

fügt zu werden, ob auch Alkohole mit 3 C-Atomen, wie etwa Glycerin, bleibt noch festzustellen; da letzteres jedoch von einem anderen Pilz (Citromyces) in Citronensäure umgewandelt werden kann¹⁾, ist das nicht unwahrscheinlich.

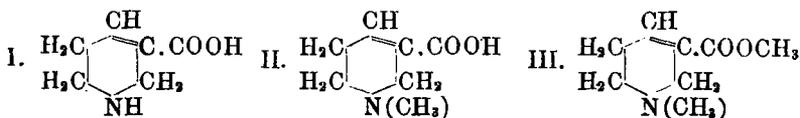
Eine ausführliche Mitteilung über die hier nur kurz behandelten Fragen erfolgt an anderer Stelle.

164. Karl Freudenberg: Über die Alkaloide der Betelnuß.

(Eingegangen am 10. August 1918.)

Vor einigen Monaten habe ich mitgeteilt²⁾, daß das Guvacin, dessen Konstitution bis dahin noch nicht aufgeklärt war, mit einer Tetrahydro-nicotinsäure (I.) identisch ist, die Wohl und Losanitsch³⁾ vor 11 Jahren synthetisch gewonnen haben. Damit ergab sich der Zusammenhang mit den übrigen Areca-Alkaloiden: Durch Methylierung am Stickstoff mußte das Guvacin in Arecaidin (II.) übergehen, dessen Konstitution durch die Arbeiten von Jahns⁴⁾ und von Wohl und Johnson⁵⁾ restlos aufgeklärt ist. Durch Veresterung von N-Methyl-guvacin mit Methylalkohol mußte das Haupt-Alkaloid der Betelnuß, das Arecolin (III.), entstehen.

Jahns, der Entdecker dieser Alkaloide, hat noch eine vierte Pflanzenbase in den Betel- oder Areca-Nüssen aufgefunden⁴⁾, die er Arecain nannte, und die eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem Arecaidin zeigte. Es gelang ihm, das Arecain noch auf einem zweiten Wege zu gewinnen, nämlich durch Methylierung von Guvacin. Da er im Guvacin kein Carboxyl nachweisen konnte, nahm er für dieses Alkaloid und damit auch für das Arecain oder Methyl-guvacin eine vom Typus des Arecaidins gänzlich abweichende Konstitution an, und die Identität von Arecain mit Arecaidin blieb ihm verborgen. Nachdem ich die Übereinstimmung von Arecaidin mit Methylguvacin festgestellt hatte, konnte das Arecain aus der Reihe der Alkaloide gestrichen werden.



¹⁾ Mazé und Perrier, C. r. 139, 311 [1904]; Ann. Institut. Pasteur 18, 553 [1904]; 23, 830 [1909]. — C. Wehmer, Ch. Z. 1913, 1396.

²⁾ B. 51, 976 [1918].

³⁾ B. 40, 4701 [1907].

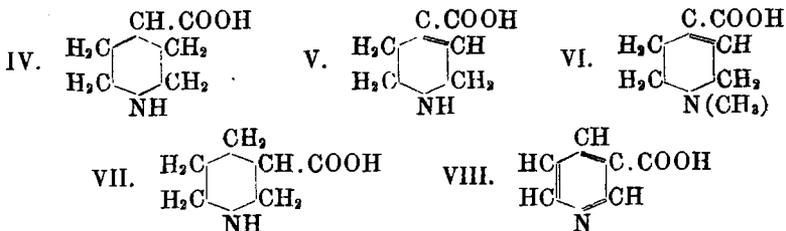
⁴⁾ Ar. 229, 669 [1891].

⁵⁾ B. 40, 4712 [1907].

Durch Veresterung des Guvacins und die Darstellung einer Toluolsulfoverbindung, die Säurecharakter besitzt, konnte bewiesen werden, daß es eine Carboxylgruppe enthält; mein übriges Beweismaterial ist in der folgenden Übersicht zusammengefaßt.

Aus Guvacin gewonnene Derivate:	Verglichen mit (nach Literaturangaben):
Guvacin-Hydrochlorid, Schmp. 316° (korr.) unter Zersetzung	Tetrahydro-nicotinsäure-Hydrochlorid 309—314° (korr.) unter Zersetzung ¹⁾ ,
Guvacin-Hydrochlorid - Platinchlorid, 220—221° (korr.) unter Zersetzung	Tetrahydro-nicotinsäure-Hydrochlorid Platinchlorid, 215—224° (korr.) unter Zersetzung ¹⁾
Entsprechendes Goldsalz, 197—199° (korr.) unter Zersetzung	Entsprechendes Goldsalz, 190—196° (korr.) unter Zersetzung ¹⁾
Methyl-guvacin-methylester-Jod- methylat, 173—174° (korr.) ohne Gas- entwicklung	Arecolin-Jodmethylat, 173—174° ²⁾ ; 173—174° (korr.) ³⁾
Methyl-guvacin-Hydrochlorid, 261° (korr.) unter Zersetzung	Arecaidin-Hydrochlorid, 257—263° (korr.) unter Zersetzung ³⁾
Platinsalz, 228—229° (korr.) unter Zersetzung	Platinsalz, 225—226° (korr.) unter Zersetzung ³⁾
Goldsalz, 198—199° (korr.) unter Zersetzung	Goldsalz, 197—198° (korr.) unter Zersetzung ³⁾

Etwa eine Woche vor meiner Arbeit erschien eine Abhandlung von Heß und Leibbrandt⁴⁾ über den gleichen Gegenstand. Sie hydrieren Guvacin in Gegenwart von Platin und gelangen zu einer



¹⁾ Wohl und Losanitsch, B. 40, 4701 [1907].

²⁾ Willstätter, B. 30, 729 [1897].

³⁾ Wohl und Johnson, B. 40, 4717 ff. [1907].

⁴⁾ B. 51, 806 [1918].

Piperidin-carbonsäure, die sie für identisch halten mit der von Ladenburg beschriebenen Isonipecotinsäure (IV.). Dem Guvacin weisen sie daraufhin die Formel V und dem Arecain die Formel VI zu, ohne damit Endgültiges über die Lage der Doppelbindung aussagen zu wollen. Sie erkennen demnach — im Gegensatz zu mir — das Arecain als eine selbständige Verbindung an und weisen dem Carboxyl im Guvacin γ -Stellung zum Stickstoff zu, während ich dieses Alkaloid als die entsprechende β -Verbindung ansehe. Ihr Beweismaterial, zu dem gleichfalls der durch Veresterung erbrachte Nachweis der Carboxylgruppe im Guvacin gehört, stellen Heß und Leibbrandt in der folgenden Tabelle zusammen, in der jedoch das in Kursivschrift Eingetragene von mir ergänzt ist (siehe weiter unten).

	Freie Säure	Chlorhydrat	Platinsalz	Goldsalz
Nipecotinsäure (VII)	249—250° ¹⁾	275—280° ²⁾ 230—240° ¹⁾ <i>gegen 235°³⁾</i>	212—213° (korr.) ¹⁾ 210—220° ³⁾	197° ¹⁾
Isonipecotinsäure (IV)	üb. 320°, vorher Dunkelfarb. ⁴⁾	228° ³⁾	239°, Dunkelfarb. bei 230° ⁴⁾	195—197° ⁴⁾
Dihydro-guvacin (Heß und Leibbrandt)	über 320°	228—232°	238°	196—197°

Von den übrigen Feststellungen von Heß und Leibbrandt sei hier erwähnt, daß der Schmelzpunkt (231° unter Zersetzung) des von ihnen dargestellten Methyl-guvacins mit dem von Wohl und Johnson⁵⁾ ermittelten Zersetzungspunkt des Arecaidins (232°, korr.) übereinstimmt, was gut zu meiner Auffassung paßt.

Um zu entscheiden, ob dem Guvacin die von Heß und Leibbrandt angenommene Formel V oder meine (I.) zukommt, habe ich 3 Wege eingeschlagen:

1. Vergleich von Guvacin mit dem von Wohl und Johnson dargestellten Originalpräparat von Tetrahydro-nicotinsäure;
2. Vergleich von *N*-Methyl-guvacin mit natürlichem Arecaidin;

¹⁾ A. Ladenburg, B. 25, 2768 [1892].

²⁾ K. Heß und F. Leibbrandt, B. 50, 385 [1917].

³⁾ E. Besthorn, B. 28, 3154 [1895].

⁴⁾ A. Ladenburg, B. 25, 2773 [1892].

⁵⁾ B. 40, 4718 [1907].

3. Vergleich von Dihydro-guvacin mit Nipecotinsäure und Isonipecotinsäure.

Hr. Geheimrat Wohl hat mir eine Probe seines synthetischen Tetrahydro-nicotinsäure-Hydrochlorids überlassen, wofür ich ihm auch hier meinen Dank ausspreche. In Krystallform, Löslichkeit und Schmelzpunkt (Mischprobe) war kein Unterschied vom salzsauren Guvacin festzustellen. Das Gleiche gilt für das schön krystallisierende Nitrosoderivat, das aus den beiden Hydrochloriden nach der Vorschrift von Jahns¹⁾ hergestellt wurde (Mischprobe) und für das *p*-Toluolsulfoderivat, das ich in meiner Mitteilung über das Guvacin²⁾ beschrieben habe. Diese Substanz schmilzt ohne Zersetzung, und deshalb kommt der Übereinstimmung der Schmelzpunkte (Mischprobe) erhöhte Beweiskraft zu.

Zum Vergleich von *N*-Methyl-guvacin mit natürlichem Arecaidin ging ich von Arecolin-Hydrobromid aus, das aus Betelnüssen hergestellt war. Es wurde in Arecolin-Hydrochlorid, Arecaidin-Hydrobromid und Arecolin-Jodmethylat übergeführt; die entsprechenden Verbindungen wurden auch aus Methyl-guvacin hergestellt. Die Übereinstimmung war in allen drei Fällen vollständig (Mischproben).

Die bei der Hydrierung von Guvacin entstehende Piperidin-carbonsäure wurde einerseits mit Nipecotinsäure (VII.), die vom Nicotin ausgehend durch Hydrierung von Nicotinsäure (VIII) gewonnen war, und andererseits mit Isonipecotinsäure (IV.) verglichen. Ich bin Hrn. Prof. H. Biltz für das Entgegenkommen dankbar, mit dem er mir die von Ladenburg hergestellten Präparate von Isonipecotinsäure überlassen hat. Es stellte sich heraus, daß sich das Dihydro-guvacin entgegen der Angabe von Heß und Leibbrandt in allen Stücken von der Isonipecotinsäure unterscheidet, und daß es völlig mit der Nipecotinsäure übereinstimmt. Das Hydrierungsprodukt des Guvacins wurde mit Nipecotinsäure verglichen und durch die Mischprobe identifiziert in Form der freien Säure, des Hydrochlorids, seines Platinsalzes und der Toluolsulfoverbindung. Diese habe ich gewählt, um in den Vergleich eine Substanz einzubeziehen, die verhältnismäßig niedrig und ohne Zersetzung schmelzen sollte. Die Toluolsulfo-Verbindungen erfüllen zwar diese Bedingungen, aber die Schmelzpunkte der zu vergleichenden Derivate der Nipecotinsäure, Isonipecotinsäure und auch des Guvacins liegen so dicht bei einander, daß sie an sich zur Identifizierung wenig geeignet sind. Erst wenn die Mischprobe angestellt wird, tritt Übereinstimmung oder Verschiedenheit mit aller Deutlichkeit zutage.

¹⁾ Ar. 229, 695 [1891].

²⁾ B. 51, 981 [1918].

Das Ergebnis meiner ersten Arbeit ist demnach in allen Stücken bestätigt. Guvacin ist ein Derivat der β -Reihe und stimmt mit der von Wohl und Losanitsch synthetisierten Tetrahydro-nicotinsäure überein; das Arecain ist zu streichen, da es mit Arecaidin identisch ist.

Bei der Überprüfung von Ladenburgs Angaben über Nipecotinsäure und Isonipecotinsäure hat sich ergeben, daß Ladenburg die meisten Schmelzpunkte der unter Zersetzung schmelzenden Substanzen etwas niedriger als der heutige Beobachter angibt. Ladenburg hat offenbar langsam erhitzt. Ich erhitze solche Substanzen nach der erprobten, von E. Fischer¹⁾ für die Osazone aufgestellten Regel so rasch, daß der Quecksilberfaden in der Nähe des Zersetzungspunktes die Einheit der Gradeinteilung in 2—3 Sekunden durchmißt, und entferne die Flamme im Augenblick des Schmelzens. In einem Falle reicht jedoch diese Erklärung für den Unterschied zwischen Ladenburgs und meiner Beobachtung nicht aus. Das Isonipecotinsäure-Hydrochlorid, und zwar das von Ladenburg selbst hergestellte, besonders schön krystallisierte Präparat, schmilzt unter Gasentwicklung bei 304—306° (korr.), während Ladenburg — vermutlich infolge eines Versehens — 228° angibt.

Die Daten über das Dihydro-guvacin, die in der eingangs abgedruckten Tabelle von Heß und Leibbrandt wiedergegeben sind, habe ich ebenfalls nachgeprüft. Den Schmelzpunkt »über 320°« des Dihydro-guvacins kann ich nicht bestätigen. Ich finde 261° (korr.) unter Zersetzung. Es wäre erwünscht, wenn die Verfasser über die Bereitung ihres freien Dihydro-guvacins nähere Angaben machen wollten, denn gerade zu diesem wichtigsten Gliede ihrer Beweiskette bringt ihr Text keine Erläuterung. Den Schmelzpunkt des Hydrochlorids finde ich um einige Grad höher, den des Platinsalzes etwa 13° niedriger als Heß und Leibbrandt.

In ihrer Tabelle geben die Verfasser als Schmelzpunkt des Nipecotinsäure-Hydrochlorids 275—280° unter Zersetzung an. Dieser Schmelzpunkt ist von ihnen in einer früheren Untersuchung²⁾ ermittelt worden. In Wirklichkeit ist aber der von Ladenburg (239—240°) in naher Übereinstimmung mit Besthorn (gegen 235°; vergl. S. 1670, Kursivdruck) angegebene Schmelzpunkt des Salzes richtig. Heß und Leibbrandt haben ihn nicht in ihre Tabelle aufgenommen.

In der nachstehenden Übersicht sind die Schmelzpunkte derjenigen Präparate zusammengestellt, die ich in Händen gehabt habe.

¹⁾ B. 41, 75 [1908].

²⁾ B. 50, 387 [1917].

	Freie Säure	Hydrochlorid	Platinsalz	p-Toluolsulfo- verbindung
Isonipecotin- säure	geg. 326° (korr.) unter Zersetz.	304-306° (korr.) unter Zersetz.	249° (korr.) unter Zersetz.	170° (korr.) ohne Zersetz.
Nipecotinsäure = Dihydro- guvacin	261° (korr.) unter Zersetz.	240-241° (korr.) ohne Gasentw.	228-229° (korr.) unter Zersetz.	167° (korr.) ohne Zersetz.

Die Ähnlichkeit des von Heß und Leibbrandt für ihre salzsaure Nipecotinsäure angegebenen Schmelzpunkts (275—280° unkor. unter Zersetzung) mit dem Schmelzpunkt des Isonipecotinsäure-Hydrochlorids (304—306° korr. unter Zersetzung) war so auffallend, daß ich mir von Hrn. Prof. Heß, der mir seine Präparate in dankenswerter Weise zur Verfügung stellte, Substanzproben erbat. Die Prüfung hat ergeben, daß die vermeintliche Nipecotinsäure von Heß und Leibbrandt aus fast reiner Isonipecotinsäure (IV.) besteht. Die freie Säure, das Hydrochlorid, Platinsalz und Toluolsulfoderivat wurden mit den entsprechenden Derivaten der Isonipecotinsäure identifiziert (Mischproben). Die Verfasser haben ihre vermeintliche Nipecotinsäure aus einer Pyridin-carbonsäure gewonnen, die durch Oxydation eines Picolin-Gemisches dargestellt war, so wie dieses in dem sogenannten » α -Picolin technisch« von Kahlbaum vorliegt¹⁾. Schon vor Jahren haben H. Meyer und J. Mally²⁾ darauf aufmerksam gemacht, daß reine Nicotinsäure (VIII.) nur aus Nicotin zu gewinnen ist. Das Auftreten von Isonicotinsäure bei der Oxydation dieses » α -Picolins« beweist, daß es auch γ -Picolin enthält.

Mit ihrem als Nipecotinsäure angesprochenen, vorwiegend Isonipecotinsäure enthaltenden Präparat haben Heß und Leibbrandt eine Reihe von Versuchen angestellt. Sie haben ihre Säure mit Methylalkohol verestert und ein salzsaures Salz vom Zersetzungspunkt 193° isoliert³⁾. Nach meiner Beobachtung schmilzt das Nipecotinsäure-methylester-Hydrochlorid bei 131—132° ohne Zersetzung⁴⁾. Ob dieses und die folgenden Präparate von Heß und Leibbrandt hingegen als reine Isonipecotinsäure-Derivate anzusehen sind, wird erst eine neue Untersuchung zeigen können.

Das gleiche Ausgangsmaterial haben die Verfasser nach der Me-

¹⁾ B. 50, 385 [1917]. ²⁾ M. 33, 393 [1912]. ³⁾ B. 51, 811 [1918].

⁴⁾ Das von Ladonburg (B. 25, 2771 [1892]) als Nipecotinsäure-methylester-Chlorhydrat beschriebene Produkt, das bei 215—217° schmilzt, ist gleichfalls eine andere Verbindung.

thylierung¹⁾ bromiert und daraus Bromwasserstoff abgespalten. Sie beschreiben diese Operation als eine neue Bildungsweise von Arecaidin und Arecolin²⁾. Zur Charakterisierung haben sie den freien Ester, das Golddoppelsalz der salzsauren Aminosäure und das Hydrobromid ihres synthetischen Produktes beschrieben. Der flüssige Ester kann jedoch verschiedene Isomere enthalten; das Goldsalz ist wenig charakteristisch, und das Hydrobromid kann nicht zum Vergleich herangezogen werden, weil das Arecaidin-Hydrobromid noch nicht beschrieben ist. Ich habe dieses Salz — in anderem Zusammenhange — aus natürlichem Arecolin und aus methyliertem Guvacin hergestellt und fand den Zersetzungspunkt um 50° höher, als ihn Heß und Leibbrandt für ihr vermeintliches synthetisches Arecaidin-Hydrobromid angeben. Die Synthese kann demnach nicht anerkannt werden und wird mit richtigem Ausgangsmaterial unter genauer Charakterisierung der Endprodukte wiederholt werden müssen.

Im Folgenden seien einige Angaben von Heß und Leibbrandt berichtigt, die nicht mit ihrem oben dargelegten Irrtum zusammenhängen. Die Verfasser haben festgestellt, daß das Methyl-guvacin bei der Veresterung mit äthylalkoholischer Salzsäure am Stickstoff entmethylert wird³⁾. Die Beobachtung stützt sich auf die Analyse des flüssigen, hygroskopischen Esters. Sie ist schlecht mit der Feststellung von Jahns⁴⁾ vereinbar, nach der das Methyl-guvacin noch bei 150° gegen konzentrierte Salzsäure und Jodwasserstoff beständig ist. Wäre die Beobachtung von Heß und Leibbrandt richtig, so müßten die zahlreichen Übergänge von Arecai in in Arecolin, wie sie Jahns⁵⁾, Wohl und Johnson⁶⁾, Winterstein und Weinbagen⁷⁾ und ich⁸⁾ beschreiben, angezweifelt werden. Ich habe die Reaktion unter den von Heß und Leibbrandt gewählten Bedingungen wiederholt und konnte nur unverändertes Ausgangsmaterial ohne irgend ein Anzeichen für eine Entmethylierung feststellen.

Heß und Leibbrandt krystallisieren ihre freie Nipecotinsäure aus Eisessig um und isolieren sie als Acetat⁹⁾. Die Darstellung eines krystallisierten Acetats stößt jedoch nach meiner Beobachtung auf Schwierigkeiten, da sowohl Nipecotinsäure wie Isonipecotinsäure in

¹⁾ *N*-Methyl-nipecotinsäure ist nicht, wie Heß und Leibbrandt angeben (B. 50, 385 [1917]), von ihnen, sondern von Jahns (Ar. 229, 686 [1891]) erstmalig hergestellt worden.

²⁾ B. 51, 806 [1918].

³⁾ B. 51, 809, 818 [1918].

⁴⁾ Ar. 229, 679, 699 [1891].

⁵⁾ Ar. 229, 681, 692 [1891].

⁶⁾ B. 40, 4718 [1907].

⁷⁾ H. 100, 179 [1917].

⁸⁾ In dieser Abhandlung.

⁹⁾ B. 51, 810 [1918].

Eisessig leicht löslich sind. Die von Heß und Leibbrandt für das Acetat mitgeteilte Analyse stimmt nicht auf eine solche Verbindung, sondern ist eine Wiederholung der bereits in ihrer ersten Arbeit¹⁾ veröffentlichten Analyse des Nipecotinsäure-Hydrochlorids. Die Verfasser werden über ihr Acetat nähere Auskunft geben müssen.

Zu der Mitteilung von K. Heß²⁾ über den von der Chemischen Fabrik E. Merck in den Betelnüssen aufgefundenen Guvacin-methylester ist zu bemerken, daß der freie Ester nicht, wie Heß angibt, flüssig ist, sondern fest³⁾; er läßt sich entgegen Heß' Angabe in sehr guter Ausbeute aus dem salzsauren Ester darstellen, wenn man das Salz nach Zugabe von Kalilauge und Kaliumcarbonat in einer gekühlten Reibschale mit Sand unter Äther zerreibt⁴⁾.

Durch die Aufklärung der Konstitution des Guvacins ist es möglich geworden, einige Beobachtungen aus der Chemie der Areca-Alkaloide zu erklären, die bisher nicht verständlich waren.

Die von Heß und Leibbrandt⁴⁾ angezweifelte Entstehung von β -Picolin aus Guvacin durch Zinkstaub-Destillation hat Jahns richtig beobachtet⁵⁾; der Reaktionsvorgang ist nunmehr vollkommen durchsichtig.

Bei der Behandlung von Guvacin mit methylschwefelsaurem Kalium in alkalisch-methylalkoholischer Lösung hat Jahns außer *N*-Methyl-guvacin ein zweites Monomethylderivat⁶⁾ gewonnen und als Platinsalz isoliert. Es ist dies ohne Zweifel der Guvacin-Methylester gewesen.

Aus einem allerdings unreinen Guvacin-Präparat hat Jahns durch das gleiche Methylierungsverfahren ein »Dimethyl-guvacin« erhalten⁷⁾, das »größtenteils in absolutem Alkohol löslich war und ein selbst in siedendem Wasser sehr schwer lösliches Platinsalz gab«. Diese Beschreibung paßt gut zu den Angaben, die Willstätter⁸⁾ über das von ihm hergestellte Arecaidin-Betain (IX.) macht. Die Entstehung dieser Verbindung ist bei dem Methylierungsverfahren von Jahns sehr gut denkbar, und es ist nicht mehr nötig, mit Jahns anzunehmen, daß diesem Dimethylderivat ein weiteres, dem Guvacin isomeres Alkaloid zu Grunde liegt.

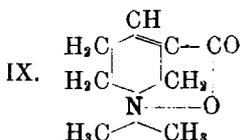
¹⁾ B. 50, 387 [1917]. ²⁾ B. 51, 1004 [1918].

³⁾ K. Freudenberg, B. 51, 980 [1918].

⁴⁾ B. 51, 810 [1918]. ⁵⁾ Ar. 229, 695 [1891].

⁶⁾ Ar. 229, 700 [1891]. ⁷⁾ Ar. 229, 705 [1891].

⁸⁾ B. 35, 615 [1902].



Der optisch-aktive Begleiter des Guvacins, über den G. Trier¹⁾ eine kurze Angabe macht, kann vorläufig nicht erklärt werden.

Nachdem — neben dem Cholin — das Arecolin und der Guvacin-methylester als die hauptsächlichsten Alkaloide der Arecanuß erkannt sind, ist es mehr als zuvor fraglich, ob die ihnen zu Grunde liegenden Säuren, das Arecaidin und das Guvacin, in den Nüssen frei vorkommen. Jahns²⁾ gibt zwar an, das er das Arecaidin durch eigens dafür angestellte Versuche als selbständiges Alkaloid festgestellt hat, aber er beschreibt diese Versuche nicht. Da er bei der Darstellung der Alkaloide die verdünnte schwefelsaure Lösung eindampft, ist es möglich, daß das gesamte, von ihm isolierte Arecaidin und Guvacin aus den zugehörigen Methylestern stammt.

Auch bei der Beurteilung des von H. Emde³⁾ in den Mutterlaugen von Arecolin-Hydrobromid aufgefundenen, dem Arecolin isomeren Arecolidins, dessen Konstitution noch nicht bekannt ist, darf die Frage nicht außer acht gelassen werden, ob es ein selbständiges Alkaloid oder ein während der Isolierung entstandenes Produkt ist.

Versuche.

Vergleich von Guvacin mit der Tetrahydro-nicotinsäure von Wohl und Losanitsch.

Hydrochlorid. — Das Tetrahydro-nicotinsäure-Hydrochlorid ist wie das Guvacin-Hydrochlorid in Salzsäure sehr schwer löslich. Zur Reinigung wurde das Salz in Wasser gelöst, mit Tierkohle gekocht und nach der Filtration durch die Zugabe des gleichen Volumens konzentrierter Salzsäure zur Krystallisation gebracht. Beim Erkalten schieden sich glitzernde Krystalle ab, die bei 316–318° (korr.) unter Aufschäumen schmolzen. Guvacin-Hydrochlorid, das in der gleichen Weise umkrystallisiert war, schmolz bei derselben Temperatur; das Gemisch verhielt sich ebenso.

Nitrosoderivat. — Aus beiden Hydrochloriden wurde nach der Vorschrift von Jahns⁴⁾ die Nitrosoverbindung hergestellt und aus Wasser mit Tierkohle umkrystallisiert. Beide Verbindungen schmelzen bei 169–170° (korr.) und zersetzen sich dabei unter Gasentwick-

¹⁾ H. 85, 390 [1913]. ²⁾ Ar. 229, 675 [1891].

³⁾ Apoth.-Ztg. 30, 240 [1915]. ⁴⁾ Ar. 229, 695 [1891].

lung, die anfangs schwach ist, aber nach einigen Sekunden lebhaft wird. Die Mischung beider zeigte genau das gleiche Verhalten. Jahns gibt als Schmelzpunkt 167—168° (unkorr.) an; die Zersetzung erwähnt er nicht.

Toluolsulfoderivat. — Das Hydrochlorid der Tetrahydro-nicotinsäure wurde nach meiner Vorschrift ¹⁾ in die Toluolsulfoverbindung übergeführt (0.2 g Salz, 2.6 ccm 2-n. Natronlauge, 0.35 g *p*-Toluolsulfochlorid). Das gelblich gefärbte Rohprodukt wurde in heißem Chloroform mit Tierkohle behandelt, die Lösung filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der sirupöse Rückstand löste sich in wenig heißem Benzol und krystallisierte sofort beim Erkalten. Der Schmelzpunkt lag bei 167—168° (korr., ohne Zersetzung), also genau wie beim Toluolsulfo-guvacin. Das Gemisch schmolz ebenso.

Vergleich von *N*-Methyl-guvacin mit natürlichem Arecaidin.

Arecolin-Hydrochlorid. — 3 g Guvacin werden mit 12 ccm 2-n. Salzsäure und 6 ccm einer 40-proz. Formaldehydlösung 4 Stdn. auf 150° erhitzt. Danach wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und mit wenig kaltem Alkohol ausgezogen. Das Arecaidin-Hydrochlorid bleibt in guter Ausbeute ungelöst. 1 g des Salzes wird mit 20 ccm Methylalkohol übergossen und das Gemisch ohne Kühlung mit gasförmiger Salzsäure gesättigt. Dabei löst sich das Salz schnell auf. Die Lösung bleibt 20 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen und wird danach unter vermindertem Druck, zuletzt bei einer Badtemperatur von 100°, eingeeengt, bis alle Salzsäure vertrieben ist. Dabei krystallisiert das Arecolin-Hydrochlorid aus. Es wird mit kaltem Chloroform aufgenommen, filtriert und mit Äther in 2 Fraktionen gefällt. Die erste Fällung ist etwas gelb gefärbt, die zweite besteht aus farblosen Krystallen, die, bei 100° unter vermindertem Druck getrocknet, ohne Zersetzung bei 158—159° (korr.) zu einer klaren Flüssigkeit schmelzen. Wohl und Johnson ²⁾ geben 157—158° (korr.), Winterstein und Weinhagen ³⁾ 157° an.

Zum Vergleich wurde dasselbe Salz aus Arecolin-Hydrobromid bereitet, das aus Betelnüssen hergestellt war. Das Hydrobromid wurde in Methylalkohol gelöst, mit Silberoxyd vom Brom befreit, filtriert und mit methylalkoholischer Salzsäure versetzt. Nun wurde ohne Rücksicht auf eine geringe Fällung von Chlorsilber unter vermindertem Druck eingeeengt und das Arecolin-Hydrochlorid wie oben beschrieben isoliert. Das Salz zeigte denselben Schmelzpunkt

¹⁾ B. 51, 981 [1818].

²⁾ B. 40, 4719 [1907]. ³⁾ H. 100, 179 [1917].

wie das aus Guvacin bereitete, und auch die Mischung beider Präparate schmolz bei der gleichen Temperatur innerhalb eines Grades ohne Zersetzung.

Arecaidin-Hydrobromid. — Arecolin-Hydrochlorid, das aus Guvacin gewonnen war, wurde in wäßriger Lösung durch Silberoxyd vom Chlor befreit. Auf Zusatz von überschüssigem Bromwasserstoff fiel Bromsilber aus, das abfiltriert wurde. Nun wurde auf dem Wasserbade bis zur Entwicklung starker Bromwasserstoff-Dämpfe eingeeengt und schließlich im Vakuumexsiccator bei gelinder Wärme vollständig getrocknet. Der Rückstand wurde fein zerrieben, zur Entfernung von unverseiftem Ester mit Chloroform schnell gewaschen und aus Methylalkohol umkrystallisiert. Zur Analyse wurde bei 100° und 15 mm Druck über Phosphorpeutoxyd getrocknet.

0.0868 g Sbst.: 0.0740 g AgBr.

$C_7H_{11}O_2N, HBr$ (222.07). Ber. Br 35.99. Gef. Br 36.28.

Das Salz schmilzt nicht sehr scharf bei 248—249° (korr.) unter langsamer Gasentwicklung. Das von Heß und Leibbrandt¹⁾ als Arecaidin-Hydrobromid angesprochene synthetische Produkt schmilzt bei 197° unter Zersetzung.

Die gleiche Verbindung wurde aus Arecolin-Hydrobromid, das aus Betelnüssen stammte, hergestellt. Das Arecolin-Hydrobromid wurde mit 3 Mol. $\frac{1}{3}$ -n. Bariumhydroxydlösung 10 Minuten im Wasserbad erhitzt; nach Entfernung des Bariums wurde unter vermindertem Druck eingedampft, der krystallisierte Rückstand mit kaltem Chloroform schnell gewaschen und aus wenig Methylalkohol umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt war genau wie bei dem aus Guvacin hergestellten Präparat (Mischprobe).

Arecolin-Jodmethylat. — Die Gewinnung dieses Salzes aus Guvacin habe ich früher beschrieben²⁾. Das damals dargestellte Präparat wurde aus Alkohol umkrystallisiert und schmolz ohne Gasentwicklung bei 172—173° (korr.). Am frisch bereiteten Präparat hatte ich früher in Übereinstimmung mit Wohl und Johnson den Schmp. 173—174° (korr.) festgestellt.

Zum Vergleich wurde Arecolin-Hydrobromid, das aus Betelnüssen gewonnen war, in das Jodmethylat übergeführt. Das Hydrobromid wurde zu dem Zweck in methylalkoholischer Lösung mit Silberoxyd geschüttelt und die Flüssigkeit nach der Filtration mit Jodmethyl versetzt. Dabei fiel etwas Jodsilber aus, das sofort abfiltriert wurde. Nach mehrstündigem Stehen wurde mit Äther gefällt und mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert. Auch hier blieb der Schmelzpunkt um

¹⁾ B. 51, 813 [1918]. ²⁾ B. 51, 980 [1918].

einen Grad hinter dem richtigen Wert zurück. Das Gemisch beider Präparate schmolz gleichfalls scharf bei 172—173° (korr.).

Nipecotinsäure aus Nicotinsäure.

Die Nicotinsäure wurde nach der Vorschrift von Pictet und Sußdorff¹⁾ dargestellt. Das durch Oxydation von Nicotin mit Salpetersäure gewonnene, halbsteife, ungereinigte Nicotinsäure-Nitrat wurde in Essigsäure-anhydrid erwärmt, bis die Entwicklung der roten Dämpfe aufhörte. Beim Erkalten schied sich die freie Nicotinsäure ab; sie wurde in Wasser mit Tierkohle gekocht und nach der Filtration durch Einengen unter vermindertem Druck in farblosen Nadeln gewonnen. Die Säure schmilzt bei 235—236° (korr.) ohne Gasentwicklung. Das präc tvoll krystallisierende Hydrochlorid schmilzt bei 269° (korr.) unter Gasentwicklung. Vorher schwindet es stark und setzt im kälteren Teil des offenen Capillarröhrchens farblose Krystalle ab.

1 g Nicotinsäure wurde in 25 ccm $\frac{1}{2}n$. Salzsäure in Gegenwart von 2 g Platinmohr hydriert. Die Reaktion war nach 7 Stdn. beendet. Die Flüssigkeit wurde unter vermindertem Druck, zuletzt bei 100°, vollständig eingedampft. Dabei krystallisierte das Nipecotinsäure-Hydrochlorid sofort aus. Es wurde mit Alkohol gewaschen und wog nach Verarbeitung der Mutterlaugen 1.2 g (berechnet 1.32 g). Die farblosen Krystalle schmolzen bei 240—241° (korr.) ohne Gasentwicklung. Ladenburg gibt 239—240°, Besthorn gegen 235° an. Das Salz löst sich in warmem Eisessig und krystallisiert unverändert in schönen, gestreckten Spießeln aus.

Das Platindoppelsalz schmilzt bei 228—229° (korr.) unter Zersetzung. Ladenburg gibt 212—213° (korr.), Besthorn 219—220° als Zersetzungspunkt an.

Zur Gewinnung der freien Nipecotinsäure wurde das Hydrochlorid in wäßriger Lösung mit Silbercarbonat vom Chlor befreit, das gelöste Silber mit Schwefelwasserstoff gefällt und nach Zusatz von Tierkohle abfiltriert. Zuletzt wurde unter vermindertem Druck zum Sirup eingeeengt, mit Alkohol aufgenommen und mit Äther gefällt. Die farblosen Krystalle schmolzen bei 261° (korr.) unter Gasentwicklung. Sie wurden in wenig Wasser gelöst und im Exsiccator eingedunstet. Dabei schied sich die Nipecotinsäure in glashellen Krystallen ab, die mit Methylalkohol gewaschen wurden. Der Schmelzpunkt war unverändert. Ladenburg fand den Schmelzpunkt bei 249—250°. Die freie Säure löst sich in der Kälte leicht in Wasser und in Eisessig.

¹⁾ Arch. sc. phys. nat. Genf [4] 5, 115 [1898]; C. 1898, I 677.

Die *p*-Toluolsulfo-nipecotinsäure wurde aus 0.4 g Nipecotinsäure, 5 ccm 2-n. Natronlauge und 0.9 g Toluolsulfochlorid nach der beim Toluolsulfo-guvacin beschriebenen Vorschrift dargestellt. Die Ausbeute an Rohprodukt entsprach 94 % der berechneten Menge. Es wurde mehrmals aus wenig absolutem Alkohol umkrystallisiert und bildete farblose, derbe Platten, die zu dicken Rosetten vereinigt waren und bei 167° (korr.) ohne Zersetzungerscheinungen schmolzen, also fast genau wie Toluolsulfo-guvacin und nur 3° niedriger als die entsprechende Verbindung der Isonipecotinsäure. Die Säure löst sich in der Kälte in Aceton und Chloroform, in der Hitze in Benzol und Toluol. Zur Analyse wurde bei 100° und 15 mm Druck über Phosphorperoxyd getrocknet.

0.1380 g Sbst.: 0.2792 g CO₂, 0.0793 g H₂O.

C₁₃H₁₇O₄NS (283.28). Ber. C 55.09, H 6.05.

Gef. » 55.20, » 6.43.

Nipecotinsäure aus Guvacin.

1.5 g Guvacin-Hydrochlorid wurden in 30 ccm Wasser und einigen Tropfen verdünnter Salzsäure gelöst und in Gegenwart von 1.5 g Platinmohr hydriert. Der erforderliche Wasserstoff war nach 3 Stdn. aufgenommen.

Das Nipecotinsäure-Hydrochlorid wurde genau wie bei dem aus Nicotinsäure dargestellten Präparat in sehr guter Ausbeute gewonnen und zeigte dieselbe Löslichkeit, Krystallform und den gleichen Schmelzpunkt ohne sichtbare Zersetzung (Mischprobe).

Die freie Säure, das Platinsalz und das Toluolsulfoderivat wurden gleichfalls durch die Mischprobe mit den entsprechenden, aus Nicotinsäure dargestellten Präparaten identifiziert.

Das Gemisch der Toluolsulfo-nipecotinsäure mit dem Toluolsulfo-guvacin einerseits und der unten beschriebenen Toluolsulfo-isonipecotinsäure andererseits schmolz 20—25° niedriger als die reine Toluolsulfo-nipecotinsäure.

Isonipecotinsäure (Originalpräparate von Ladenburg).

Die freie Säure schmilzt gegen 326° (korr.) unter Schäumen. Vorher färbt sie sich dunkel und schwindet stark. Dabei setzen sich im kälteren Teil des offenen Capillarröhrchens Krystalle ab. Ladenburg gibt als Schmelzpunkt über 320° an.

Ladenburgs Isonipecotinsäure-Hydrochlorid besteht aus prachtvollen, glashellen Prismen, die bis zu 1 cm lang sind. Sie färben sich von 295° (korr.) an dunkel und schmelzen bei 304—306° (korr.) unter Gasentwicklung. Ladenburg gibt als Schmelzpunkt 228° an.

Das von Ladenburg dargestellte Platindoppelsalz des Isonipecotinsäure-Hydrochlorids färbt sich von 235° (korr.) an dunkel und schmilzt unter Schäumen bei 249° (korr.). Ladenburg gibt 239° an.

p-Toluolsulfo-isonipecotinsäure.

0.15 g Isonipecotinsäure-Hydrochlorid (Präparat von Ladenburg) wurde in 2.1 ccm 2-n. Natronlauge gelöst und mit der ätherischen Lösung von 0.3 g reinem Toluolsulfochlorid 20 Stdn. geschüttelt. Dabei schieden sich schöne Krystalle ab, vermutlich das Natriumsalz des Reaktionsproduktes. Die Ätherschicht wurde abgegossen, die wäßrige, noch alkalisch reagierende Schicht mit Äther gewaschen und mit Wasser verdünnt, bis das Natriumsalz gelöst war, filtriert und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Dabei fiel die Säure sofort feinkrystallinisch aus (0.22 g). Zur Reinigung wurde in Chloroform gelöst, mit Tierkohle aufgekocht, nach der Filtration zum Sirup eingedampft und mit 5 ccm Benzol versetzt. Dabei fiel die Substanz in glänzenden, dünnen Blättchen aus, die ohne Zersetzung bei 170° (korr.) schmolzen. Zur Analyse wurde bei 100° und 15 mm Druck getrocknet.

0.1218 g Sbst.: 0.2466 g CO₂, 0.0684 g H₂O.

C₁₃H₁₇O₄NS (283.28). Ber. C 55.09, H 6.05.

Gef. • 55.23, • 6.28.

Untersuchung der vermeintlichen Nipecotinsäure von Heß und Leibbrandt (Originalpräparate von Prof. Heß).

Die freie Säure zersetzt sich gegen 326° (korr.) unter den gleichen Erscheinungen, wie ich sie bei Ladenburgs Isonipecotinsäure beschrieben habe (Mischprobe).

Das Hydrochlorid zersetzt sich nach vorheriger Dunkelfärbung bei 287—289° (korr.). Das Gemisch mit Ladenburgs Isonipecotinsäure-Hydrochlorid schmilzt bei 296—298° (korr.) unter Zersetzung. Ladenburgs Präparat zersetzt sich bei 304—306° (korr.).

Das Platindoppelsalz schmilzt genau wie das entsprechende Isonipecotinsäurederivat von Ladenburg (Mischprobe).

Das Toluolsulfoderivat wurde aus dem Hydrochlorid von Heß dargestellt und zeigte sich durch sein schwer lösliches Natriumsalz, die Krystallform und den Schmelzpunkt mit dem aus Ladenburgs Isonipecotinsäure hergestellten Präparat identisch (Mischprobe).

Während also im Hydrochlorid von Heß und Leibbrandt offenbar ein Gemisch von vorwiegend Isonipecotinsäure-Hydrochlorid mit einer geringen Menge ähnlicher Substanzen vorliegt, sind im Platinsalz und in der Toluolsulfoverbindung die reinen Isonipecotinsäure-Derivate auskrystallisiert, und auch die freie Säure kann als reine Isonipecotinsäure angesehen werden.

Nipicotinsäure-methylester-Hydrochlorid.

1 g Nipicotinsäure wurde fein gepulvert und mit 20 ccm Methylalkohol übergossen. Beim Einleiten von gasförmiger Salzsäure löste sich die Aminosäure sofort. Die gesättigte salzsaure Lösung blieb 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen und wurde unter vermindertem Druck eingedampft, zuletzt in einem Bade von 100°. Der teils krystallinische, teils harzige Rückstand wurde in kaltem Chloroform gelöst. Dabei schied sich etwas salzsaure Nipicotinsäure ab, die abfiltriert wurde. Die Chloroformlösung wurde eingeeengt, mit Äther gefällt und der krystallinische Niederschlag (1 g) aus 20 ccm Aceton umkrystallisiert. Die schön ausgebildeten, zerfließlichen Prismen schmolzen bei 131—132° ohne Zersetzung. Zur Analyse wurde unter 15 mm Druck bei 100° über Phosphorpenoxyd getrocknet.

0.1270 g Sbst.: 0.1017 g AgCl.

$C_7H_{14}O_2NCl$ (179.62). Ber. Cl 19.74. Gef. Cl 19.81.

Verhalten von Arecaidin beim Kochen mit äthylalkoholischer Salzsäure.

0.3 g salzsaures Arecaidin wurden mit 10 ccm Äthylalkohol übergossen. Beim Sättigen mit gasförmiger Salzsäure löste sich das Salz sofort. Die Flüssigkeit wurde 12 Stdn. am Rückflußkühler gekocht, eingeeengt und zur Verseifung des Esters zweimal mit je 5 ccm konzentrierter Salzsäure auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Der Rückstand löst sich klar in kalter, konzentrierter Salzsäure und in warmem Methylalkohol, was auf die Abwesenheit von Guvacin-Hydrochlorid schließen läßt. Er wurde mit einigen Kubikzentimetern kaltem Äthylalkohol ausgelaugt und schmolz, aus Methylalkohol umkrystallisiert, bei 261° (korr.) unter Zersetzung. Demnach war reines Arecaidin-Hydrochlorid zurückgewonnen (Mischprobe).

Kiel und Berlin. Anfang August 1918.