krystallen heraus, die zu kugeligen Aggregaten vereinigt sind. Das Salz ist in heissem

Wasser sehr leicht löslich, schwerer löslich in kaltem Wasser unlöslich in kaltem Alkohol, etwas löslicher in kochendem. Die Analyse des über Schwefelsäure im Vacuum getrockneten Salzes führt auf die Formel  $C_{21}H_{21}(NO_2)N_2O_2HCl$ .

I. 0·2815 Grm. nach Carius behandelt, ergaben 0·093 Grm. AgCl.

II. 0·5471 Grm. ergaben 0·1823 Grm. AgCl.

Berechnet für	Gefunden	
$C_{21}H_{21}(NO_2)N_2O_2HCl$	I	II
Cl. . . . . 8·54 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	8·17 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	8·24 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>

Platindoppelsalz. Auf Zusatz von Platinchloridlösung zur wässrigen Lösung des Chlorhydrats scheidet sich ein hellgelber, feinkörniger Niederschlag aus, der in kaltem und heissem Wasser unlöslich ist. Beim Reiben wird das Pulver elektrisch. Die Analyse des Doppelsalzes ergab Werthe entsprechend der Formel:  $(C_{21}H_{21}(NO_2)N_2O_2HCl)_2PtCl_4$ .

I. 0·5077 Grm. Substanz, gaben im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet, beim Glühen 0·0844 Grm. Pt.

II. 0·4759 Grm. Substanz (im Stickstoffstrom bei 100° C. getrocknet) gaben 0·0796 Gr. m. Pt.

Berechnet für	Gefunden	
$(C_{21}H_{21}(NO_2)N_2O_2HCl)_2PtCl_4$	I	II
Pt. . . . . 16·65 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	16·62 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	16·72 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>

Bei der trockenen Destillation des Doppelsalzes entwickeln sich intensiv riechende Dämpfe (Chinolinbasengeruch.)

Nitrat. 10 Grm. Nitrobase wurden mit 10 CC. Wasser verührt und 5 CC. concentrirte Salpetersäure zugefügt. Die erstarrte Masse wurde mit 100 CC. Wasser vermischt, abfiltrirt und das Nitrat nun in 300 CC. kochendes Wasser eingetragen. Beim Erkalten der Lösung scheidet sich das Salz in compacten, säulenförmigen Krystallen aus. Aus heisser, verdünnter Salpetersäure krystallisirt das Salz in nadelförmigen Krystallen; es ist fast unlöslich in kaltem  $\frac{1}{2}$  Wasser, löslicher in heissem, schwer löslich in Alkohol.

Gut krystallisirende Salze sind das Tartrat, das Oxalat und das Acetat. — Die Lösung eines Nitrostrychninsalzes (z. B. Acetat) gibt mit den Alkaloidreagentien Fällungen wie das Strychnin selbst, auch Chromsäure gibt einen gelben Niederschlag, am Licht braun werdend.

Jodkaliumquecksilberjodid gibt weissen Niederschlag in heissem Wasser löslich;

Tannin chamoisfarbenen Niederschlag;

Phosphormolybdänsäure gelblichweissen Niederschlag, unlöslich in heissem Wasser;

Quecksilberchlorid grauweissen Niederschlag.

Wird die salzsaure Lösung des Nitrostrychnins mit Zinnchlorür versetzt und etwas erwärmt, so entfärbt sich die gelbe Lösung. Wird die stark salzsaure Lösung der Nitrobase mit Staniol versetzt, so tritt die Reduction schon bei gewöhnlicher Temperatur ein, wobei Amidostrychnin entsteht.

### Amidostrychnin.

Zur Darstellung wurden 10 Grm. Nitrobase in 30 CC. concentrirter Salzsäure gelöst, 30 CC. Wasser zugefügt und schliesslich 10 Grm. Staniol. Nach zwölfstündigem Stehen bei Zimmer-temperatur war die Reduction beendet und die farblose Lösung von gut ausgebildeten Krystallen des Chlorzinndoppelsalzes der neuen Base durchsetzt. Mit Schwefelwasserstoff wurde die Lösung entzint und nachher die Base mit Ammoniak ausgefällt. Der weisse Niederschlag besteht, unter dem Mikroskop betrachtet, aus dünnen Nadeln. (Strychnin bildet unter denselben Verhältnissen zugespitzte Nadeln.) Es wurden 9·1 Grm. Amidostrychnin erhalten. Durch Umkrystallisiren des Rohproductes aus heissem, absolutem Alkohol erhält man die Base in kleinen, harten würfelförmigen Krystallen.

Die Analyse des bei 100° C. getrockneten Körpers lieferte Zahlen, welche auf die Formel  $C_{21}H_{21}(NH_2)N_2O_2$  stimmen.

I. 0·1940 Grm. Substanz lieferten 0·509 Grm.  $CO_2$  und 0·1222 Grm.  $H_2O$ .

II. 0·1940 Grm. Substanz lieferten 23·0 CC. N bei 716·0 Mm. Barometerstand (21·0° C.) und bei 20·3° C.

Die Verbrennung wurde nach Hempel im Vacuum ausgeführt.

	Berechnet für die Formel $C_{21}H_{21}(NH_2)N_2O_2$ :	Gefunden	
		I	II
C . . . . .	72·2 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	71·6 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	—
H . . . . .	6·6	7·0	—
N . . . . .	12·03	—	12·60 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>

Das Amidostrychnin schmilzt bei 275° C. und siedet unter vermindertem Druck (bei 5 Mm.) unzersetzt bei etwa 280° C. In Wasser ist die Base unlöslich, schwer löslich in Ligroin, leichter in absolutem Alkohol, namentlich in der Wärme, sehr leicht löslich in Äther, auch Chloroform. Dieselbe ist eine zweisäurige Base und bildet gut krystallisirende Salze, welche sich von den entsprechenden Strychninsalzen durch ein ausnahmslos bedeutend grösseres Löslichkeitsvermögen unterscheiden. Beim Liegen an der Luft färben sich die Salze und namentlich deren wässrige Lösungen bald rothviolett.

Löst man eine Probe der Base in englischer Schwefelsäure und fügt festes Kaliumbichromat hinzu, so tritt keine Färbung auf. (Abwesenheit der Strychninreaction.) Mit den Alkaloidreagentien, wie Jodkaliumquecksilberjodid, Phosphormolybdänsäure, Pikrinsäure entstehen Niederschläge in neutralen Lösungen von Amidostrychninsalzen. Auch chromsaures Kali gibt einen gelben Niederschlag von Amidostrychninchromat, welcher sich beim Kochen mit Wasser nicht verändert. Fügt man aber zu der Lösung der Base in etwas überschüssiger verdünnter Säure (Schwefelsäure, Salzsäure oder Salpetersäure) vorsichtig Kaliumchromatlösung, so entsteht eine sehr intensive, rein blaue Färbung, welche, sofern nur die freie Mineralsäure durch essigsaures Natron abgestumpft wird, sich wochenlang erhält. In concentrirter Lösung entsteht ein blauer Niederschlag.

Beim Erwärmen der blauen Lösung entsteht bei Anwesenheit von nur wenig freier Säure eine violette Färbung; bei mehr freier Säure aber tritt grösstentheils Entfärbung ein, indem eine gelbe, klare Lösung entsteht.

Dieselben Farbenercheinungen bringt auch Eisenchlorid hervor.

Diese Blaufärbung ist wenigstens so empfindlich wie die Strychninreaction mit englischer Schwefelsäure und Kaliumbichromat. Wird die Base mit Chloroform und alkoholischer Kalilösung erwärmt, dann entsteht ein verhältnissmässig schwacher, aber charakteristischer Carbylamingeruch.

Salze. Wird das Amidostrychnin mit einer, zur völligen Lösung der Base unzureichenden Menge verdünnter Salzsäure längere Zeit geschüttelt und die filtrirte Lösung im Vacuum verdunsten gelassen, dann scheidet sich das Chlorhydrat des Amidostrychnins in glänzenden, 2—3 Mm. langen Prismen aus. Es ist sehr leicht löslich in heissem und kaltem Wasser, auch in verdünntem Alkohol löslich, nicht aber in absolutem Alkohol. Eine Chlorbestimmung bestätigte die Formel  $C_{21}H_{21}(NH_2)N_2O_2 \cdot 2HCl$ .

0.420 Grm. Substanz, im Vacuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, gaben, nach Carius behandelt, 0.2828 Grm. AgCl.

Berechnet für $C_{21}H_{21}(NH_2)N_2O_2 \cdot 2HCl$	Gefunden
Cl . . . . . 16.82%	16.66%

Das Platindoppelsalz wird erhalten durch Versetzen der wässrigen Lösung des Chlorhydrats mit möglichst neutraler Platinchloridlösung.

Der gelbe, voluminöse, amorphe Niederschlag färbt sich bei Gegenwart von überschüssiger Säure oder von überschüssigem Platinchlorid rasch grün und zuletzt braun. Durch rasches Filtriren und Auswaschen des Niederschlages gelingt es, das Salz rein zu erhalten. Im Vacuum getrocknet, ist der Körper beständig, beim Erwärmen auf 100° C. aber oxydirt er sich.

Die Analyse ergab:

- I. 0.4720 Grm. Platindoppelsalz, im Vacuum über Schwefelsäure völlig getrocknet, gaben 0.1183 Grm. Pt.
- II. 0.5700 Grm. Platindoppelsalz, im Stickstoffstrom bei 50° C. getrocknet, gaben 0.1430 Grm. Pt.

Die Formel  $(C_{21}H_{21}(NH_2)N_2O_2 \cdot 2HCl)_2PtCl_4$  verlangt:

	Gefunden	
	I	II
Pt . . . . . 25.63%	25.07%	25.09%

Beim Erwärmen mit überschüssigem Platinchlorid (oder mit Eisenchlorid) löst sich das Platindoppelsalz zu einer stechend riechenden Flüssigkeit auf. Bei der trockenen Destillation entstehen chinolinartig riechende Dämpfe.

Nitrat. Das, auf ähnliche Weise wie das Chlorhydrat hergestellte Salz scheidet sich beim Verdunsten der wässerigen Lösung im Vacuum in sehr hübschen Oktaëdern ab. Die wässrige Lösung des Nitrats (nach längerer Zeit auch das trockene Salz) färbt sich violett, namentlich rasch und intensiv beim Erwärmen. Mit einigen Reactionen auf die Amidogruppe der Base, wie z. B. Herstellung von alkylierten Producten, der Acetylverbindung, sowie der durch Diazotirung zu erhaltenden Diazostrychninsalze und daraus der Darstellung von substituirten Strychninen sind wir beschäftigt und hoffen baldigst darüber Mittheilung zu machen.

Von Interesse ist auch die alkalische Reduction des Mononitrostrychnins. Schon durch Erwärmen einer Lösung von Nitrostrychnin in absolutem Alkohol und Zusatz von alkoholischer Kalilauge findet eine Reaction statt. Die sehr schwach gelblich gefärbte alkoholische Lösung des Nitrostrychnins wird schon bei Zusatz des ersten Tropfens Alkali orangefarben und rasch tieforange gefärbt bei Zusatz von mehr Kali. Wird hingegen zu der wässerigen Lösung Zinkstaub, in Wasser aufgeschlämmt zugefügt, so entfärbt sich dieselbe. Das Filtrat vom Zinkstaub färbt sich an der Luft rasch gelb und kann wieder durch Zusatz von Zinkstaub entfärbt werden. Beim Ansäuern dieses Reductionsproductes mit Salzsäure und auf Zusatz von Zinkstaub oder Staniol tritt eine weitergehende Reduction ein. Das entstandene Product färbt sich nicht mehr in Berührung mit Luft.

### **Einwirkung von alkoholischem Kali auf Nitrostrychnin.**

Es wurden 8·5 Grm. Nitrostrychnin aufgelöst in 300 CC. kochendem Alkohol und zur klaren Lösung 10 Grm. Kaliumhydrat, in 20 CC. Alkohol gelöst, gefügt. Nun wurden etwa zwei Drittheile des Alkohols abdestillirt und die tieforange gefärbte Lösung erkalten gelassen. Es scheidet sich nach kurzer Zeit ein in rubinrothen, glänzenden Nadeln krystallisirender Körper ab. Derselbe wurde

durch Filtration, Auswaschen mit etwas absolutem Alkohol und Trocknen im Vacuum über Kalk rein erhalten. Durch vollständiges Abdestilliren des Alkohols wird noch eine geringe Menge dieses Körpers erhalten. Derselbe ist jedoch unbeständig, indem beim Liegen an der Luft die Krystalle sich schnell mit einer citrongelben Kruste überziehen. Leitet man in die wässrige Lösung desselben Kohlensäure, so entsteht ein gelber Niederschlag, es wirkt also schon die Kohlensäure der Luft zersetzend auf den Körper ein.

Der durch Kohlensäure gefällte Körper löst sich leicht wieder in Kalilauge auf unter Bildung einer orangenen Färbung. Die Analyse deutete darauf hin, dass das Kaliumsalz eines, mit Nitrostrychnin in naher Beziehung stehenden Körpers vorlag, 0·766 Grm. Substanz, im Tiegel mit Schwefelsäure abgeraucht, hinterliessen 0·251 Grm.  $K_2SO_4$ , entsprechend 14·71% K.

Die Formel  $C_{21}H_{21}(NO_2)N_2O_2K_2$  verlangt 17·1%. Dieses Salz ist zerfließlich in Wasser, ziemlich löslich in heissem Alkohol, wenig in kaltem, unlöslich in Äther, Benzol. Beim Erhitzen auf höhere Temperatur verbrennt es unter leichter Verpuffung. Die zugehörige durch Kohlensäure abgeschiedene Säure bildet einen, aus mikroskopisch feinen Nadeln bestehenden Niederschlag. Durch Umkrystallisiren desselben aus 10%igem Alkohol wird die Substanz in feinen Nadeln erhalten. Auch aus sehr verdünnter Essigsäure ( $\frac{1}{2}$ —1%ig) krystallisirt der Körper beim Erkalten in sternförmig gruppierten kleinen, gelben Säulen.

Die Analyse ergab:

- I. 0·2208 Grm. Substanz lieferten bei der Verbrennung 0·5419 Grm.  $CO_2$  und 0·1266 Grm.  $H_2O$ .
- II. 0·2380 Grm. Substanz gaben 25·10 CC. N. bei 714·0 Mm. Barometerstand (20·0°C.) und bei 20·0°C.

Die Formel  $C_{21}H_{21}(NO_2)N_2O_2$  verlangt:

		Gefunden	
		I	II
C.....	66·5%	66·9%	—
H.....	5·5	6·3	—
N.....	11·1	—	11·1%

Der Körper, welchen wir Xanthostrychnol nennen möchten, ist also procentisch gleich zusammengesetzt wie das Nitrostrychnin. Er löst sich in Alkohol, Äther, Chloroform, nicht aber in Wasser. In Säuren, auch in Essigsäure ist das Xanthostrychnol leicht löslich, und bildet schön krystallisirende Salze, welche leicht löslich in Wasser sind. Besonders gut krystallisirt das Nitrat, welches eine dem Strychninnitrat ähnliche Krystallform besitzt. Das Sulfat bildet Drusen, während das Chlorhydrat in feinen, zu Büscheln vereinigten Haaren krystallisirt. Aber auch mit Basen vereinigt sich das Xanthostrychnol, und haben wir bereits das Kalisalz desselben beschrieben. Die Lösung des Kalisalzes gibt mit den meisten Metallsalzen Niederschläge, so mit essigsaurem Kupfer, Bleizucker, Quecksiberchlorid, Silbernitrat. Diese Metallsalze sind im geringsten Überschuss von Säure löslich und ziemlich unbeständig. So bildet das Silbersalz einen rothbraunen Niederschlag, der in einigen Minuten olivengrün und dann schwarz wird. Die Basicitätsbestimmung dieser Salze ählt daher nur sehr ungenau aus. (Das Silbersalz lieferte beim Glühen 39·5% Ag und 39·2% Ag, die Formel  $C_{21}H_{21}NO_2N_2O_2Ag_2$  verlangt 36·42% Ag.)

Im Ganzen überwiegen also die basischen Eigenschaften des Xanthostrychnols seine sauren. Es gibt ebenfalls mit den Alkaloidreagentien Niederschläge, auch mit Chromsäure gelbes Chromat, mit Pikrinsäure unlösliches Pikrat.

Versetzt man die nur schwach saure Lösung des Xanthostrychnolchlorhydrats mit Platinchlorid, so entsteht ein hellgelber Niederschlag des Platindoppelsalzes.

Beim Verbrennen desselben wurde erhalten aus

I. 0·620 Grm. Substanz 0·1030 Grm. Pt und

II. 0·3967 Grm. Substanz 0·0658 Grm. Pt.

Die Formel  $(C_{21}H_{21}NO_2N_2O_2HCl)_2PtCl_4$  verlangt:

	Gefunden	
	I	II
Pt. . . . .	16·65%	16·61%    16·60%

Offenbar hat durch Einwirkung des alkoholischen Kalis eine Verkettung zweier Strychninmoleküle stattgefunden, und zwar

unter Umlagerung der Sauerstoffatome der Nitrogruppen und Bildung einer Azobindung. Dass die alkoholische Kalilauge nicht reducirend auf die Nitroverbindung wirkt, haben wir constatirt, indem keine Spur von Aldehyd oder Essigsäure bei der Reaction nachzuweisen war. Spricht schon die gelbe Farbe des Xanthostrychnols und namentlich seiner Salze für das Vorhandensein einer doppelten Stickstoffbindung (die Azoverbindungen, namentlich die substituirten, zeichnen sich ja durchgängig durch eine gelbe bis orangene Farbe, immer aber durch intensives Färbevermögen aus) so scheint auch die Reduction desselben in alkalischer Lösung mit Zinkstaub hiefür zu sprechen, — es entsteht eine farblose Lösung. — Die Umwandlung des Nitrostrychnins in Xanthostrychnol ist nicht einzigstehend. So haben Brunner und Krämer<sup>1</sup> beobachtet, dass auch beim Nitrobenzol eine Atomwanderung stattfinden kann, derart, dass Nitrosophenol und die Gruppe  $=N-C_6H_3 \begin{matrix} OH \\ OH \end{matrix}$  entsteht. Für das Vorhandensein von

Hydroxylgruppen in Xanthostrychnol spricht seine schwach saure, phenolartige Natur, ebenso der Umstand, dass dasselbe ausserordentlich leicht Äther bildet. Über die Art der Lagerung der Hydroxylgruppen wird die Reduction des Körpers in saurer Lösung mit Stanniol Aufschluss geben. Hätten sich die Sauerstoffatome symmetrisch, in jedes Strychnin Molekül je zwei vertheilt, dann wäre als Reductionsproduct ein einheitlicher Körper wahrscheinlich Dioxyamidostrychnin zu erwarten. Andernfalls müssten zwei verschiedene Körper entstehen, wie auch der Versuch gezeigt hat. — Die stark salzsaure Lösung des Xanthostrychnols, mit Stanniol reducirt und entzinnt mit Schwefelwasserstoff, hinterlies beim Eindampfen zur Trockne hygroskopisches Chlorhydrat zurück. Die wässrige Lösung desselben, mit Ammoniak versetzt, scheidet einen weissgrauen, flockigen Niederschlag aus. Derselbe wurde abfiltrirt. Das eingedampfte Filtrat hinterliess neben Salmiak eine, in Wasser leicht lösliche Base. Durch Digeriren mit absolutem Alkohol kann dieselbe leicht vom Salmiak getrennt werden und krystallisirt beim Verdunsten des Lösungsmittels in etwas gefärbten, tafelförmigen Krystallen.

<sup>1</sup> Berichte d. d. chem. Ges. 1885, S. 583.

Wir sind mit der Untersuchung dieser beiden Spaltungsproducte noch nicht zu Ende, sondern haben nur constatirt, dass bei der Reduction des Xanthostrychnols auf ein Molekül desselben 4 Atome Wasserstoff verbraucht werden.

### Monobromstrychnin.

Wie die Einwirkung der Salpetersäure auf Strychnin verschieden verläuft, bei Gegenwart von Wasser oder bei Abwesenheit desselben, so ist auch die Reaction der Halogene eine variable, wenn dieselben unter verschiedenen Bedingungen auf Strychnin einwirken. Wir haben vorderhand die Bromsubstitutionsproducte des Strychnins näher ins Auge gefasst, weil bereits die Producte, welche bei Einwirkung von Brom auf eine wässrige Lösung von Strychninsalzen entstehen, untersucht worden sind. So hat Beckurts<sup>1</sup> ein Monobromstrychnin erhalten durch Versetzen der wässrigen Lösung von Strychninbromhydrat mit Bromwasser. Ein von diesem verschiedenes Bromstrychnin erhält man durch Mischung einer Lösung von Strychnin in englischer Schwefelsäure mit Brom. Es wurden 10 Grm. Strychnin in 100 Grm. englischer Schwefelsäure gelöst und dazu 10 Grm. Brom, in englischer Schwefelsäure aufgeschlämmt, allmählich zugefügt. Anfangs verschwindet die gelbe Färbung der Bromschwefelsäure beim Schütteln rasch. Nachdem etwa die Hälfte des Broms zugefügt war, blieb das Brom unverändert, auch bei längerem Schütteln. Das überschüssige Brom sammelt sich am Boden des Reagirkölbchens an und die oben befindliche, schwach gelb gefärbte Schwefelsäureschicht kann durch Abziehen leicht davon getrennt werden. Sie wird in 500 CC. Wasser eingetragen und die Lösung mit Ammoniak neutralisirt. Es entsteht ein weisser, krystallinischer Niederschlag, welcher abfiltrirt, durch Auslaugen mit warmem Wasser von den Ammonsalzen befreit, gepresst und getrocknet fast reines Monobromstrychnin darstellt. Durch Umkrystallisiren des Körpers aus heissem, verdünntem Alkohol (50<sup>o</sup>/<sub>o</sub> Alkohol und 50<sup>o</sup>/<sub>o</sub> Wasser) wird die Base in zu Rosetten vereinigten Nadeln erhalten, welche ganz rein sind.

---

<sup>1</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 1885, S. 1235.

Die Base ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol. Mit Säuren bildet dieselbe gut krystallisirende Salze, welche stets bedeutend leichter löslich in Wasser sind, als die entsprechenden Strychninsalze. Das Chlorhydrat krystallisirt in feinen Nadeln, leicht löslich in kaltem Wasser. Das Nitrat wird beim Verdunsten der nicht zu sauren Lösung der Base in verdünnter Salpetersäure in compacten, würfelähnlichen Kryställchen erhalten.

Wird die wässrige Lösung des Chlorhydrats mit Platinchlorid versetzt, so entsteht ein hellgelber Niederschlag des Platindoppelsalzes der Base.

Dasselbe, auf bekannte Weise gereinigt und im Vacuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, ergab bei der Analyse folgende Resultate:

- I. 0.5865 Grm. Substanz gaben beim Glühen 0.0917 Grm. Pt.  
 II. 0.7161 Grm. Substanz gaben beim Glühen 1.1111 Grm. Pt.

Berechnet für $(C_{21}H_{21}BrN_2O_2 \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4$	Gefunden	
Pt. . . . .	I	II
.15.73%	15.63%	15.52%

Es ist bemerkenswerth, dass Strychnin bei Gegenwart von concentrirter Schwefelsäure selbst bei Überschuss von Brom nur ein Bromatom aufnimmt in der Kälte, während es in wässriger Lösung mit Brom zusammengebracht, leicht mehrfach substituirte Verbindungen bildet. Die Verschiedenheit des von Beckurts hergestellten Bromstrychnins haben wir aus der Verschiedenheit der Krystallformen der Basen sowohl, als ihrer Nitate constatiren können. Unser Bromstrychnin gibt, in englischer Schwefelsäure gelöst und mit Kaliumdichromatpulver versetzt, eine indigoblaue Färbung, welche von der Blaufärbung, die das Strychnin unter denselben Umständen gibt, verschieden ist. Trägt man eine Spur des Nitrats des Bromstrychnins in englische Schwefelsäure ein, so entsteht eine carminrothe Färbung, welche beim Erwärmen der Lösung in Gelb übergeht. Das Monobromstrychnin von Beckurts gibt unter denselben Verhältnissen eine blaue Färbung, welche erst beim Erwärmen in Roth und schliesslich in

Gelb übergeht. (Unterschied der beiden Bromstrychnine.) Mit diesem Bromstrychnin identisch ist das von Shenstone<sup>1</sup> hergestellte Product. — Die alkoholische Lösung des neuen Bromstrychnins, mit Kali (alkoholischen) unter Druck erhitzt, gibt unter Abspaltung von Bromkalium eine neue Base.

### Einwirkung concentrirter Schwefelsäure auf Strychnin.

Wird Strychnin mit englischer Schwefelsäure auf 100 °C. erwärmt, so verändert sich dasselbe nicht. Bei einer Temperatur von 200 °C tritt aber eine Reaction ein, indem die Masse sich dunkel färbt. Eine Probe des Gemisches, mit Ammoniak übersättigt, scheidet kein Strychnin mehr ab. Es wurde nun die Sulfirmasse mit Wasser verdünnt, mit Bariumcarbonat neutralisirt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand zeigte stark reducirende Wirkung auf Silber- und Quecksilberlösungen und färbte sich an der Luft bald braun. Da bei der hohen Sulfirtemperatur sich etwas schwefelige Säure entwickelte, war offenbar neben der Sulfirung auch Oxydation einhergegangen und wurde daher unter Anwendung stärkerer Schwefelsäure bei niedriger Temperatur eine glattere Sulfirung zu erzielen gesucht.

Es ist aber auch dann noch ziemlich schwierig, die Versuchsbestimmungen derart zu treffen, dass die Bildung anderer Producte wegfällt. Bei Anwendung rauchender Schwefelsäure von 40% Anhydridgehalt bildet sich bei zu niedriger Temperatur eine esterartige Verbindung des Strychnins mit Schwefelsäure, welche in der Kälte einigermassen beständig gegen Alkalien ist, sich aber beim Kochen mit Wasser und noch rascher beim Erwärmen der trockenen Substanz auf 100% in Strychnin und Schwefelsäure zerlegt. Ist die Temperatur aber zu hoch, so bildet sich ein Gemenge von Sulfosäure und Sulfon.

Auf nachfolgende Weise gelang es uns, Strychninmonosulfosäure verhältnissmässig glatt zu erhalten. Es wurden 20 Grm. vollständig wasserfreies Strychninsulfat in 120 Grm. rauchende Schwefelsäure von 30% Anhydridgehalt einge-tragen in kleinen Portionen und unter Kühlung. Nach etwa vierzehntägigem Stehen der Lösung bei Zimmertemperatur wurde

<sup>1</sup> Journal of chem. Soc. 1885, S.139.

das Gemisch in viel kaltes Wasser gegossen und das Bariumsalz der Sulfosäure in bekannter Weise hergestellt. Dasselbe bei 100° C getrocknet, ergab bei der Analyse Werthe, welche auf eine Verbindung von der Zusammensetzung  $(C_{21}H_{21}N_2O_2SO_3)_2Ba$  ziemlich stimmen. Es wurden gefunden 15·8% Ba und 10·37% S während die Formel 14·23% Ba und 10·17% S verlangt.

Die freie Strychninmonosulfosäure, aus dem Bleisatz derselben durch Schwefelwasserstoff abgeschieden und im Vacuum getrocknet, bildet eine spröde, durchscheinende, hellgelbe Masse. Dieselbe ist in Wasser zerfliesslich, etwas weniger löslich in Alkohol. Das Kaliumsalz, ebenso das Natriumsalz bilden ähnliche nur dunkler gefärbte, amorphe Körper. Das Barium, Calcium- und das Bleisalz sind in Wasser leicht löslich und werden, wie die Alkalisalze aus der wässerigen Lösung durch Alkohol ausgefällt.

Die Strychninmonosulfosäure gibt mit englischer Schwefelsäure und festem Kaliumbichromat keine Färbung. (Abwesenheit der Strychninreaction.)

Wir haben eine eingehendere Untersuchung der Sulfosäure und ihrer Derivate aus dem Grunde unterlassen, weil wir dieselbe nur für Oxydationsversuche hergestellt haben. In jüngster Zeit hat A. Hanssen <sup>1</sup> durch Oxydation von Strychnin in schwefelsaurer Lösung mit Chromsäure einen Körper von der Formel  $C_{16}H_{18}N_2O_4$  erhalten.

Wie wir uns überzeugt haben, geht aber die Oxydation in saurer Lösung nicht sehr quantitativ und hoffen wir, über das Oxydationsproduct der Strychninmonosulfosäure in alkalischer Lösung mit Kaliumpermanganat bald Näheres mitzutheilen.

Auch beim Schmelzen mit Natron entsteht aus der Sulfosäure ein neues Strychninderivat, das mit Eisenchlorid eine violette Farbreaction gibt. Ob dasselbe einfach ein Hydroxylproduct des Strychnins ist, oder ob zugleich Spaltung des Moleküls eintritt, darüber möchten wir späteren Versuchen die Entscheidung überlassen.

---

Das von uns verwendete Strychnin schmilzt bei 268° C. (uncorr.). Im Vacuum (bei 5 Mm. Druck) siedet dasselbe bei

<sup>1</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 1885 S, 1917.

270° C. ohne Zersetzung. Der Dampf desselben bräunt sich aber sofort, sobald der Druck vergrössert wird. Es war von Interesse, die von Beckett und Wright<sup>1</sup> angeblich erhaltene Acetylverbindung des Strychnins herzustellen. Dieselbe konnte aber nach dem Verfahren der genannten Autoren nicht erhalten werden. Auch modificirte Versuche, wie Erhitzen von Strychnin mit Acetylchlorid und Natriumacetat bis auf Temperaturen von 250° C. oder Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Strychnin bis auf Temperaturen von 200° C. führten zu negativen Ergebnissen, indem selbst bei den höchsten Temperaturen stets nur unverändertes Strychnin neben Kohle nachzuweisen war. — Das Strychnin lässt sich ebenso wenig benzoyliren. Schützenberger<sup>2</sup> hat durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf Strychnin Monobenzoylstrychnin erhalten. Nach unseren Erfahrungen verändert sich das Strychnin allerdings bei Behandlung mit Benzoylchlorid, indessen war eine Benzoylverbindung, welche doch durch Verseifen wieder Strychnin hätte liefern müssen, nicht nachweisbar.

Es findet höchst wahrscheinlich Wasserentziehung durch die oben erwähnten Mittel statt. Wirkt doch schon alkoholische Chlorzinklösung bei verhältnissmässig niedriger Temperatur auf Strychnin ein unter Bildung eines basischen Productes, das die Strychninreaction nicht mehr gibt.

Mit ähnlich negativem Erfolge haben wir uns die von Shenstone<sup>3</sup> constatirte Bildung von Pikrinsäure durch Behandeln von Strychnin oder Bromstrychnin mit rauchender Salpetersäure zu erreichen bemüht. Wir konnten nach den Angaben von Shenstone keine Pikrinsäure isoliren. Selbst als wir den Versuch modificirten und Strychnin mit höchst starker rauchender Schwefelsäure zuerst bei 100° C. sulfirten und dann mit Salpetersäure nitrirten, gelang es uns nicht, Pikrinsäure zu erhalten. Bei der Oxydation von Amidostrychnin in salzsaurer Lösung mit Platinchlorid in der Wärme entstand ein stechender Geruch. Die Flüssigkeit, mit Äther ausgeschüttelt, gab an diesen eine Substanz ab, welche mit Hydrocoerolignon die Chinonreaction lieferte. — Wir haben uns

---

<sup>1</sup> Journ. of chem. Soc. 29, S. 655.

<sup>2</sup> Ann. d. Chem. u. Pharm. 108, S. 353.

<sup>3</sup> Journal of the chem. Soc. 1885, S. 141.

ferner überzeugt, dass Strychnin bei der Reduction mit Natrium in alkoholischer Lösung sich ziemlich glatt spaltet. — Ebenso liefert Strychnin, oder das durch alkoholische Chlorzinklösung erhaltene wasserärmere Product beim Erhitzen mit Natriumalkoholat eine sehr schöne, glatte Umsetzung. Durch vollständige Chlorirung unter Zuhilfenahme von Antimonpentachlorid ist es uns noch nicht gelungen, einen Perchlorkohlenwasserstoff zu erhalten, wir setzen jedoch diese Versuche, wie auch die oben erwähnten fort und hoffen dadurch auf bekannte Körper zu stossen und zum Abbau des Strychnins Beiträge zu liefern.

---

Im Anhang zu den oben mitgetheilten Untersuchungen theilen wir einige Versuche über die toxische Wirkung der von uns neu dargestellten Strychninsubstitutionsproducte mit, sowie auch einiger von anderer Seite dargestellten Producte, welche behufs vergleichender Versuche für uns von Interesse waren. Stahlschmidt <sup>1</sup> zeigte, dass das Methylstrychnin nicht mehr die giftigen Eigenschaften des Strychnins besitzt. Später fanden A. Brown und Th. R. Fraser, <sup>2</sup> dass Strychninmethyljodid keinen Starrkrampf, sondern im Gegentheil Lähmung (ähnlich dem Curare) hervorbringt. Gleichzeitig beobachteten F. Jolyet und Andral Cahours, <sup>3</sup> dass die Curarewirkung des Methylstrychnins sich auch zum Theil der Strychninwirkung nähert, insoferne freiwillige Zuckungen eintreten. Letztere Erscheinung schreiben Brown und Fraser einer Beimengung von Strychnin zum Methylstrychnin zu. An diese Versuche, welche unter den Ersten den Einfluss lehrten, welchen eine Substitution von Wasserstoff durch fremde Radicale in dem Alkaloidmolekül ausübt, schlossen sich seither viele andere an und führten schliesslich zum Streben, physiologische Wirkungen, die man sucht „durch den chemischen Umbau des Heilmoleküls selbst zu erzielen.“ <sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Chem. Centralblatt 1860, S. 196.

<sup>2</sup> Jahresbericht über d. Fortschritte d. Chemie 1868. S. 757.

<sup>3</sup> Ibidem.

<sup>4</sup> A. W. Hoffmann, „Die organische Chemie und die Heilmittellehre.“ Berlin 1871.

Wir hielten es daher nicht für überflüssig, die uns zu Gebote stehenden Derivate des Strychnins in Bezug auf ihre toxische Einwirkung auf *Rana temporaria* zu prüfen. Durch diese Prüfung soll nur gezeigt werden, inwieweit ein Derivat abweichend vom Strychnin sich verhält. Dass dabei die Natur und die Stellung der substituierenden Gruppe von Einfluss ist, ist natürlich.

1. Strychninnitrat. Lösung  $2\frac{0}{00}$   $\frac{1}{2}$  Spritze = 0·0008 Grm. einem Frosch subcutan injicirt, bewirkte nach 4—5 Minuten Tetanus. Nach weiteren 6 Minuten Tod unter heftigen Starrkrämpfen.
2. Nitrostrychninnitrat. Lösung  $2\frac{0}{00}$   $\frac{1}{2}$  Spritze = 0·0008 Grm. dem Frosch injicirt. Nach 12 Minuten keine Wirkung. Nach weiterer Injicirung von 0·0016 Grm. sind nach weiteren 9 Minuten die Hinterbeine gelähmt; nach weiteren 5 Minuten Tod unter Streckkrampf.
3. Dinitrostrychninnitrat. (Hanriot.) Lösung  $5\frac{0}{00}$ . Dem Frosch  $\frac{1}{2}$  Spritze = 0·002 Grm. injicirt bewirkt nach 2 Minuten Streckkrämpfe, nach 5 Minuten Tod.
4. Dinitrostrychninnitrat. (Claus und Glassner.) Lösung  $5\frac{0}{00}$ . Dem Frosch  $\frac{1}{2}$  Spritze = 0·002 Grm. injicirt, verursacht sofortige Streckkrämpfe und fast augenblicklichen Tod. —
5. Amidostrychninnitrat. Lösung  $2\frac{0}{00}$  1 Spritze = 0·0016 Grm. injicirt. Nach 13 Minuten, Abnahme der Reflexerregbarkeit bei Berührung der Hornhaut. Nach 18 Minuten wird dem Thier eine zweite Spritze gegeben. 10 Minuten später zeigt dasselbe Schlafsucht, Augen geschlossen, dazu ist es unempfindlich gegen Geräusch, Kneipen. Nach weiteren 44 Minuten treten heftige Streckkrämpfe ein mit raschem Tod.
6. Bromstrychnin. (Beckurts.) Lösung  $4\frac{0}{00}$ . Dem Frosch eine  $\frac{1}{2}$  Spritze = 0·0016 Grm. injicirt. Es zeigt sich nach 3 Minuten gesteigerte Erregbarkeit, nach 5 Minuten tritt Tetanus ein und nach im Ganzen 30 Minuten ist Tod eingetreten. Dasselbe findet Lauder Brunton. <sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Journ. of the chem. Soc. 1885, S. 143.

7. Bromstrychnin. (Loebisch und Schoop). Lösung  $4\frac{0}{100}$ . Dem Object  $\frac{1}{2}$  Spritze = 0.0016 Grm. injicirt. Zuerst ist die Reflexerregbarkeit herabgemindert. Nach 8 Minuten treten fibrilläre Muskelzuckungen und nachher Streckkrampf auf. Tod nach 30 Minuten.
8. Strychninsulfosaures Kalium. Lösung  $2\frac{0}{100}$ . 1 Spritze = 0.0016 Grm. dem Frosch injicirt. Nach 7 Minuten schwache Streckkrämpfe, Bauch eingezogen, mit mässig gesteigerter Reflexerregbarkeit. Nach 30 Minuten hat sich das Thier erholt. Schwache Strychninwirkung.
9. Xanthostrychnolkalium. Lösung  $7.5\frac{0}{100}$ .  $\frac{1}{2}$  Spritze = 0.003 Grm. injicirt. Nach 1 Minute leichte Krämpfe. Nach 5 Minuten Tod unter Lähmungserscheinung.
10. Methylstrychninnitrat. Lösung  $5\frac{0}{100}$ . Dem Frosch 1 Spritze = 0.004 Grm. injicirt. Nach 3 Minuten sind die hinteren und vorderen Extremitäten vollständig gelähmt. Athmung sehr langsam. Cornea empfindlich. Nach 15 Minuten tritt Tod ein.

Es wirkt demnach Nitrostrychnin langsamer als Strychnin und zeigt zuerst Lähmung der Hinterbeine, erst bei stärkeren Gaben erscheinen Streckkrämpfe. Die Dinitrostrychnine wirken ähnlich dem Strychnin. Amidostrychnin erzeugt zuerst Schlafsucht, nach längerer Pause schliesslich Streckkrämpfe.

Das Bromstrychnin von Beckurts wirkt wie Strychnin dagegen setzt das von uns dargestellte Bromstrychnin die Reflexerregbarkeit herunter und erst nach längerer Zeit und nach vorherigen fibrillären Muskelzuckungen treten die tödtlichen Streckkrämpfe auf. Das Salz der Strychninsulfosäure zeigt sehr schwache Strychninwirkung. Das Xantostrychnolkalium bewirkt schwache Krämpfe, der Tod tritt aber unter Lähmungserscheinungen ein. Bezüglich der Wirkung des Methylstrychnins konnten wir die Angaben von Brown und Fraser bestätigen.

---