

28. K. Hess und F. Leibbrandt: Über das Guvacin.

[Aus dem Chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe.]

(Eingegangen am 25. September 1918.)

Wir bewiesen letzthin¹⁾ durch Veresterung des Guvacins den Säurecharakter dieses Alkaloides und führten es durch Anlagerung von zwei Atomen Wasserstoff in eine gesättigte Säure (Dihydro-guvacin) über, der die Konstitution einer der drei möglichen Piperidin-carbonsäuren zukommen mußte. In der Auswahl der Piperidin-carbonsäuren entschieden wir uns auf Grund nachfolgender Zusammenstellung zu Gunsten der Isonipecotinsäure:

	freie Säure:	Chlorhydrat:	Platinsalz:	Goldsalz:
Pipecolinsäure	264 ²⁾	264 ³⁾	184 ⁴⁾	—
Nipecotinsäure	249—250 ⁴⁾	275—280 ⁵⁾	212—213 ⁶⁾ 219—220 ⁶⁾	197 ⁴⁾
Isonipecotinsäure	über 320 ⁷⁾ vorher Dunkel- färbung	228 ⁷⁾	239 ⁷⁾ Dunkelfärbung bei 230 ⁸⁾	195—197 ⁷⁾
Dihydro-guvacin	über 320 ⁹⁾	228—232 ⁹⁾	238 ⁹⁾	196—197 ⁹⁾

Guvacin sollte demnach eine ungesättigte Isonipecotinsäure sein.

Inzwischen ist eine Abhandlung K. Freudenberg's⁶⁾ über denselben Gegenstand erschienen, in der für die Konstitution des Guvacins eine ungesättigte Nipecotinsäure (Δ^3 -Tetrahydro-pyridin- β -carbonsäure) angenommen wird.

Uns hatte neben den obigen Angaben der Literatur als Vergleichsmaterial für Dihydro-guvacin eine Piperidin-carbonsäure⁹⁾ zur Verfügung gestanden, die wir uns aus einem technischen Picolingenmisch, das nur α - und β -Picolin enthalten sollte, in der oftmals beschriebenen Weise bereitet hatten. Die zunächst gewonnene Pyridin-carbonsäure, die dem Ausgangsmaterial nach, sowie auf Grund ihrer Löslichkeiten Nicotinsäure hätte sein sollen, ließ sich glatt mit Wasserstoff und Platin in die hydrierte Säure überführen¹⁰⁾, wie wir dies für mehrere

1) B. 51, 818 [1918]. 2) R. Willstätter, B. 29, 390 [1896].

3) A. Ladenburg, B. 24, 640 [1891].

4) A. Ladenburg, B. 25, 2769 [1892].

5) K. Hess u. F. Leibbrandt, B. 50, 385 [1917].

6) E. Besthorn, B. 28, 3154 [1895].

7) A. Ladenburg, B. 25, 2773 [1892]. 8) B. 51, 976 [1918].

9) vergl. B. 50, 385 [1917].

10) Wir isolierten nach der Hydrierung die Säuren auch als Acetate, was besonders bei der Isonipecotinsäure (vermeintliche Nipecotinsäure) wegen ihrer Zersetzlichkeit in warmer salzsaurer Lösung vorteilhaft ist. Wurde die

solcher Säuren beschrieben haben¹⁾. Zwar hatten wir für das Chlorhydrat der hydrierten Säure einen um 40° höheren Zersetzungspunkt 275—280° gefunden, als Ladenburg für Nipecotinsäure 239—240°²⁾ angibt. Trotzdem glaubten wir, nicht an die Konstitution unseres Präparates als Nipecotinsäure zweifeln zu müssen, da nach den obigen Angaben der Literatur Isonipecotinsäure-Chlorhydrat (Schmp. 228°) nicht in Betracht zu kommen schien. Dabei konnte der höhere Schmelzpunkt unseres Präparates wohl in der neuen Darstellungsweise begründet sein, die bekanntlich leichter reinere Präparate zu gewinnen erlaubt, als die von Ladenburg benutzte Reduktion mit Natrium und Alkohol. Danach unterschied sich Dihydro-guvacin scheinbar deutlich von Nipecotinsäure und schien mit den Daten über Isonipecotinsäure so zu harmonieren, daß wir dem Hydro-guvacin die Konstitution der Isonipecotinsäure beileigten.

Zur Klärung des Widerspruches unserer Auffassung mit der Freudenbergs haben wir unser Vergleichsmaterial genauer untersucht. Wir bereiteten uns daraus die freie Säure, das Platinsalz, das Goldsalz und finden folgende Werte:

Freie Säure:	Chlorhydrat:	Platinsalz:	Goldsalz:
bei 328°	275—280°	245°	213—214°
(stürmische Zersetzung ohne Dunkelfärbung).	(Zersetzung unter Schwarzfärbung).	(Zersetzung unter Schwarzfärbung).	(Schmelzpunkt unter Blasenentwicklung).

Da diese Befunde weder mit den Angaben Ladenburgs über die Nipecotinsäure noch denen über die Isonipecotinsäure übereinstimmen, untersuchten wir die Ladenburgschen Originalpräparate der Isonipecotinsäure (Nipecotinsäure-Präparate waren nicht mehr

essigsäure Lösung nach dem Ausfällen des Platin-Gummi-arabicum-Gemisches im Vakuum eingedunstet, so erstarrten die Acetate schön krystallin. Für die Analyse waren Proben aus wenig heißem Eisessig umgelöst worden. Die Analyse des Pipecolinsäure-Acetats haben wir B. 50, 389 angegeben. Die Analyse des Isonipecotinsäure-Acetates (vermeintliches Nipecotinsäure-Acetat) ist versehentlich nicht angegeben worden. Wir holen dies nach, da sich die auf Seite 810 unserer letzten Abhandlung angegebenen Zahlenwerte auf das Chlorhydrat beziehen. Der Zersetzungspunkt des Acetates der Isonipecotinsäure liegt bei 290° (bei 200° beginnende Verfärbung):

0.1971 g Sbst.: 0.3638 g CO₂, 0.1379 g H₂O.

C₈H₁₅NO₄ (189.13). Ber. C 50.76, H 7.99.

Gef. » 50.45, » 7.83.

¹⁾ Hess u. Wissing, B. 48, 1907 [1915]. Hess u. Leibbrandt. B. 50, 386 [1917].

²⁾ B. 25, 2768 [1892].

vorhanden.) Wir danken Hrn. Prof. Biltz vielmals für deren freundliche Überlassung. Die Befunde sind folgende:

Freie Säure:	Chlorhydrat:	Platinsalz:	Goldsalz:
315 - 316°	290°	245°	215°
(stürmische Zersetzung ohne Dunkelfärbung).	(Zersetzung unter Schwarzfärbung).	(Zersetzung unter Schwarzfärbung).	(Schmelzpunkt unter Blasenentwicklung).

Diese Daten stimmen mit denen überein, die wir für unsere vermeintliche Nipecotinsäure finden. Unser Vergleichspräparat war also nicht Nipecotinsäure, sondern Isonipecotinsäure. Das uns zur Bereitung dieses Präparates zur Verfügung gestandene » α -Picolin technisch« von Kahlbaum enthielt als einen wesentlichen Bestandteil γ -Picolin. Wir vermögen heute nicht mehr zu entscheiden, warum Ladenburg für das Chlorhydrat der Isonipecotinsäure den Zersetzungspunkt 228° statt 290° angibt, für das Goldsalz 195—197° statt 215°¹⁾.

Unser Irrtum, die Auswahl der Konstitution des zu Gunsten der Isonipecotinsäure statt der Nipecotinsäure, für das Dihydro-guvacin getroffen zu haben, ist noch durch eine andere Tatsache veranlaßt worden: Wir fanden für den Zersetzungspunkt des Dihydro-guvacins ca. 320°. Dieses Reduktionsprodukt hatten wir uns aus einem von Merck stammenden Guvacin-Präparat bereitet. Bei der Untersuchung eines Dihydro-guvacin-Präparates aus Guvacolin²⁾ (Guvacin-methylester), das uns neuerdings übergeben wurde, haben wir folgende Zersetzungspunkte gefunden:

Freie Säure:	Chlorhydrat:	Platinsalz:	Goldsalz:
252°	232—234°	235°	195°
(stürmische Gasentwicklung).	(Schmelzpunkt mit nur geringer Gasentwicklung, Weichwerden bei 228°).	(unter Aufschäumen und Schwarzfärbung).	(Schmelzpunkt m. geringer Gasentwicklung, kurz vorhergehendem Weichwerden).

Diese Eigenschaften stimmen bis auf den niederen Zersetzungspunkt der freien Verbindung mit denen des früheren Präparates überein. Ob der damals beobachtete höhere Zersetzungspunkt des ersten Präparates mit seiner Herkunft zusammenhängt, vermögen wir heute nicht mehr zu sagen³⁾, jedenfalls waren unsere Hydro-guvacin-

¹⁾ Wenn auch die Bestimmung derartiger Zersetzungspunkte etwas von der Art des Erhitzens abhängig ist, so scheint uns diese Differenz für die Erklärung zu groß. Dasselbe gilt für unsere Bestimmung des Zersetzungspunktes des freien Dihydro-guvacins.

²⁾ K. Hess, B. 51, 1004 [1908].

³⁾ Es ist nicht ausgeschlossen, daß unser Guvacin-Präparat eine Verunreinigung durch eines der von Winterstein und Weinhagen neuerdings in der Arecanuß entdeckten Alkaloide enthalten hat (vergl. Ar. 257, Heft 1 (1919).

Präparate frei von Guvacin, wovon wir uns stets durch ihr Verhalten gegen schwefelsaure Permanganatlösung überzeugt haben.

Die neu ermittelten Werte der Zersetzungspunkte der Ladenburgschen Isonipecotinsäure lassen im Vergleich mit denen der Nipecotinsäure unzweifelhaft erkennen, daß Dihydro-guvacin nicht, wie wir bisher annahmen, mit Isonipecotinsäure, sondern mit Nipecotinsäure identisch ist.

	Freie Säure:	Chlorhydrat:	Platinsalz:	Goldsalz:
Nipecotinsäure (Ladenburg)	249—250°	239—240°	212—213° 219—220° ¹⁾	195—197°
Hydro-guvacin (Hess, Leibbrandt) (Freundenberg ²⁾)	252° 261°	232—234° 240—241°	235° 228—229°	195° —
	korr.	korr.	korr.	
E. Winterstein u. A. Weinhausen ³⁾)	252°	237°	233—235°	193—195°

In Bestätigung der Freundenbergschen Auffassung über die Lage der Doppelbindung im Guvacin, die wir bisher aus Analogiegründen dieses Alkaloides mit Arecaidin auch in Δ^2 -Stellung angenommen aber nicht bewiesen hatten, sei noch eine Tabelle angeführt, die die Daten eines durch Methylierung mit Formaldehyd und Ameisensäure von uns dargestellten Methyl-guvacins zusammen mit denen des von Wohl und Johnson⁴⁾ synthetisch bereiteten Arecaidins enthält:

	Freie Säure:	Chlorhydrat:	Goldsalz:	Platinsalz:
Methyl-guvacin	231° (unter Zersetzung).	250° (unter Zersetzung).	200° (unter Aufschäumen).	220° (unter Zersetzung).
Arecaidin	232°	257—258° (unter starkem Aufschäumen).	197—198°	225—226°

Unser Methyl-guvacin ist also mit Arecaidin identisch: In dem von Jahns beschriebenen Arecaïn hat verunreinigtes Arecaidin vorgelegen.

¹⁾ Angabe von Besthorn, B. 28, 3154 [1895].

²⁾ Diese Angaben entnehmen wir einem uns in dankenswerter Weise von Hrn. Freundenberg vor der Drucklegung übersandten Manuskript. Unsere Schmelzpunktbestimmungen sind uncorr.

³⁾ Herr Prof. Winterstein hatte die Freundlichkeit, mich durch Übersendung eines Sonderabdrucks am 29. 11. 18 von seinen Ergebnissen über das Guvacin vorzeitig in Kenntnis zu setzen. Die Ergebnisse seiner Arbeit, die schon 1916 einer amerikanischen Zeitschrift (Biochemical Bulletin) zugegangen waren, sind bezgl. des Guvacins dieselben, zu denen Freundenberg und ich gekommen sind. Leider war die Arbeit in Deutschland bisher nicht bekannt geworden.

⁴⁾ B. 40, 4718 [1907].

Zu unserer letzten Mitteilung haben wir für das Jodmethylat des auf Seite 811 unserer letzten Abhandlung beschriebenen *N*-Methylhexahydro-nicotinsäure-methylesters (Dihydro-arecolins)¹⁾ den Schmp. 192° gefunden, für das Goldsalz des entsprechenden Chlormethylats 123°. Willstätter²⁾ gibt für das Jodmethylat des Dihydro-arecolins 155—156° an und für das Goldsalz des Chlormethylats 111—112°. Wir hatten diese Differenz gelegentlich der Firma Merck mitgeteilt und sie insofern bestätigt erhalten, als Merck genau dieselben Daten an einem von uns unabhängig bereiteten Dihydro-arecolin-Präparate beobachtet hatte. Hr. Geheimrat Willstätter teilte uns vor kurzem freundlichst mit, daß er auf Grund einer diesbezüglichen Anregung von Hrn. Prof. Ehrenberg seine alten Präparate nachgeprüft hat, und daß er seine früher beobachteten Schmelzpunkte bestätigt fand. Die Differenz könnte sich jetzt dahin erklären, daß das bei 192° schmelzende Jodmethylat nicht der Nipecotinsäurereihe angehört, sondern der Isonipecotinsäurereihe. Die Annahme hat sich nicht bestätigt. Ein Präparat, das wir aus Nipecotinsäure herstellten, die durch Reduktion von Nicotinsäure erhalten worden war, zeigte dieselben Schmelzpunkte:

für das Jodmethylat 192°,

für das Goldsalz des Chlormethylats 123°.

Wir hoffen, über diese uns bisher unerklärliche Differenz gelegentlich einer anderen Arbeit bald Näheres berichten zu können. Wir sind damit beschäftigt, die in unserer letzten Abhandlung über diesen Gegenstand mit Isonipecotinsäure ausgeführten Reaktionen zu ergänzen und sie auf reine Nicotinsäure zu übertragen.

Gelegentlich der Veresterung von Methyl-guvacin (Arecaidin) mit Äthylalkohol und Salzsäure haben wir nach der Reaktion nicht den, wie zu erwarten war, Ester des Methyl-guvacins isoliert, sondern den Äthylester des Guvacins. Wir schlossen daraus, daß das Methyl-guvacin während der Veresterung seine Methylgruppe verloren hat. Dieser Schluß war falsch. Der Guvacin-äthylester entstammte nicht dem Methyl-guvacin, sondern verdankte seine Entstehung Guvacin, das unserem Ausgangsmaterial beigemischt war. Durch eine, wie wir in unserer letzten Arbeit Seite 818 angaben, viermal wiederholte fraktionierte Destillation, war der Guvacin-äthylester aus seiner Mischung mit Methyl-guvacin-äthylester herausfraktioniert worden.

Isonipecotinsäure.

Das in bekannter Weise durch Oxydation mit Permanganat von *α*-Picolin technisch (Kahlbaum) erhaltene Präparat war

¹⁾ B. 40, 4718 [1907].

²⁾ B. 30, 730 [1897].

durch seine Schwerlöslichkeit in Alkohol von der leichter löslichen α -Picolinsäure abgetrennt worden. Das Präparat ließ sich mit kolloidalem Platin und Wasserstoff in essigsaurer Lösung genau so leicht hydrieren, wie wir dies für die α -Picolinsäure beschrieben haben. Will man die oft langwierige Dialyse umgehen, so empfiehlt es sich, die Reaktionslösung von Wasser und der Essigsäure zum größten Teil abzdunsten und mit Alkohol das Platin und das Gummi arabicum auszuflocken. Das Filtrat setzte beim Eindunsten auf Zugabe von Salzsäure das Chlorhydrat der Isonipecotinsäure in schönen Krystallen ab. Diese ließen sich gut aus Eisessig umlösen. Wir fanden den Zersetzungspunkt zu ca. 280° unter Schwarzfärbung. Das Originalpräparat von Ladenburg zersetzte sich bei 290°. Möglich wäre es, daß unser Präparat eine sehr geringe Menge von Nipecotinsäure beigemischt enthält. Die Menge kann nur sehr gering sein, da die aus dem Chlorhydrat dargestellte freie Säure, sowie das Platin- und Goldsalz vollkommen rein waren. Die Analyse unseres Präparates ist B. 50, 387 [1917] mitgeteilt worden. Wir gaben damals an, daß sich das Chlorhydrat in Äthylalkohol spielend löst. Es ist in der Kälte darin wohl löslich, jedoch nicht spielend; in der Wärme löst es sich leicht. In Methylalkohol löst es sich auch in der Kälte leicht auf.

Goldsalz:

Beim Zusammengeben der konzentrierten wässrigen Lösung des Chlorhydrats zu der berechneten Menge einer 10-proz. Goldchloridlösung schied sich das Goldsalz alsbald bei Zimmertemperatur in oft mehrere Millimeter langen Nadeln ab. Das lufttrockene Präparat schmolz bei 213—214° unter Blasenbildung. Die Substanz enthält ein Molekül Krystallwasser, das es über Phosphorpentoxyd bei 78° und 15 mm abgibt. Der Schmelzpunkt ändert sich nicht.

0.2438 g Subst. verloren 0.0084 g.

$C_6H_{11}NO_2, HAuCl_4 + 1 H_2O$ (487.14). Ber. H_2O 3.69 %

Gef. » 3.44 %

Ladenburg hat eine Krystallwasser-Prüfung nicht vorgenommen. Ebenso stellten wir uns von dem Ladenburgschen Chlorhydrat (Originalpräparat) das Goldsalz her und fanden die gleichen Eigenschaften.

Platinsalz.

0.3 g Chlorhydrat, in 2 ccm Wasser gelöst, wurden mit 8 ccm einer 10-proz. Platinchloridlösung zusammen gebracht. Sofort schied sich das Platinsalz in kurzen Prismen und Oktaeder-artigen Gebilden ab. Die Substanz ist krystallwasserfrei. Schmp. 245° unter Aufschäumen bei vorhergehender Schwarzfärbung.

0.1230 g Subst.: 0.0388 g Pt.

$(C_6H_{11}NO_2)_2, H_2PtCl_6$ (668.15) Ber. Pt 29.22. Gef. Pt 29.50.

Freie Säure.

Aus 1 g Chlorhydrat haben wir in der üblichen Weise mit Silbersulfat die freie Nipicotinsäure dargestellt. Die von anorganischen Substanzen befreite wäßrige Lösung wurde im Exsiccator eingengt, und als die Abscheidung von Krystallen begann, mit Alkohol versetzt. Dabei schied sich die freie Säure vollends als schneeweiße Krystallmasse ab. Unter dem Mikroskop kurze Stäbchen. Die Substanz ist krystallwasserhaltig. Sie schmilzt unter stürmischer Gasentwicklung ohne Verkohlung bei 328°.

Ladenburg gibt Verkohlung an.

0.2976 g luftt. Sbst. verloren im Vakuum bei 100° 0.0358 g.

$C_6H_{11}NO_2 + H_2O$ (147.10). Ber. H_2O 12.24%. Gef. H_2O 12.03%.

0.0903 g Sbst.: 0.1840 g CO_2 , 0.0696 g H_2O .

$C_6H_{11}NO_2$ (129.09). Ber. C 55.77, H 8.59.

Gef. C 55.57, H 8.62.

Ladenburg hatte eine Prüfung auf Krystallwasser nicht vorgenommen.

29. A. Gutmann: Über die Einwirkung von alkalischen Reduktionsmitteln auf Jodoform.

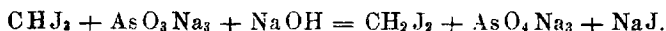
(Eingegangen am 17. Oktober 1918).

In einer früheren Abhandlung dieser Berichte¹⁾ habe ich gezeigt, daß Cyanhalogene Arsenit zu Arsenat zu oxydieren vermögen unter Bildung von Halogenid und Cyanid nach:



Diese oxydierenden Eigenschaften der Cyanhalogene habe ich damit erklärt, daß das Halogen in den Cyanhalogenen höherwertige, superoxydartige Eigenschaften besitzt und den Cyanhalogenen daher die Konstitution $C \equiv N - Hg$ zukommt.

Wie nun aus dem Folgenden hervorgeht, hat im Jodoform ein Jodatome gleichfalls diese oxydierenden Eigenschaften, also Arsenit zu Arsenat, Antimonit zu Antimoniat und Stannit zu Stannat zu oxydieren unter Bildung von Methylenjodid nach:



¹⁾ B. 42, 8628 [1909].