

$C_6H_{12}O_2N_2$. Ber. C 50.00, H 8.33, N 19.43.
Gef. » 50.25, » 8.47, » 19.59.

Die Verbindung bildet, aus Aceton umkrystallisiert, hübsche, farblose, fest am Glase haftende Krystalldrusen. Sie ist in Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln recht leicht löslich und besitzt einen intensiv bitter-süßen Geschmack. Beim Erhitzen auf dem Platinblech beobachtet man zunächst eine stürmische Gasentwicklung, hierauf wird die erhitzte Masse wieder zähflüssiger und verpufft bei höherer Temperatur plötzlich. Im Schmelzpunktsröhrchen verflüssigt sie sich bei 80—81°, nachdem sie schon einige Grade vorher gesintert hat.

Bereits bei mäßiger Erwärmung verliert die Substanz 1 Mol. Wasser und verwandelt sich dabei in ein Produkt, das bei 134° schmilzt. Zur Wasserbestimmung und zur Herstellung der wasserärmeren Verbindung wurde eine Probe des aus Aceton umkrystallisierten Produktes im Vakuum zunächst einige Stunden bei 56°, dann bei 78° bis zur Konstanz getrocknet:

0.2985 g Sbst.: 0.0367 g H_2O .

Ber. H_2O 12.40. Gef. H_2O 12.29.

0.2546 g Sbst. (wasserfrei): 0.5315 g CO_2 , 0.1850 g H_2O . — 0.1484 g Sbst.: 29 ccm N (22°, 758 mm).

$C_6H_{10}ON_2$. Ber. C 57.10, H 7.95, N 22.20.

Gef. » 56.93, » 8.13, » 22.20.

108. Karl Freudenberg: Über das Guvacin.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Kiel.]

(Eingegangen am 30. März 1918.)

Durch die Untersuchungen von Jahns¹⁾ sind folgende Alkaloide der Arecanuß (Betelnuß) bekannt geworden:

Arecaidin $C_7H_{11}O_2N$, Arecolin $C_8H_{12}O_2N$, Guvacin $C_8H_9O_2N$,

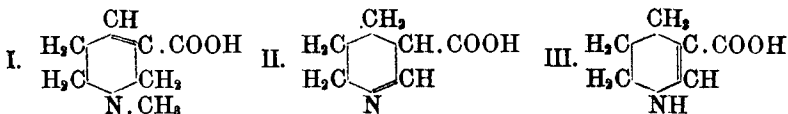
Arecaïn $C_7H_{11}O_2N$.

Die Konstitution der beiden ersten Alkaloide hat Jahns durch Abbau und Synthese festgestellt; nur die Lage der Doppelbindung blieb ungeklärt. Sie wurde später von Wohl und Johnson²⁾ durch eine neue Synthese bestimmt. Arecaidin ist eine *N*-Methyl-

¹⁾ Zusammengefaßt in Ar. 229, 669 [1891].

²⁾ B. 40, 4712 [1907].

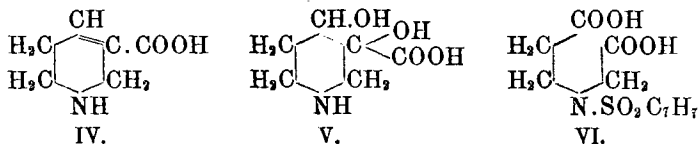
tetrahydro-nicotinsäure der Formel I und das Arecolin der Methylester dieser Säure.



Von den beiden anderen Alkaloiden hat Jahns hauptsächlich das Guvacin untersucht. Er führte es durch Methylierung am Stickstoff in Arecain über. Eine befriedigende Formel konnte er nicht aufstellen. Da kein Carboxyl nachweisbar war, sprach er die beiden Sauerstoffatome als Carbonyl-Sauerstoff an, aber er konnte diese Auffassung nicht nachprüfen, weil Materialmangel seiner schönen Untersuchung ein Ende machte.

Später hat G. Trier¹⁾ das Guvacin in Händen gehabt. Dem Arecain scheint er nicht begegnet zu sein. Da sich das Guvacin Fällungsmitteln gegenüber ähnlich wie Nicotinsäure verhält, schlägt er die Formel einer Tetrahydro-nicotinsäure vor unter Hinweis auf die nahe Verwandtschaft einer solchen Säure mit den übrigen Areca-Alkaloiden. Verschiedene Gründe — Jahns' Beobachtungen bei der Methylierung, Anzeichen für eine optisch-aktive Form des Guvacins — führten ihn dazu, zwischen 2 verschiedenen Guvacinen zu unterscheiden und ihnen die Formeln II und III zuzuschreiben.

Mehrere Jahre vor den Veröffentlichungen von Trier haben Wohl und Losanitsch²⁾ eine Tetrahydro-nicotinsäure beschrieben, die sie ausgehend vom Imido-dipropionacetal erhalten hatten und der die Formel IV zukommt. Wohl und Losanitsch scheinen ihre Säure nicht mit dem Guvacin verglichen zu haben, und das ist er-



klärlich, da nach Jahns das Guvacin kein Carboxyl enthalten sollte und für den Vergleich fast ausschließlich Zersetzungspunkte bei hohen Temperaturen zur Verfügung standen.

Eine Probe reines Guvacin, die mir die Chemische Fabrik Merck in entgegenkommender Weise überlassen hat, ermöglichte mir die Feststellung, daß das Guvacin mit der Säure von Wohl und Lo-

¹⁾ Über einfache Pflanzenbasen, Berlin 1912; H. 85. 386 [1913]; vergl. Winterstein und Trier: Die Alkaloide, Berlin 1910, S. 293—296.

²⁾ B. 40, 4701 [1907].

sanitsch identisch ist. Das Guvacin läßt sich entgegen Jahns' Angabe verestern. Der freie Methylester liefert mit Jodmethyl vorwiegend die quaternäre Verbindung, die mit Arecolin-Jodmethylat¹⁾ identifiziert wurde; in geringer Menge entsteht als tertiäres Amin das Arecolin-Hydrojodid und daraus durch Verseifung Arecaidin. Jahns' Arecain ist nichts anderes als Arecaidin. Dafür sprechen auch die Angaben von Jahns selbst, denn er berichtet, daß er nur geringe Mengen, die schwer von Guvacin zu befreien waren, in Händen gehabt hat. Die von ihm mitgeteilten Zersetzungspunkte von Arecain und seinen Salzen liegen nahe an denen des Arecaidins und lassen vermuten, daß seine Präparate nicht ganz reines Arecaidin waren.

Der hauptsächlichste Grund, weshalb Jahns die Identität von Arecaidin und Arecain übersehen hat, ist wohl in seiner irrtümlichen Vorstellung zu suchen, daß dem Guvacin und damit auch seinem *N*-Methylderivat, dem Arecain, eine gänzlich andere Konstitution als den übrigen Areca-Alkaloider zukommen sollte.

Nach Abschluß dieser Versuche, die seit Kriegsbeginn ruhen mußten, haben K. Hess und F. Leibbrandt²⁾ die vom Guvacin durch den Mehrgehalt von 2 Wasserstoffatomen unterschiedene Nipicotinsäure (Hexahydro-pyridin- β -carbonsäure) durch Erhitzen des Hydrochlorids mit Formalinlösung in das *N*-Methylderivat übergeführt (Dihydro-arecaidin von Jahns³⁾). Die Methylierung mit Formaldehyd wird wahrscheinlich auch beim Guvacin einfacher verlaufen, als die Anwendung von Jodmethyl.

Das von mir untersuchte Guvacin ist optisch-inaktiv. Bei der Analogie zwischen Arecaidin und Guvacin ist es möglich, daß auch der Guvacin-methylester in den Nüssen vorkommt.

Guvacin läßt sich leicht in sein *p*-Toluolsulfoderivat überführen. Dasselbe nimmt in alkalischer Lösung mit Permanganat 2 Hydroxyle auf; das schön krystallisierende Reaktionsprodukt ist als das *N*-Toluolsulfoderivat der Dioxy-nipicotinsäure (V.) anzusehen.

Die Einwirkung von Ozon auf Toluolsulfo-guvacin in Eisessig, dem etwas Wasser zugefügt ist, führt in glatter Reaktion zu einer um ein Kohlenstoffatom ärmeren Dicarbonsäure, die höchst wahrscheinlich eine *N*-Toluolsulfo- β -propio-imino-essigsäure der Formel VI ist.

¹⁾ Willstätter, B. 30, 729 [1897]; Wohl und Johnson, B. 40, 4719 [1907].

²⁾ B. 50, 387 [1917].

³⁾ Ar. 229, 686-692 [1891]; Willstätter, B. 30, 730 [1897]; Winterstein und Weinhausen, H. 100, 170 [1917].

Versuche.

Das Guvacin zeigte in 10-proz. wäßriger Lösung im 10-cm-Rohr keine Drehung. Mit Eisenchlorid gibt es in nicht zu verdünnter Lösung eine rostrote Färbung. Es zersetzt sich, rasch erhitzt, bei 285° (korr.; Jahns: 271—272°, unkor.). Bei der Zersetzung entwickeln sich Dämpfe, die eine starke Fichtenspan-Reaktion geben. Dabei geht ein in der Vorlage erstarrendes Öl über. Das Guvacin-Hydrochlorid zersetzt sich bei 316° (korr.); Trier gibt 315° an, und Wohl und Losanitsch finden für das Hydrochlorid ihrer Säure den Zersetzungspunkt 309—314° (korr.). Für das Platin- und das Goldsalz geben als Zersetzungspunkte an:

| | Pt | Au |
|-------------------------------------|------------------------------|--------------------|
| Wohl und Losanitsch | | |
| (Tetrahydro-nicotinsäure) | 215—224 ^g (korr.) | 190—196° (korr.) |
| Jahns (Guvacin) | über 210° (unkorr.) | 194—195° (unkorr.) |
| Trier (Guvacin) | 210—220° | 194—199°; |
| Ich habe gefunden (Guvacin) | 220—221° (korr.) | 197—199° (korr.). |

Guvacin-methylester.

Guvacin-Hydrochlorid ist in starker methylalkoholischer Salzsäure derart schwer löslich, daß Jahns dem Alkaloid aus diesem Grunde die Fähigkeit zur Veresterung und das Vorhandensein einer Carboxylgruppe abgesprochen hat. In verdünnter methylalkoholischer Salzsäure geht die Veresterung dagegen glatt von statten.

5 g Guvacin wurden fein zerrieben in 100 ccm Methylalkohol eingetragen und nach Zusatz von 15 ccm bei 0° mit Chlorwasserstoff gesättigtem Methylalkohol gelind gekocht. Nach 4 Stunden war alles Guvacin gelöst. Die Flüssigkeit blieb über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand kristallisierte sofort. Nach vollständiger Entfernung der Salzsäure wurde in 70 ccm kaltem Chloroform aufgenommen. Dabei blieb etwas Guvacin-Hydrochlorid ungelöst, das abfiltriert, verestert und gleichfalls in Chloroform aufgenommen wurde. Die vereinigten Chloroform-Auszüge wurden auf dem Wasserbade eingengt und langsam mit 200 ccm Äther versetzt. Dabei fiel das Salz in glänzenden Blättchen aus. Die Ausbeute entsprach nahezu der berechneten Menge.

Das Hydrochlorid zerfließt an der Luft und schmilzt bei 121—122° (korr.). Es ist leicht löslich in Chloroform, Methyl- und Äthylalkohol, löslich in warmem Aceton, unlöslich in Äther.

Das Platindoppelsalz fällt in goldgelben Blättchen von Seidenglanz und schmilzt bei raschem Erhitzen bei 211° (korr.) unter Zersetzung. Die Analysenprobe wurde aus der 10-fachen Menge Wasser

von 50—60° rasch umkrystallisiert und bei 100° und 15 mm Druck über Phosphorpentoxyd getrocknet. 0.1655 g: 0.0467 g Pt.

(C₇H₁₁O₂NCl)₂PtCl₄. Ber. Pt 28.20. Gef. Pt 28.22.

Das Salz wurde in einer durch Kältemischung gekühlten Reibschale zerlegt. Zusammen mit dem Kaliumcarbonat wurde Seesand zugesetzt und unter Äther gründlich verrieben. Der Ester ging unter 13—14 mm Druck konstant bei 114° (korr.) über und erstarrte sogleich. Ausbeute 4.75 g oder 86 % der berechneten Menge, bezogen auf das angewendete Guvacin.

Der Ester riecht schwach nach Aminoester und erstarrt bei 27° krystallinisch.

Arecolin-Jodmethylat und Arecaidin.

4 g Guvacin-Methylester wurden in 5 ccm Methylalkohol gelöst und zu einer Mischung von 6 g Jodmethyl in 5 ccm Methylalkohol gegeben. Wegen lebhafter Erwärmung mußte gekühlt werden. Nach 24-stündigem Stehen bei 20° waren Krystalle von Arecolin-Jodmethylat ausgefallen, die sich nach Zugabe von 30 ccm Äthylalkohol vermehrten. Sie wurden abgesaugt (3 g) und zweimal aus wenig Alkohol umkrystallisiert. Glänzende Krystalle, die bei 173—174° (korr.) schmelzen (Willstätter 173—174°, Wohl und Johnson 173—174°, korr.).

0.2012 g Sbst.: 0.1580 g AgJ.

C₉H₁₄O₂NJ (297.05). Ber. J 42.73. Gef. J 42.45.

Die Mutterlauge wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und aus dem Rückstand der Ester mit Kalilauge in Freiheit gesetzt. Bei 14—15 mm gingen von 104—112° 2 g Ester über, der in der Kälte nicht erstarrte. Er wurde auf dem Wasserbade mit konzentrierter Salzsäure eingedampft. Der feste Rückstand wurde mit einigen ccm kalter, konzentrierter Salzsäure digeriert. Dabei ging das Arecaidin-Hydrochlorid in Lösung, während das Guvacin-Hydrochlorid ungelöst blieb und durch Pulvergewebe abfiltriert wurde (1.2 g). Das Filtrat wurde von neuem zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit einigen ccm kaltem Äthylalkohol ausgelaugt. Das ungelöste Arecaidin-Hydrochlorid wurde aus warmem Methylalkohol umkrystallisiert und war rein. Ausbeute 0.7 g.

0.1563 g Sbst.: 0.1275 g AgCl.

C₇H₁₁O₂N, HCl (177.56). Ber. Cl 19.97. Gef. Cl 20.18.

Der Zersetzungspunkt des Hydrochlorids wurde bei 261° (korr.) gefunden, während Wohl und Johnson¹⁾ 257—263° (korr.) angeben.

¹⁾ B. 40, 4712 [1907].

Das Platinsalz zersetzt sich bei 228—229° (korr.; Wohl und Johnson 225—226°, korr.) und das Goldsalz bei 198—199° (korr.; Wohl und Johnson 197—198°, korr.).

p-Toluolsulfo-guvacin.

2 g Guvacin wurden in 25 ccm 2-*n*-Natronlauge (3 Mol.) gelöst und mit der ätherischen Lösung von 4.5 g reinem, aus Ligroin umkrystallisiertem *p*-Toluolsulfochlorid (1.5 Mol.) 12 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Nach Entfernung der Ätherschicht wurde aus der noch alkalisch reagierenden wäßrigen Lösung das Reaktionsprodukt durch Salzsäure als ein farbloses, sogleich kristallisierendes Harz gefällt. Die Ausbeute war nahezu quantitativ. (4.3 g).

Die Säure löst sich in Bicarbonaten, ferner in Alkohol, Aceton, Eisessig, Chloroform und Essigäther, schwerer in Äther und kaltem Benzol; in Petroläther und Wasser ist sie selbst in der Wärme fast unlöslich.

Zur Analyse wurde aus der 15—20-fachen Menge heißem Benzol umkrystallisiert. Die in derben, schräg abgeschnittenen Platten kristallisierende Substanz schmilzt bei 167—168° (korr.).

0.1349 g Sbst.: 6.2 ccm N (19.5°, 762 mm, 33 % KOH). — 0.0771 g Sbst.: 3.4 ccm N (16°, 771 mm, 23% KOH).

$C_{13}H_{15}O_4NS$ (281.2). Ber. N 4.98. Gef. N 5.31, 5.21.

p-Toluolsulfo-dioxy-nipecotinsäure.

2 g Toluolsulfo-guvacin wurden in 20 ccm *n*-Kalilauge gelöst und in einer Schale auf etwa —3° abgekühlt. Danach wurden annähernd 1.5 g festes Kaliumpermanganat im Laufe von einigen Minuten eingetragen und gleichzeitig gründlich zerrieben. Sobald sich ein Ueberschuß von Permanganat zu erkennen gab, wurden 8—10 ccm einer 40-proz. wäßrigen Natriumbisulfidlösung und 25 ccm 5-*n*. Schwefelsäure zugesetzt. Das Reaktionsprodukt schied sich in dünnen Blättchen von unregelmäßiger Form ab. Es wurde noch einige Zeit in eine Kältemischung gestellt, mit Wasser gewaschen, und noch feucht in 30—40 ccm kaltem Aceton gelöst. Nach Zugabe des gleichen Volums Wasser wurde unter vermindertem Druck stark eingeengt. Dabei krytallisierten glitzernde Blättchen, die 1.5 g wogen. Sie wurden mit kaltem Essigester gewaschen, nochmals auf die gleiche Weise aus Aceton und Wasser umkrystallisiert und bei 78° und 15 mm Druck über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0.1366 g Sbst.: 0.2482 g CO₂, 0.0681 g H₂O. — 0.1092 g Sbst. 4.3 ccm N (22°, 759 mm, 33 % KOH). — 0.1588 g Sbst.: 0.1160 g BaSO₄.

$C_{13}H_{17}O_6NS$ (315.20). Ber. C 49.49, H 5.44, N 4.45, S 10.18.

Gef. » 49.55, » 5.58, » 4.46, » 10.04.

0.1560 g Sbst. verbr. 5.1 ccm $\frac{1}{10}$ -Natronlauge; ber. f. $(C_{12}H_{16}O_4NS) \cdot COOH$: 4.95 ccm.

Die Säure schmilzt bei 213—214° (korr.) unter Zersetzung. Sie löst sich in kaltem Eisessig, Alkohol, Aceton und in heißem Wasser, von Essigester, Chloroform und Benzol wird sie selbst beim Kochen kaum gelöst. Die Substanz macht einen einheitlichen Eindruck; stereoisomere Formen sind nicht beobachtet worden.

N-p-Toluolsulfo- β -propio-imino-essigsäure
aus Toluolsulfo-guvacin.

1 g Toluolsulfo-guvacin wird in 60 ccm Eisessig und 3 ccm Wasser gelöst und mehrere Stunden bei 18—20° ozonisiert. Die Dauer des Durchleitens richtet sich nach der Leistungsfähigkeit des Ozon-Apparates und muß so bemessen werden, daß nach Verjagen des Eisessigs kein in heißem Wasser unlösliches Ausgangsmaterial übrig ist. Der Eisessig wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der zähe Rückstand in 20 ccm heißem Wasser aufgenommen und erneut unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Krystallisation setzt meistens sofort ein und ist nach 12 Stunden beendet. Die Krystalle werden mit 5 ccm kaltem Wasser ausgelaugt und wiegen 0.8 g. Zur Analyse wurde die Substanz in 5 ccm kaltem Chloroform fein zerrieben, abgesaugt, aus 3 ccm heißem Wasser umkrystallisiert, in wenig warmem Aceton gelöst, zum Sirup eingeeengt und mit 10 ccm Chloroform gefällt. Das abwechselnde Umlösen aus Wasser und Aceton-Chloroform wurde noch mehrmals wiederholt. Die Substanz wird aus Wasser in schönen Prismen und Platten erhalten und schmilzt bei 164° (korr.). Sie löst sich in Alkohol, Äther, Aceton und Essigäther; in heißem Wasser ist sie leicht, in kaltem schwer löslich. In Chloroform löst sie sich auch in der Wärme schwer, in Benzol ist sie kaum löslich.

0.1517 g Sbst.: 0.2661 g CO_2 , 0.0694 g H_2O . — 0.1030 g Sbst.: 0.0770 g $BaSO_4$.

$C_{12}H_{16}O_6NS(301.20)$. Ber. C 47.81, H 5.02, S 10.64.
Gef. » 47.84, » 5.12, » 10.27.

0.2001 g verbrauchten 13.3 ccm $\frac{1}{10}$ -Natronlauge; ber. für $(C_{10}H_{14}O_2NS) \cdot (COOH)_2$: 13.29 ccm.