

414. Zenjiro Kitasato und Kakuji Goto: Die Sulfonierung der Alkaloide.

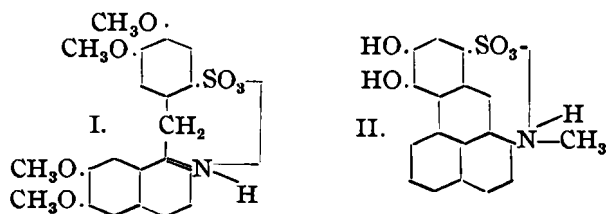
[Aus d. Chem. Laborat. d. Kitasato-Institutes in Tokyo.]

(Eingegangen am 29. September 1930.)

Eine Anzahl Alkaloide, wie z. B. mehrere Alkaloide der Apomorphin-Reihe¹⁾, geben mit konz. Schwefelsäure charakteristische Färbungen, die als Unterscheidungsmerkmal der einzelnen Alkaloide verwertet werden können. Es ist aber ein bisher unberührt gebliebenes Problem, was für Verbindungen dabei entstehen und wovon die Farbe herrührt. Neuerdings haben R. Robinson²⁾ und C. Schöpf³⁾ mit großer Wahrscheinlichkeit vermutet, daß die tiefrote Farbenreaktion des Thebainons mit Schwefelsäure durch Halochromie verursacht wird, dennoch ist die Frage bis dahin nicht gründlich aufgeklärt.

Andererseits wollen Schützenberger⁴⁾ aus Chinin und Cinchonin beim Behandeln mit rauchender Schwefelsäure zwei Säuren, Stalnikow⁵⁾ aus Morphin mit wenig Schwefelsäure Sulfomorphid, und Guareschi, Lolisch und Stoer⁶⁾ aus Strychnin mit konz. Schwefelsäure die entsprechenden Sulfonsäuren erhalten haben. Alle diese scheinen aber nicht Sulfonsäuren, sondern lediglich Sulfate der einzelnen Alkaloide zu sein. Später hat O. Hesse⁷⁾ mitgeteilt, daß er mit konz. Schwefelsäure die Chinin-, Hydrochinin- und Hydrocinchonin-sulfonsäuren darstellen konnte. Ferner haben M. Freund, E. Speyer und andere durch Erhitzen von Morphinoxid und Kodeinoxid mit Essigsäure-anhydrid und Schwefelsäure über 100° die betreffenden Sulfonsäuren dargestellt⁸⁾.

Im allgemeinen aber blieben die bei der Behandlung mit Schwefelsäure entstehenden Reaktionsprodukte bei vielen Alkaloiden so gut wie unbeachtet; daher haben wir zuerst das Verhalten der Alkaloide gegen konz. Schwefelsäure untersucht. Wir haben jetzt gefunden, daß die Alkaloide, die am aromatischen Kern eine Hydroxylgruppe (oder Methoxylgruppe) mit freier *p*-Stellung führen, durch jenes Reagens (nicht durch rauchende Schwefelsäure) schon unterhalb 100° sulfoniert werden können. Die so entstehenden Sulfonsäuren von Alkaloiden stellen meist wohlausgebildete farblose Krystalle dar; die Sulfogruppe verbindet sich immer mit dem basischen Stickstoff zum inneren Salz (I und II), wie es bei der Sulfanilsäure der Fall ist.



¹⁾ R. K. Callow, J. M. Gulland u. R. D. Haworth, Journ. chem. Soc. London **135**, 669 [1929].

²⁾ J. M. Gulland u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London **123**, 1002 [1923].

³⁾ C. Schöpf u. F. Borkowsky, A. **458**, 157 [1927].

⁴⁾ Schützenberger, Compt. rend. Acad. Sciences **47**, 235 [1858].

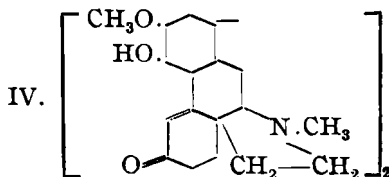
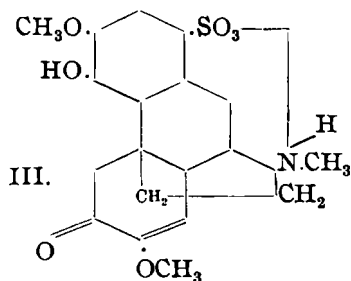
⁵⁾ Stalnikow, Ztschr. physiol. Chem. **8**, 242.

⁶⁾ Guareschi, Annali di Chim. e di Farmacol. **3**, 65; Jahresber. Chem. **1886**, 1740; Lolisch, Monatsh. Chem. **6**, 846 [1885]; Stoer, B. **18**, 3429 [1885].

⁷⁾ O. Hesse, A. **241**, 255 [1887], **267**, 139 [1892].

⁸⁾ M. Freund u. E. Speyer, B. **44**, 2348 [1911], **48**, 498 [1915]; E. Speyer u. H. Wieters, B. **54**, 2976 [1921].

Auf diese Weise lassen sich die Sulfonsäuren des Papaverins (I)⁹), Apomorphins (II), Sinomenins (III) u. s. w. leicht darstellen. Betreffs der Stellung der neu eingetretenen Sulfogruppe können wir wohl schließen, daß sie die *para*-Stellung zum Phenol-Hydroxyl besetzt, weil alle diese Sulfonsäuren keine Diazoreaktion mehr zeigen. Diese Anschauung wird noch durch folgende zwei Tatsachen gestützt. Erstens ließen sich Strychnin, welches keine Phenolgruppe (oder Methoxylgruppe) trägt, und Brucin, dessen *p*-Stellung zur Methoxylgruppe nicht frei ist, unter dieser Bedingung nicht sulfonieren¹⁰). Zweitens geben diejenigen Derivate des Sinomenins und Thebainons, bei denen die *para*-Stellung zum Phenol-Hydroxyl aus dem Fehlen der Diazoreaktion nicht als frei zu betrachten ist, keine Sulfonsäuren¹¹). Zu dieser Gruppe gehören Brom-sinomenin¹²), Disinomenin¹³) (an Stelle von SO₃H in III steht Br bzw. der Rest des Sinomenins) und Dithëbainon¹⁴) (s. Versuche). Bei der Papaverin-sulfonsäure wurde die Stellung 2 für die Sulfogruppe gewählt aus der Analogie mit dem Nitro-papaverin, weil die leichte Sulfonierbarkeit natürlich mit der Beweglichkeit des H-Atoms in inniger Beziehung stehen muß.



Sodann haben wir untersucht, ob die Farbe, die beim Zusammenbringen gewisser Alkaloide mit Schwefelsäure entsteht, durch irgendeine bestimmte gefärbte Verbindung verursacht wird oder ob dabei Zersetzung der Molekeln eingetreten ist. Zu diesem Zweck haben wir das Dithëbainon (IV) zuerst zur Untersuchung herangezogen, weil es mit konz. Schwefelsäure eine tief rote Farbreaktion gibt, ganz ähnlich wie seine halb molekulare Grundsubstanz, das Thebainon¹⁵), und weil fernerhin zwei Molekeln in *p*-Stellung zur Hydroxylgruppe miteinander verknüpft sind. Wenn man das Dithëbainon in konz. Schwefelsäure löst, entsteht eine schöne, tief rote Farbe. Durch Eingießen in Eis wird eine farblose Lösung erhalten. Man fügt nun

⁹) K. Zahn, Biochem. Ztschr. 68, 467 [1915], hat eine Papaverin-sulfonsäure (Schmp. 288—290°) beschrieben, aber ohne Angabe der Darstellungsmethode und Eigenschaften.

¹⁰) H. Leuchs u. W. Schneider haben gefunden, daß Strychnin und Brucin nur durch schweflige Säure und Braunstein sulfoniert werden können, aber nicht durch konz. Schwefelsäure: B. 41, 4393 [1908], 42, 2681, 3067 [1909], 44, 3049 [1911], 45, 3686 [1912].

¹¹) Wenn man, wie Speyer u. Mitarbeiter (loc. cit.), bei einer höheren Temperatur sulfoniert, so könnte die *ortho*-Stellung zur Hydroxylgruppe (oder Methoxylgruppe) sulfoniert werden.

¹²) Bull. chem. Soc. Japan 4, 195 [1929].

¹³) Bull. chem. Soc. Japan 4, 107 [1929].

¹⁴) A. 481, 81 [1930]

¹⁵) Die Formel des Thebainons ist auf Anregung von Hrn. Prof. C. Schöpf hier angenommen.

Natriumcarbonat-Lösung bis zur alkalischen Reaktion hinzu, und gewinnt das unveränderte Dithebainon quantitativ zurück (vergl. Versuche). So bleibt also bei der Farbreaktion die Base völlig unverändert.

Beschreibung der Versuche.

1. Papaverin-sulfonsäure (I).

1 g fein verriebenen Papaverins wird unter Eiskühlung portionsweise in 5 ccm gewöhnlicher konz. Schwefelsäure eingetragen. Nachdem alles in Lösung gegangen ist, gießt man auf 50 g Eis, saugt die abgeschiedenen Krystalle ab, wäscht mit Wasser und krystallisiert aus viel heißem Wasser um. Farblose Prismen vom Schmp. 301° (unt. Zers.).

6.405 mg Sbst.: 13.418 mg CO₂, 2.886 mg H₂O. — 8.403 mg Sbst.: 0.2544 ccm N (20.8°, 761.3 mm). — 2.688 mg Sbst.: 5.917 mg AgJ. — 12.572 mg Sbst.: 6.960 mg BaSO₄.

C₂₀H₂₁O₇NS (419). Ber. C 57.28, H 5.01, N 3.34, CH₃O 29.59, S 7.63.

Gef. „ 57.13, „ 5.00, „ 3.43, „ 29.05, „ 7.59.

Die Substanz ist leicht löslich in Soda und Alkalien, und fällt wieder durch Ansäuern krystallin aus. Sie ist schwer löslich in Wasser und unlöslich in organischen Lösungsmitteln. Sie löst sich leicht in Barytwasser (Unterschied vom Sulfat) und wird durch Salzsäure wieder ausgefällt: dieser krystallinische Niederschlag enthält kein Chlor (Beweis der Bildung von innerem Salz).

2. Apomorphin-sulfonsäure (II).

0.5 g des Apomorphin-Hydrochlorids werden wie unter 1. mit konz. Schwefelsäure behandelt, die entstandene Sulfonsäure wird in Ammoniumcarbonat-Lösung gelöst und mit verd. Salzsäure gefällt. Farblose feine Nadeln vom Schmp. oberhalb 300°.

4.511 mg Sbst. (getrocknet im Schwefelsäure-Exsiccator): 8.218 mg CO₂, 2.365 mg H₂O. — 12.663 mg Sbst.: 7.240 mg BaSO₄.

C₁₇H₁₇O₃NS + 3 H₂O (411). Ber. C 49.63, H 5.59, S 7.78. Gef. C 49.68, H 5.82, S 7.85.

Schwer löslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln, und leicht löslich in Soda und Alkalien.

3. Sinomenin-sulfonsäure (III).

1 g Sinomenin wird wie oben angeführt behandelt. So erhält man nach dem Umkrystallisieren aus Wasser farblose Prismen vom Schmp. 265 bis 267°.

5.993 mg Sbst.: 12.290 mg CO₂, 2.984 mg H₂O. — 10.760 mg Sbst.: 5.905 mg BaSO₄.

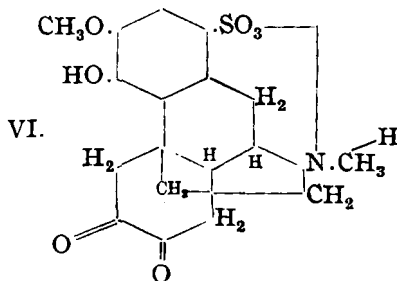
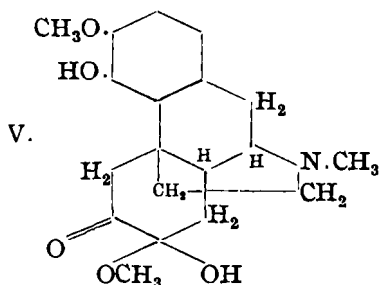
C₁₈H₂₃O₃NS (409). Ber. C 55.74, H 5.62, S 7.82. Gef. C 55.92, H 5.62, S 7.53.

Die Löslichkeit ist beinahe gleich der von Apomorphin-sulfonsäure.

4. Sinomeninon-sulfonsäure.

Die Sulfonierung des Sinomenin-hydrats (V), das aus Sinomenin durch Kochen mit 4-n. Salzsäure dargestellt wurde, erfolgte unter den oben beschriebenen Bedingungen. Die Sulfonsäure krystallisiert aus Wasser in farblosen Prismen vom Schmp. 275–280°. Aus Analyse und Methoxyl-

Bestimmung geht hervor, daß hierbei Sinomeninon-sulfonsäure (VI) entstanden ist¹⁶⁾.



6.437, 5.085, 6.044 mg Sbst. (getrocknet bei 100°): 12.69, 10.019, 11.857 mg CO₂, 3.087, 2.442, 2.927 mg H₂O. — 5.114 mg Sbst.: 2.985 mg AgJ.

C₁₈H₂₁O₇N.S + ½ H₂O (404). Ber. C 53.46, H 5.40, CH₃O 8.35.
Gef. „ 53.76, 53.74, 53.50, „ 5.35, 5.33, 5.38, „ 8.30.

5. Sinomeninon-dioxim-sulfonsäure (Dioxim von VI).

Man suspendiert die Sinomeninon-sulfonsäure in Methylalkohol und behandelt mit Hydroxylamin-Hydrochlorid. Dann geht alles in Lösung, und es scheidet sich nach eintägigem Stehen das Dioxim ab. Es krystallisiert aus viel Wasser in farblosen Prismen vom Schmp. über 300° und ist identisch mit der Sulfonsäure, die aus Sinomenin-hydrat-dioxim (Dioxim von Sinomeninon) erhalten wurde.

Das Sinomenin-hydrat-dioxim (Schmp. 231°), das aus Sinomenin-hydrat mit Hydroxylamin-Hydrochlorid dargestellt wurde¹⁷⁾, wird in der obenerwähnten Weise sulfoniert. Die Sulfonsäure krystallisiert aus Wasser in farblosen Prismen vom Schmp. über 300°.

6.030 mg Sbst.: 11.214 mg CO₂, 3.003 mg H₂O. — 6.683 mg Sbst.: 3.753 mg AgJ. C₁₈H₂₀O₇N₂S (425). Ber. C 50.82, H 5.41, OCH₃ 7.41. Gef. C 50.71, H 5.53, OCH₃ 7.29.

Es ist sehr schwer löslich in Wasser, leicht löslich in Alkalien und wird durch Säure wieder niedergeschlagen.

6. Verhalten des 1-Brom-sinomenins, Disinomenins und Di-thebainons gegen konz. Schwefelsäure unter den oben erwähnten Bedingungen.

a) 1-Brom-sinomenin: 0.5 g 1-Brom-sinomenin (Schmp. 153°) wird unterhalb 10° in konz. Schwefelsäure gelöst, und man gießt die Lösung auf Eis. Hierbei scheiden sich keine Krystalle ab. Wenn man jetzt mit verd. Ammoniak alkalisch macht, so fällt sich in reichlicher Menge eine Base aus. Sie wird gesammelt und aus sehr wenig Methylalkohol umgelöst, woraus sie in Nadeln vom Schmp. 153° auskrystallisiert. Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial ebenso. In gleicher Weise verlief der Versuch mit Disinomenin.

¹⁶⁾ Hierzu ein analoger Fall: K. Goto hat 1-Brom-sinomenin durch Erwärmen mit 4-n. Salzsäure bei 100° in 1-Brom-sinomeninon übergeführt, Bull. chem. Soc. Japan 5, 75 [1930].

¹⁷⁾ Bull. chem. Soc. Japan 4, 271 [1929].

b) α -Dithebainon (IV): Man löst 1 g α -Dithebainon in kleinen Portionen unterhalb 10^0 in konz. Schwefelsäure. Es entsteht eine tiefrote Färbung, die genau den gleichen Ton wie bei Thebainon hat. Nun gießt man die Lösung auf Eis; sie entfärbt sich bald, und man erhält eine klare, farblose Lösung. Man macht jetzt mit Natriumcarbonat alkalisch und extrahiert mit Chloroform. Das nach dem Verdampfen des Chloroforms zurückbleibende Rohprodukt krystallisiert aus Äthylalkohol in farblosen Nadeln vom Schmp. $308-310^0$. Der Misch-Schmelzpunkt liegt auch bei $308-310^0$. Im übrigen hat die Substanz alle Eigenschaften des Dithebainons.

415. Adolf Gorgas: Über die Einwirkung von Stickoxyd auf Kautschuk.

(Eingegangen am 1. Oktober 1930.)

Bei der Einwirkung von Stickstoffdioxyd auf Kautschuk hatte bekanntlich C. O. Weber¹⁾ ein Produkt erhalten, das der Zusammensetzung $C_{10}H_{16}N_2O_4$, also einem einfachen Additionsprodukt von Kautschuk und Stickstoffdioxyd, entsprach. Diese Angaben Webers konnten von anderen Forschern nicht bestätigt werden. Harries²⁾ und auch P. Alexander³⁾ fanden Produkte von wesentlich komplizierterer Zusammensetzung. Neuerdings glaubte nun Emden⁴⁾, durch Einwirkung von Stickstoffdioxyd auf Kautschuk, auch unter wechselnden Versuchs-Bedingungen, ein Produkt der einfachen Zusammensetzung $C_{10}H_{16}N_2O_6$ gefunden zu haben.

Bei den angeführten Arbeiten hatte man wohl, soweit nicht die Verwendung dieser Produkte für die Analyse von Roh-Kautschuk im Vordergrund stand, auf Reinheit des Kautschuks Wert gelegt, dagegen weit weniger auf Reinheit des Stickstoffdioxyds. Am günstigsten lagen die Bedingungen noch bei den Versuchen, bei denen mit den gasförmigen Zersetzungsprodukten des Bleinitrates, also mit einem in der Hauptsache aus Stickstoffdioxyd und Sauerstoff bestehenden Gasgemisch, gearbeitet wurde. Emden stellte Stickstoffdioxyd durch Einwirkung von Salpetersäure auf Stärke her. Auf diese Weise erhält man natürlich ein Stickoxyd-Gemisch, das unter günstigen Bedingungen viel, aber keineswegs nur Stickstoffdioxyd enthält.

Bei meinen Versuchen legte ich dagegen besonderen Wert auf Reinheit des Stickstoffdioxyds. Es wurde durch Einwirkung von Formaldehyd auf konz. Salpetersäure hergestellt. Das hierbei entstehende, durch Kältemischung verdichtete Gemisch von N_2O_3 und N_2O_4 wurde durch Einleiten von Sauerstoff völlig in Stickstofftetroxyd übergeführt. Die bei tiefer Temperatur farblosen Stickstofftetroxyd-Krystalle wurden mehrfach umkrystallisiert und fraktioniert destilliert. Stickstoffdioxyd wurde nicht direkt, sondern in Tetrachlorkohlenstoff gelöst verwendet, und zwar in einer bei Zimmer-Temperatur mit Stickstoffdioxyd gesättigten Tetrachlorkohlenstoff-Lösung.

Der für diese Versuche verwendete Kautschuk war aus „Revertex“ hergestellter Total-Kautschuk. Die Herstellung dieses Rein-Kautschuks

¹⁾ B. 35, 1947 [1902].

²⁾ B. 38, 87 [1905].

³⁾ B. 38, 181 [1905].

⁴⁾ B. 58, 2522 [1925].