

Jodmethylat des Corytuberin-dimethyläthers.

0.01 g *l*-Bitartrat wurde in Wasser gelöst, mit Natronlauge alkalisch gemacht und die Base mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand in der Bombe mit 1 ccm Jodmethyl 20 Min. auf 100° erhitzt. Es schieden sich schon in der Kälte Krystalle aus, die nach dem Umlösen aus Wasser im Vakuum-Röhrchen den Schmp. 238° unt. Zers. zeigten. Die Mischung mit dem Jodmethylat eines aus Corydin gewonnenen Corytuberin-dimethyläthers schmolz im Vakuum-Röhrchen bei 238° unt. Zers. Dabei ist die Geschwindigkeit des Erhitzens von Einfluß auf die Lage des Schmp. Wir erhitzten bei allen Bestimmungen gleichmäßig langsam.

Corytuberin-dimethyläther aus natürlichem Corydin.

0.3 g Corydin wurden in 40 ccm Methylalkohol gelöst und mit einer ätherischen Diazo-methan-Lösung, die aus 2 ccm Nitroso-methylurethan hergestellt worden war, versetzt. Nach 20-stdg. Stehen wurde der Äther abdestilliert, neuerdings ebensoviel Diazo-methan-Lösung zugegeben und weitere 10 Stdn. stehen gelassen. Dann wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand mit Äther aufgenommen. Ein Teil blieb ungelöst zurück. Die ätherische Lösung wurde 3-mal mit 5-proz. Natronlauge ausgeschüttelt, nach dem Abdestillieren des Äthers der Rückstand in verd. Salzsäure aufgenommen, filtriert, mit viel Natronlauge alkalisch gemacht und neuerlich ausgeäthert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels blieb eine farblose, nicht krystallisierte Verbindung, Corytuberin-dimethyläther, zurück. Ausbeute: 0.23 g.

l-Bitartrat: 0.02 g der Base wurden mit 0.0093 g *l*-Weinsäure versetzt und in ungefähr 6 ccm heißem absol. Alkohol in Lösung gebracht. Beim Abkühlen schied sich das Bitartrat in farblosen Krystallen reichlich aus. Schmp. 212—214° unt. Zers.

Jodmethylat: 0.03 g Base wurden mit ca. 1 ccm Jodmethyl im Bombenrohr 20 Min. auf 100° erhitzt. Dann wurde das überschüssige Jodmethyl abdestilliert und der Rückstand aus Wasser umkrystallisiert. Schmp. 237° unt. Zers.

262. Ernst Späth, Wolfgang Leithe und Fritz Ladeck: Über Curare-Alkaloide, I.: Die Konstitution des Curins.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 2. Juli 1928.)

Unter Curare versteht man bekanntlich die von südamerikanischen Indianerstämmen bereiteten und als Pfeilgift verwendeten Extrakte, die nach ihrer Verpackungsform bezeichnet werden: Das Tubo-Curare, eine dunkle harzartige Masse, die in Bambusröhren eingefüllt ist, das in Flaschen-Kürbissen in Handel gebrachte Calebassen-Curare, das in Töpfchen aus ungebranntem Ton verpackte Topf-Curare und schließlich eine neuerdings entdeckte Sorte, das Säckchen-Curare¹⁾. Herkunft und Herstellungsart dieser Stoffe werden von den indianischen Medizinmännern sorgfältig geheim gehalten. Frühere Autoren nehmen an, daß eine bestimmte Curare-Sorte wenigstens von annähernd gleicher Zusammensetzung sei, jetzt wird aber

¹⁾ L. Levin, Chem.-Ztg. 1923, 65.

auch das bezweifelt. Wenn auch die pharmakologische und die toxikologische Bedeutung des Curare zu eingehender chemischer Untersuchung aufforderte, so stellten sich ihr in der schwierigen Beschaffung größerer Mengen des Rohmaterials erhebliche Hemmungen entgegen. Immerhin hat vor einigen Jahrzehnten der Pharmakologe Rudolf Böhm²⁾ aus den verschiedenen Curare-Sorten eine Reihe von Stoffen isoliert und die Wirkung derselben auf den Tierkörper untersucht. Die chemische Bearbeitung dieser Verbindungen war über das Anfangsstadium hinaus nicht gediehen.

In der vorliegenden Untersuchung beschäftigen wir uns zunächst mit dem Tubo-Curare, dessen Inhaltstoffe uns durch das Entgegenkommen des Hrn. Prof. Böhm zur Verfügung standen. Dieser Forscher konnte aus dem Tubo-Curare zwei interessante Verbindungen isolieren. Das Tubocurarin, eine wasserlösliche, amorphe Base von der Formel $C_{19}H_{21}O_4N$ mit den Eigenschaften quaternärer Ammonium-Verbindungen, und das Curin, eine krystallisierte Verbindung von der Formel $C_{18}H_{19}O_3N$ und dem Schmp. 212° . Das Tubocurarin zeigt die typischen Wirkungen des Curare, während das Curin an sich nur wenig wirkt, aber als Jodmethylat die Nervenenden-Lähmungen des Curare entfaltet. Beim Curin konnte Böhm eine Hydroxyl- und eine Methoxygruppe nachweisen. Bei der Kalischmelze des Curins erhielt Böhm Protocatechusäure, bei der Zinkstaub-Destillation eine Base, die er als Methoxy-chinolin auffaßte.

Unsere Versuche beziehen sich vorerst auf das krystallisierte Curin, von dem aus wir auf das amorphe Tubocurarin übergehen wollen. Den ersten Teil der Arbeit unternahmen wir mit dem von Böhm überlassenen Präparat. Doch konnten wir eine willkommene Quelle für diese Verbindung in *Radix Pareirae bravae* entdecken, da wir in dem von Scholtz³⁾ in den letzten Jahren beschriebenen *d*-Bebeerin mit Sicherheit die rechtsdrehende Modifikation des Curins, welches selbst die Linksform darstellt, erkannten. Dieser Befund ist nicht allein für die Material-Beschaffung des Curins von Wichtigkeit, er gibt uns auch einen wertvollen Fingerzeig für die botanische Herkunft des Tubo-Curare. Das Bebeerin wurde ursprünglich aus der Rinde des Bebeerubaumes (*Nectandra Rodiei* Hook), der in Brasilien und Guayana heimisch ist, gewonnen. Aus dem amorphen Rohalkaloid dieses Baumes konnte Scholtz das krystallisierte Bebeerin vom Schmp. 214° , $[\alpha]_D = -298^{\circ}$ und der Formel $C_{18}H_{21}O_3N$ isolieren. Auch aus der *Radix Pareirae bravae*, die nach älteren Angaben aus *Cissampelos Pareira*, nach neueren Untersuchungen aus *Chondodendron tomentosum* oder *platyphyllum* stammen soll, wurde von Scholtz krystallisiertes Bebeerin dargestellt. 1906 erhielt Scholtz aus einer Sendung von *Radix Pareirae bravae* wieder krystallisiertes Bebeerin vom Schmp. 214° , das aber im Gegensatz zu dem früher erhaltenen Bebeerin die Drehung $[\alpha]_D = +298^{\circ}$ zeigte, demnach die Rechtsform darstellte. Später fand Scholtz in *Radix Pareirae bravae* nur Spuren von Bebeerin. Jedenfalls machen diese Untersuchungen den Eindruck, daß der Alkaloidgehalt von *Radix Pareirae* ein wechselnder, und daß das Bebeerin entweder als Links- oder Rechtsform darin erhalten ist.

Zur Gewinnung des Bebeerins (Scholtz) haben wir drei Sendungen von *Radix Pareirae bravae* von verschiedenen Firmen bezogen. Während

²⁾ Arch. Pharmaz. **235**, 660 [1897].

³⁾ Arch. Pharmaz. **244**, 555 [1906], **249**, 416 [1911], **251**, 136 [1913].

die eine Sorte nur geringe Mengen von krystallisiertem Bebeerin enthielt, zeigte die zweite den von Scholtz angegebenen Gehalt von etwa 10% der Rohbase, während die dritte sogar 30% der Rohalkaloide an krystallisiertem Bebeerin aufwies. Sämtliche Präparate aber waren rechtsdrehend und zeigten in Methylalkohol $[\alpha]_D = +300^\circ$, während das von Böhm überschiedte Curin dieselben Drehung nach links aufwies. Bereits Scholtz hatte festgestellt, daß das beim Vermischen von gleichen Teilen Links- und Rechts-Bebeerin auftretende *rac.* Bebeerin bei 300° flüssig wird, also etwa 80° höher schmilzt als die optisch aktiven Komponenten. War das uns zur Verfügung stehende Curin identisch mit *l*-Bebeerin, so mußte beim Vermischen des Curins mit *d*-Bebeerin eine Erhöhung des Schmelzpunktes eintreten. Gleiche Teile von Curin und *d*-Bebeerin wurden nach dem Lösen in Chloroform zur Abscheidung gebracht. Das erhaltene Gemisch schmolz bei $299-300^\circ$, entsprechend dem von Scholtz für die Racemform des Bebeerins angegebenen Schmelzpunkt. Einen weiteren Beweis dafür, daß Curin das *l*-Bebeerin vorstellt, lieferte die Untersuchung der Krystalle von Curin und *d*-Bebeerin. Beide Basen erwiesen sich in ihren morphologischen und optischen Eigenschaften als identisch. Um aber auch durch Misch-Schmelzpunkt identifizierbare Verbindungen zu erhalten, haben wir Curin und *d*-Bebeerin dem Abbau nach Emde unterworfen. Die nach der ersten Stufe erhaltene Base war bereits optisch inaktiv, die schwer löslichen Chlorhydrate erwiesen sich durch Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt als identisch. Nach der zweiten Stufe des Emdeschen Abbaues traten in guter Ausbeute die entsprechenden gesättigten stickstoff-freien Verbindungen auf, die gleichfalls durch Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt als identisch erkannt wurden.

War somit die Identität des Curins mit dem *l*-Bebeerin sichergestellt, so galten die nächsten Bemühungen der richtigen Bruttoformel dieses Körpers. Die von Böhm ausgeführten Elementaranalysen des Curins stimmen gut auf seine Formel $C_{18}H_{19}O_3N$. Scholtz stellte für das Bebeerin zuerst die Formel $C_{18}H_{21}O_3N$ auf, änderte sie dann in $C_{17}H_{19}O_3N$ ab, um bald wieder zu $C_{18}H_{21}O_3N$ zurückzukehren. Faltis fand an einem Präparat von Scholtz Analysenzahlen, die für die Formel $C_{21}H_{23}O_4N$ sprachen, korrigierte diese aber später auf Grund von Analysen des Isochondodendrins in $C_{18}H_{19}O_3N$. Er hebt ausdrücklich die Schwerverbrennlichkeit dieser Substanzen als Ursache der früheren Fehlresultate hervor. Wir haben nun eine Reihe von Mikro-analysen, die bei schwer verbrennlichen Stoffen zumeist gute Werte liefern, ausgeführt. Bis auf den Kohlenstoffwert, der meist etwas zu tief ausfiel, erhielten wir Zahlen, die gut mit der Formel $C_{18}H_{19}O_3N$ übereinstimmten. Sie ließ sich auch noch durch die Analyse des schon erwähnten N-freien Produktes vom Abbau nach Emde erhärten. Auch die Methoxyl-Bestimmung von Curin und *d*-Bebeerin und die Chlor-Bestimmung an den Chlorhydraten dieser Basen lieferten Werte, die mit der Formel $C_{18}H_{19}O_3N$ in Einklang standen. Die Möglichkeit, daß im Curin eine Verbindung von höherem Mol.-Gew. vorliege, daß etwa die Formel $(C_{18}H_{19}O_3N)_2$ zu Recht bestehe, wurde durch die Bestimmung des Mol.-Gew. nach Rast ausgeschlossen. Allerdings erhielten wir hierbei Zahlen, die ca. 20% höher lagen, als dem berechneten Wert entsprach und daher auf Assoziation hindeuten. Zur Sicherheit wurde das *d*-Bebeerin auf die Bildung eines basischen Salzes geprüft, indem diese Verbindung mit der Hälfte der zur völligen Neutralisierung berechneten Menge Chlorwasserstoff zur Reaktion gebracht wurde.

Da aber nur die Hälfte der Base in das Salz übergang, während der Rest als freie Base unverändert blieb, darf man das einfache Mol-Gew. als verläßlich annehmen.

Von Untersuchungen, die für die Konstitution des Curins in Betracht gezogen werden konnten, haben wir die Ergebnisse von Böhm bereits erwähnt: Anwesenheit einer Phenol-Hydroxylgruppe, einer Methoxylgruppe, Bildung eines Methoxy-chinolins bei der Zinkstaub-Destillation und Entstehen von Protocatechusäure bei der Kalischmelze. Scholtz fand beim Bebeerin eine Methoxyl- und eine Hydroxylgruppe, ferner ein Methyl am Stickstoff. Für das dritte Sauerstoffatom nahm er Äther-Bindung an. Bei der Zinkstaub-Destillation entstand *o*-Kresol.

Vorerst haben wir das Curin der Destillation mit Zinkstaub unterworfen, nachdem vorher durch Verseifen der Methoxylgruppe die Reaktion erleichtert worden war. In den basischen Destillationsprodukten wurde 1-Methyl-isochinolin durch die Bildung des charakteristischen Pikrats verläßlich nachgewiesen. Die Angabe Böhms, daß bei der Zinkstaub-Destillation des Curins ein Methoxy-chinolin entstehe, kann daher nicht auf Richtigkeit beruhen.

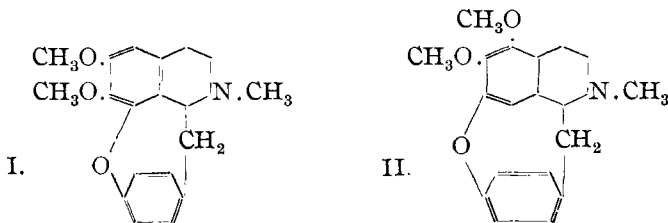
Schon die Zinkstaub-Destillation machte wahrscheinlich, daß das Curin ein Isochinolin-Derivat sein müsse. Diese Annahme wurde durch den glatten Verlauf des Emdeschen Abbaues des Curins erhärtet. Bei der ersten Stufe dieser Reaktion entstand eine optisch inaktive Base, was wegen der schweren Racemisierbarkeit der optisch aktiven Alkaloide vom Isochinolin-Typus und des wenig aggressiven Reaktionsverlaufes nicht durch Racemisierung, sondern nur durch das Verschwinden des asymmetrischen Baues bedingt sein kann. Nach der zweiten Stufe des Abbaues bildeten sich ein stickstoff-freier Körper und Trimethylamin, wodurch bewiesen ist, daß das Stickstoffatom des Curins eine Methylgruppe trägt und ringförmig angeordnet ist.

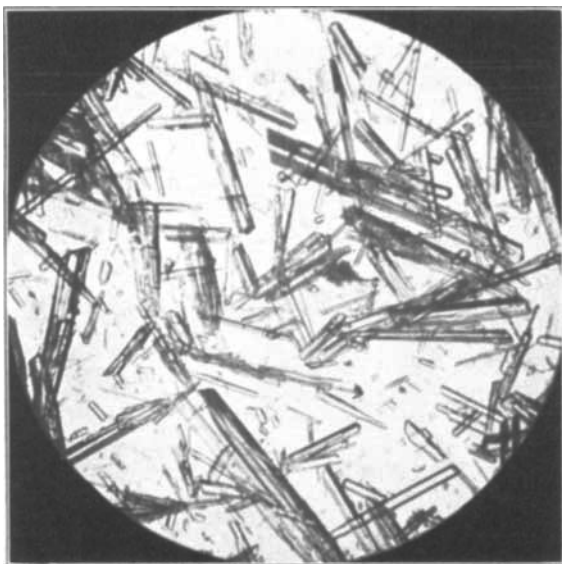
Hierauf prüften wir, ob im Curin ein Phenanthren-Abkömmling vorliege. Solche Verbindungen geben bei der Oxydation mit Salpetersäure, die unter bestimmten Bedingungen vorgenommen ist, die Mellophansäure (Benzol-tetracarbonsäure-1.2.3.4). Mit besonderer Leichtigkeit tritt diese Reaktion bei den Phenanthren-Basen auf, die bereits dem einmaligen Emdeschen oder Hofmannschen Abbau unterworfen worden sind. Der Versuch ergab, daß weder Curin noch ein Abbauprodukt dieser Base bei der Oxydation mit Salpetersäure Mellophansäure liefert. Ein Phenanthren-Komplex ist demnach im Curin nicht enthalten.

Schließlich führten wir eine Kalischmelze mit dem an der Methoxylgruppe verseiften Bebeerin und mit der Base selbst durch. Das hierbei erhaltene Säuregemisch wurde durch Methylieren in sublimationsfähige, in Wasser schwer lösliche Säuren übergeführt, die im wesentlichen ein Gemisch von Veratrumsäure und Anissäure vorstellten. Bereits Böhm hat bei der Kalischmelze des Curins Protocatechusäure erhalten. Auf Grund unserer Ergebnisse hätte man den Schluß ziehen können, daß sowohl der Protocatechusäure- als auch der *p*-Oxy-benzoessäure-Rest in irgend einer Form im Curin (Bebeerin) vorhanden sein müsse. Die weiteren Versuche gaben aber eine Einschränkung dieser möglichen Annahme. Wenn man nämlich Bebeerin am Phenol-Sauerstoff methyliert und das Reaktionsprodukt mit Kaliumpermanganat oxydiert, so entsteht weder Veratrum-

säure noch Anissäure. Man kann daher sicher annehmen, daß der 4-Oxybenzyl- und der 3,4-Dioxybenzyl-Komplex für sich oder als Methyläther im Bebeerin oder im Methyläther dieser Base nicht vorkommt. Phenol-carbonsäuren halten bekanntlich der Oxydation mit Kaliumpermanganat nicht stand. Immerhin war es denkbar, daß die bei der Oxydation von Bebeerin mit Kaliumpermanganat gebildeten Phenol-carbonsäuren bei vorsichtiger Dosierung des Oxydationsmittels wenigstens in kleiner Menge auftreten würden. Wir haben nun unter dieser Voraussicht Bebeerin mit Kaliumpermanganat gelinde oxydiert und unter den Oxydationsprodukten *p*-Oxybenzoessäure durch Überführung in Anissäure nachweisen können. Da bei einem Versuch jede Erhitzung vermieden wurde, kann man annehmen, daß ursprünglich *p*-Oxybenzoessäure vorlag und nicht etwa Oxy-phthalsäure, die erst durch CO₂-Abspaltung in *p*-Oxybenzoessäure übergegangen war. Dasselbe Ergebnis wurde erzielt, als das verwendete, bereits reine Bebeerin vor der Oxydation noch umkrystallisiert worden war. Wir müssen daher annehmen, daß im Bebeerin ein *p*-Oxybenzyl-Komplex vorhanden ist, dessen Hydroxylgruppe aber nicht frei und nicht methyliert ist, sondern in äther-artiger Bindung mit einem Phenol-Hydroxyl eines zweiten Benzolkernes steht. Ein Derivat der Protocatechusäure konnte beim oxydativen Abbau nicht erhalten werden. Solange nicht andere Ergebnisse vorliegen, nehmen wir an, daß dieser Rest im Bebeerin nicht vorkommt. Die bei der Kalischmelze auftretende Protocatechusäure ist wahrscheinlich durch Oxydation der *p*-Oxybenzoessäure bei dieser Operation entstanden.

Die erzielten Ergebnisse erlauben bereits einige Schlüsse auf die Konstitution des Curins (Bebeerins): Das Curin ist eine Isochinolin-Base, deren Pyridinring tetrahydriert ist. Am Stickstoff sitzt eine Methylgruppe. Von den drei Sauerstoffatomen ist eines als phenolische Hydroxylgruppe, das zweite als Methoxyl nachweisbar. Das dritte ist indifferent, reagiert auch nicht mit Methylmagnesiumjodid und ist daher sicher ein Äther-Sauerstoffatom. Da bei der Oxydation des Curins in geringer Menge *p*-Oxybenzoessäure entsteht, bei der Oxydation des Methyläthers dieser Base Anissäure nicht auftritt, ist die Anwesenheit eines äther-artig gebundenen *p*-Oxybenzyl-Restes im Curin bewiesen. Das bei der Zinkstaub-Destillation auftretende 1-Methylisochinolin macht wahrscheinlich, daß der *p*-Oxybenzyl-Rest an der Stelle 1 des Isochinolin-Ringes angeordnet ist. Die übrigen zwei Sauerstoffatome und die Äther-Brücke müssen im Benzolkern des Isochinolin-Ringes vorhanden sein. Im Hinblick auf die Konstitution des Narkotins und der Anhalonium-Alkaloide darf man vermuten, daß die drei Sauerstoffatome an den Stellen 6, 7 und 8 angegliedert sein werden. Ein Phenanthren-Gebilde liegt im Bebeerin nicht vor. Auf Grund dieser Versuche ziehen wir für den Methyläther des Curins (Bebeerins) die folgende Formel I in Betracht, wobei die Stellung der Sauerstoffatome im oberen





d-Bebeerin, 100-fach.



l-Curin, 100-fach.

Ernst Späth, Wolfgang Leithe und Fritz Ladeck, B. **61**, 1698 [1923].

Benzolkern und die Lage der Sauerstoff-Brücke, die auch gegen 6 oder 7 gespannt sein kann, beim Vorliegen von ausreichenden Materialmengen näher bestimmt werden sollen. Vor kurzem hat Franz Faltis⁴⁾ in einer interessanten Arbeit auf anderem Wege als wir nähere Beweise für die Konstitution des wahrscheinlich ähnlich gebauten Methyl-isochondodendrins erbracht und die Formel II für dieses Alkaloid aufgestellt. Doch wird man an dieser Formel nach unserer Meinung noch prüfen müssen, ob die drei Sauerstoffatome des oberen Benzolkernes wirklich an den Stellen 5, 6 und 7 oder, was uns vorläufig richtiger erscheint, bei 6, 7 und 8 angegliedert sind. Dann wird es vielleicht auch möglich sein, die Beziehungen zwischen diesen Basen näher zu klären.

Das Tubocurarin ist wahrscheinlich dem Curin nahe verwandt. Wir hoffen, über den Aufbau dieser Base bald berichten zu können.

Beschreibung der Versuche.

l-Curin.

Über die Darstellung von Curin aus Tubo-Curare berichtet eingehend Böhm, mit dessen Präparaten wir einen Teil der vorliegenden Untersuchungen durchgeführt haben. Zur Reinigung lösten wir das Präparat aus Methylalkohol um und erhielten es nach dem Trocknen als weißes Pulver vom Schmp. 219–220⁰ (Vakuum-Röhrchen). Löst man in wenig Chloroform und versetzt mit Methylalkohol, so kann es völlig rein vom Schmp. 221–221.5⁰ (Vakuum-Röhrchen) gewonnen werden. Die aus Methylalkohol ausgeschiedenen Krystalle enthalten Krystall-Methylalkohol, der beim Liegen an der Luft oder rascher beim Erwärmen entweicht, was namentlich unter dem Mikroskop gut erkannt werden kann. Bei unreinen Präparaten empfiehlt es sich, erst eine Äther-Extraktion vorzunehmen, wobei braungefärbte Verunreinigungen ungelöst zurückbleiben, während der Extrakt auf Zusatz von Methylalkohol rasch krystallisiert.

Die Analysen stimmen am besten auf die Formel C₁₈H₁₉O₃N, die schon von Böhm angenommen worden ist.

4.915 mg Subst.: 13.055 mg CO₂, 3.015 mg H₂O. — 0.1416 g Subst.: 0.1093 g AgJ (Zeisel). — 0.1446 g Subst.: 0.1314 g AgJ (Herzig und Meyer). — 3.4 mg Subst. in 37.2 mg Campher: 10⁰ Schmelzpunkts-Erniedrigung (Rast). — 0.3403 g Subst.: 28.3 ccm Methan (0⁰, 760 mm) (Zerewitinoff).

C₁₈H₁₉O₃N. Ber. C 72.69, H 6.44, CH₃O 10.44, CH₃ 5.06, Mol.-Gew. 297, OH 5.72.

Gef. „ 72.44, „ 6.87, „ 10.20, „ 5.81, „ 365, „ 6.35.

Die Bestimmung nach Zerewitinoff beweist die Anwesenheit eines aktiven Wasserstoffs.

d-Bebeerin.

Die Isolierung dieses Körpers aus Radix Pareirae bravae erfolgte nach den Angaben von Scholtz. Der Schmelzpunkt des durch Umlösen aus Methylalkohol gereinigten und getrockneten Körpers lag bei 221⁰ bis 221.5⁰ (im evakuierten Röhrchen).

Bezüglich der Eigenschaft des Bebeerins, auch aus anderen Lösungsmitteln zu krystallisieren, erhielten wir Resultate, die von den Angaben von Scholtz teilweise abwichen. Scholtz gibt an, das Bebeerin nur aus Methylalkohol krystallisiert erhalten zu haben, während es sich aus anderen Lösungsmitteln amorph abscheiden soll. Wir erhielten dagegen schon bei

⁴⁾ B. 61, 345 [1928].

der Extraktion der Robalkaloide mit Äther reichliche Mengen von Krystallen, die vermutlich das Ätherat des Bebeerins vorstellen. Aus Benzol erhielten wir blendend weiße Krystalldrusen vom Schmp. 161° , den auch Böhm für die entsprechende Verbindung des *l*-Curins fand. Die aus Methylalkohol erhaltenen Krystalle enthalten ebenfalls Krystall-Alkohol. Sie zerfallen aber in Gegensatz zum Benzolat schon beim Liegen an der Luft, was unter dem Mikroskop gut beobachtet werden kann.

Als Durchschnitts-Analyse einer Serie von Verbrennungen: 4.410 mg Sbst.: 11.620 mg CO_2 , 2.540 mg H_2O . — 6.108 mg Sbst.: 0.249 ccm N (19° , 744 mm) (Pregl). — 6.725 mg Sbst.: 5.330 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$. Ber. C 72.69, H 6.44, N 4.71, CH_3O 10.44.

Gef. „ 71.87, „ 6.45, „ 4.67, „ 10.47.

Zur Prüfung der Molekelgröße wurde das Bebeerin auf die Bildung eines basischen Salzes untersucht.

0.50 g reines, feinpulveriges Bebeerin wurde mit 7.22 ccm HCl (1 ccm = 0.004238 g HCl), das ist die Hälfte der zur völligen Neutralisierung berechneten Menge, $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Hierbei ging nur ein Teil der Base in Lösung. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die nach dem Trocknen erhaltene Base wog 0.2433 g und war nach Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt mit *d*-Bebeerin identisch. Beim Eindampfen der wäßrigen Lösung blieb Bebeerin-Chlorhydrat in der entsprechenden Menge zurück.

Vergleich von Curin mit Bebeerin.

Zum Vergleich von Curin und Bebeerin haben wir diese Basen aus Methylalkohol krystallisieren lassen und dann unter dem Mikroskop, eingebettet in Methylalkohol, photographiert. Die hierbei erzielten Aufnahmen (s. Tafel S. 1702/3) zeigen die Identität der beiden Verbindungen hinsichtlich ihrer Krystallform.

Während das Curin $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -328^{\circ}$ aufweist, besitzt unser Bebeerin fast denselben Drehwert nach rechts.

Drehung des Bebeerins: Pyridin, $c = 4.70$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +332^{\circ}$.

Drehung des Curins: Pyridin, $c = 5.04$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -328^{\circ}$.

Das Gemisch von etwa gleichen Teilen Curin und Bebeerin gab keine Depression des Schmelzpunktes, sondern einen ca. $60-70^{\circ}$ höheren Schmelzpunkt. Bereits Scholtz hat durch Krystallisieren von gleichen Teilen von *l*- und *d*-Bebeerin die Racemform als eine bei 300° schmelzende Verbindung erhalten. Als wir Curin und unser Bebeerin in gleichen Teilen aus Chloroform krystallisieren ließen, erhielten wir eine bei $299-300^{\circ}$ schmelzende Base, was mit dem Befund von Scholtz in bestem Einklang steht.

Auch die Chlorhydrate von Curin und *d*-Bebeerin erwiesen sich für den Vergleich dieser Basen verwendbar.

1 g *d*-Bebeerin wurde in 15 ccm warmer 4%-proz. Salzsäure gelöst. Die filtrierte Lösung schied nach dem Erkalten allmählich Krystalle aus, die nach dem Trocknen im Vakuum-Röhrchen bei $271-273^{\circ}$ unter Bläschenbildung und unter knapp vorangehendem Sintern schmolzen. Im offenen Röhrchen tritt schon früher Braunfärbung ein. Scholtz gibt als Schmelzpunkt dieser Verbindung $259-260^{\circ}$ an.

Zur Halogen-Bestimmung wurden 0.5529 g des Salzes in wäßriger Lösung mit Soda gefällt und mit reichlich Äther ausgeschüttelt; aus der wäßrigen Lösung wurden 0.2331 g AgCl erhalten.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}, \text{HCl}$. Ber. Cl 10.66. Gef. Cl 10.43.

In gleicher Weise wurde vom *l*-Curin das Chlorhydrat dargestellt. Die Krystalle schmolzen im Vakuum-Röhrchen bei 271–273° nach vorangehendem Sintern unter Bläschenbildung.

Methyläther des *d*-Bebeerins und Emdescher Abbau dieser Base.

10 g *d*-Bebeerin vom Schmp. 219–220° wurden in 100 ccm absol. Methylalkohol suspendiert und mit einer ätherischen Diazo-methan-Lösung, die aus 20 ccm Nitroso-methylurethan bereitet worden war, 48 Stdn. stehen gelassen. Nach dem Abdampfen von Äther und Methylalkohol wurde der Rückstand in verd. Salzsäure gelöst, die filtrierte Lösung mit überschüssiger Kalilauge versetzt und mit heißem Benzol aufgenommen. Nach dem Abdestillieren des Benzols hinterblieben 9.9 g einer amorphen Substanz, welche den Methyläther des Bebeerins vorstellte.

4.090 mg Sbst.: 6.090 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{19}H_{21}O_3N$. Ber. CH_3O 19.94. Gef. CH_3O 19.67.

6.5 g *d*-Bebeerin-methyläther wurden zur Darstellung des Jodmethylates in benzolischer Lösung mit dem Doppelten der berechneten Menge Jodmethyl im Einschlußrohr 1 Stde. auf 100° erhitzt. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand mit Wasser ausgezogen und im Vakuum eingedunstet. Das Jodmethylat schied sich dabei als Gallerte aus und wurde nach dem Trocknen in amorphen Blättern erhalten. Da diese Verbindung bereits von Scholtz auf anderem Wege gleichfalls zuerst gelatinös erhalten wurde, haben wir auf die weitere Reinigung verzichtet.

Zur Durchführung des Emdeschen Abbaues wurde das erhaltene Jodmethylat des *d*-Bebeerin-methyläthers in Wasser gelöst, mit überschüssigem, frisch gefälltem Silberchlorid am Wasserbade digeriert, filtriert, und die eingeeengte Lösung mit überschüssigem 5-proz. Natrium-amalgam am Wasserbade mehrere Stunden behandelt. Die reichlich ausgeschiedene Base wurde mit Äther aufgenommen, die wäßrig-alkalische Lösung neuerlich mit Natrium-amalgam reduziert, bis durch Ausschütteln mit Äther nur mehr Spuren der Base erhalten werden konnten. Zur Reinigung wurde in verd. Salzsäure gelöst, wodurch eine geringe Menge einer nicht-basischen Verbindung zur Abscheidung gelangte. Aus der salzsauren Lösung schied sich bald ein schwer lösliches, charakteristisches Chlorhydrat ab, das im evakuierten Röhrchen bei 238–241° unter Bläschenbildung schmolz.

3.940 g Sbst.: 4.955 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{20}H_{26}O_3NCl$. Ber. CH_3O 17.06. Gef. CH_3O 16.61.

Die aus dem Chlorhydrat in Freiheit gesetzte Base erwies sich in absolut-äthylalkoholischer Lösung als optisch inaktiv.

Zur weiteren Fortsetzung des Emdeschen Abbaues wurde die nach der ersten Stufe erhaltene Methinbase zunächst mit überschüssigem Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung 12 Stunden reagieren gelassen, wobei ein Teil des gebildeten Jodmethylates als öliges Produkt zur Abscheidung gelangte. Nun wurden die flüchtigen Stoffe vertrieben, der Rückstand in heißem Wasser gelöst und mit frisch gefälltem Silberchlorid einige Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Die durch Filtration erhaltene, zur Schaumbildung neigende Lösung wurde nach dem Einengen mit 5-proz. Natrium-amalgam am Wasserbade erhitzt, wobei die entweichenden flüchtigen Basen in einer Waschflasche mit verd. Salzsäure aufgefangen

wurden. Nach einigen Stunden wurde mit Äther oftmals ausgeschüttelt. Aus der ätherischen Lösung schieden sich beim Einengen reichliche Mengen einer stickstoff-freien, krystallisierten Verbindung ab, die nach dem Umlösen aus Äther bei 186–187° schmolz.

4.360 mg Sbst.: 12.230 mg CO₂, 2.630 mg H₂O (Pregl).

C₁₈H₂₀O₃. Ber. C 76.01, H 7.10. Gef. C 76.50, H 6.75.

Zur Hydrierung dieser Verbindung wurde 0.1 g in Eisessig gelöst und mit 0.3 g 5-proz. Palladium-Tierkohle in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Da keine Wasserstoff-Aufnahme zu beobachten war, enthält diese Verbindung wahrscheinlich keine aliphatischen Doppelbindungen. Nach dem Hydrierungsversuch wurde die Substanz unverändert zurückgewonnen.

Die salzsaure Waschflüssigkeit von der letzten Stufe des Abbaues wurde eingeengt und mit AuCl₃ versetzt. Die ausgeschiedenen Krystalle schmolzen bei 228–230°. Schmelzpunkt und Goldbestimmung zeigen, daß Trimethylamin-Aurichlorid vorliegt.

9.120 mg Sbst.: 4.490 mg Au.

N(CH₃)₃, HAuCl₄. Ber. Au 49.41. Gef. Au 49.23.

0.3 g *l*-Curin wurden nunmehr unter den gleichen Bedingungen, wie wir sie beim *d*-Bebeerin beschrieben haben, mit Diazo-methan und Jodmethyl methyliert, das entsprechende quaternäre Chlorid der ersten Stufe des Emdschen Abbaues unterworfen und das schwer lösliche Chlorhydrat der Methinbase dargestellt. Es schmolz im evakuierten Röhrchen bei 239–241°. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem Chlorhydrat der Abbaubase aus *d*-Bebeerin lag ebenfalls bei 239–241°.

Die zweite Stufe des Abbaues führte unter den gleichen Erscheinungen wie früher zu einem stickstoff-freien Produkt vom Schmp. 187–189°. Der Misch-Schmp. mit der entsprechenden Verbindung aus *d*-Bebeerin lag bei 187.5–188.5°. Die Identität der beiden Abbauprodukte ist somit sicher.

4.430 mg Sbst.: 12.430 mg CO₂, 2.690 mg H₂O (Pregl).

C₁₈H₂₀O₂. Ber. C 76.01, H 7.10. Gef. C 76.53, H 6.80.

Zinkstaub-Destillation des *d*-Bebeerins und des *l*-Curins.

3 g *d*-Bebeerin wurden mit 25 ccm rauchender Salzsäure im Rohr 2 Stdn. erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde zur Trockne gebracht und mit 60 g Zinkstaub verrieben. Das Gemisch wurde nun in ein Verbrennungsrohr gefüllt, dessen rechtwinklig gebogenes Ende in ein Gefäß mit verd. Salzsäure tauchte. Die Destillation wurde in der üblichen Weise im Wasserstoffstrom ausgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Rohrende mit Benzol und verd. Salzsäure ausgespült und die vereinigten sauren Lösungen zur Entfernung nicht, basischer Bestandteile mit Äther ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung der Chlorhydrate wurde am Wasserbade zur Trockne gebracht und die mit Ätzkali in Freiheit gesetzten Basen mit Wasserdampf übergetrieben. Das Destillat wurde nach Zugabe von Ätzkali mit wenig Äther öfters ausgeschüttelt. Der nach dem Verdampfen des Äthers zurückbleibende ölige Rückstand wurde im Vakuum destilliert, wobei einige Tropfen eines farblosen Öles bei 120° übergingen. Diese wurden in Äther gelöst und mit ätherischer Pikrinsäure-Lösung versetzt. Das ausgefallene krystallinische Pikrat wurde aus Methylalkohol ungelöst und schmolz nunmehr im evakuierten Röhrchen bei 212–213°.

4.625 mg Sbst.: 8.740 mg CO₂, 1.325 mg H₂O.

C₁₆H₁₂N₄O₇. Ber. C 51.59, H 3.25. Gef. C 51.54, H 3.21.

Ein nach Krauss⁵⁾ durch Zinkstaub-Destillation von Papaverin hergestelltes 1-Methyl-isochinolin schmolz als Pikrat bei 211–213° und gab mit dem aus Bebeerin erhaltenen Pikrat keine Schmelzpunkts-Depression, während beim Misch-Schmp. mit Isochinolin-Pikrat von Schmp. 222–223° eine starke Erniedrigung des Schmp. erfolgte. Auch Curin gab bei der Zinkstaub-Destillation 1-Methyl-isochinolin.

Prüfung von Abkömmlingen des *d*-Bebeerins und des *l*-Curins auf die Bildung von Benzol-tetracarbonsäure-(1.2.3.4).

0.4 g der Base, die bei der ersten Stufe des Emdeschen Abbaues aus *d*-Bebeerin erhalten worden waren, wurden mit 5 ccm Salpetersäure ($d = 1.2$) in einer Krystallierschale erwärmt, bis die erste lebhaftere Reaktion abgelaufen war. Dann wurde zur Trockne gebracht und mit 10 ccm Salpetersäure der Dichte 1.4 bei aufgelegtem Uhrglas etwa 12 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Der durch Eindampfen erhaltene Rückstand wurde mit 5 ccm kaltem Wasser behandelt, wobei die eventuell gebildete Benzol-tetracarbonsäure hätte in Lösung gehen müssen. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand im Sublimationsröhrchen destilliert. Die bei 0.01 mm und bei 180–210° übergehende Fraktion, die der Mellophansäure entsprochen hätte, wurde gesondert aufgefangen und dann mit 0.5 ccm Salpetersäure ($d = 1.4$) warm gelöst. Beim Abkühlen und tagelangen Stehen trat keine Ausscheidung der in diesem Lösungsmittel schwer löslichen Mellophansäure ein, obgleich zugesetzte Spuren von Mellophansäure-Krystallen nicht in Lösung gegangen waren. Es war daher keine Bildung von Mellophansäure eingetreten.

In der gleichen Weise wurde die Einwirkung von Salpetersäure auf die Produkte der ersten und zweiten Stufe des Hofmannschen Abbaues des *l*-Curins durchgeführt und auch bei diesen Umsetzungen das Ausbleiben der Bildung von Mellophansäure festgestellt.

Kalischmelze des *d*-Bebeerins.

0.8 g *d*-Bebeerin wurden zur Abspaltung der Methylgruppe mit 15 ccm rauchender Salzsäure 2 Stdn. im Rohr auf 140° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde am Wasserbade zur Trockne gebracht und im Silbertiegel mit einem Gemisch von 10 g Ätzkali und 10 g Ätznatron geschmolzen, wobei die Temperatur 10 Min. auf 350–360° gehalten wurde. Die erkaltete Schmelze wurde in Wasser gelöst, mit Salzsäure angesäuert und mit Äther im Extraktionsapparat erschöpfend ausgezogen. Der erhaltene Auszug wurde im Hochvakuum sublimiert. Bei 160–180° Luftbad-Temperatur und 0.01 mm gingen 0.11 g über, die durch Umlösen aus wenig Wasser und neuerliche Sublimation weiter gereinigt wurden. Die so erhaltenen weißen Krystalle schmolzen bei 196–198° nach vorangehendem Sintern und gaben beim Vermischen mit Protocatechusäure keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Ein Abbauprodukt des Bebeerins ist daher jedenfalls Protocatechusäure. Die gesamte, bei der Kalischmelze erhaltene und bei 160–180° im Hochvakuum übergegangene Abbausäure wurde nun mit überschüssigem ätherischem Diazo-methan über Nacht stehen gelassen. Der nach dem Abdestillieren des Äthers erhaltene Rückstand wurde mit 10-proz. alkoholischer Kalilauge 6 Stdn. gekocht. Hierauf wurde Wasser hinzugegeben und der Alkohol vertrieben. Die filtrierte Lösung wurde nach dem Ansäuern mit Äther ausgezogen. Die erhaltenen Krystalle wurden öfter aus Wasser umgelöst und schließlich eine bei 173–176° schmelzende, aber immer noch nicht völlig reine Verbindung erhalten. Der Misch-Schmelzpunkt mit der

⁵⁾ Monatsh. Chem. 11, 360 [1890].

bei 181° schmelzenden Anissäure lag bei 178—181°, auch die Methoxyl-Bestimmung gab einen Wert, der nur 1.8% höher lag als der für Anissäure berechnete. Es liegt daher jedenfalls noch nicht ganz reine Anissäure vor. Die Mutterlaugen der Anissäure gaben beim Eindampfen eine krystallinische, bei 140—145° schmelzende Substanz, die ein Gemisch von Anissäure und Veratrumsäure vorstellte.

Bei einer neuerlichen Kalischmelze des *d*-Bebeerins wurde das durch Hochvakuum-Sublimation erhaltene Gemisch der Oxy-säuren sogleich mit Diazo-methan methyliert und die Ester auf die Säuren verarbeitet. In diesem Falle gelang es, durch mehrfaches Umlösen die Abscheidung von reiner Veratrumsäure zu erzielen, die durch Misch-Schmp. und Analysen als solche charakterisiert wurde.

6.090 mg Sbst.: 13.410 mg CO₂, 3.050 mg H₂O. — 3.350 mg Sbst.: 8.470 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₉H₁₀O₄. Ber. C 59.31, H 5.54, CH₃O 34.08. Gef. C 60.05, H 5.60, CH₃O 33.40.

Oxydation des *d*-Bebeerins und des Methyläthers dieser Base.

1.5 g *d*-Bebeerin vom Vakuum-Schmp. 219—220° wurden in wenig verd. Schwefelsäure gelöst und hierauf mit 200 ccm destilliertem Wasser versetzt. Dann wurde eine 1-proz. wäßrige Lösung von Kaliumpermanganat portionenweise unter energischem Umschütteln eingetragen, bis 636 ccm, d. s. 12 O-Atome, verbraucht waren. Die Aufnahme des Kaliumpermanganats erfolgte ziemlich rasch. Nun wurde Natriumbisulfit und verd. Schwefelsäure bis zur Lösung des Braunsteins zugesetzt, auf dem Wasserbade bis auf etwa 400 ccm eingeengt und dann im Extraktionsapparat mit Äther ausgezogen. Der Extrakt wurde bei 0.01 mm Hg und 180—200° Luftbad-Temperatur sublimiert, wobei eine weiße, krystallinische Substanz in einer Ausbeute von ca. 0.05 g überging. Wie eine Mikro-Methoxyl-Bestimmung lehrte, enthielt diese Fraktion keine Spur von Methoxyl, stammte daher nicht vom Benzolkern, der die Methoxylgruppe des Bebeerins enthält. Das Sublimat wurde mit überschüssigem Diazo-methan methyliert und die durch Verseifen der erhaltenen Ester gewonnenen Säuren nach erfolgter Sublimation aus Wasser umgelöst. Die abgeschiedenen Krystalle schmolzen scharf bei 180—181° und erwiesen sich nach dem Misch-Schmp. als identisch mit Anissäure.

Um festzustellen, ob die erhaltene Anissäure tatsächlich aus dem Bebeerin stammt und nicht etwa aus einer Verunreinigung gebildet wird, wurde das Bebeerin in kaltem Chloroform gelöst und das Filtrat mit Methylalkohol versetzt. Bald schieden sich weiße Krystalle aus, die nach dem Trocknen bei 221—221.5° schmolzen. Diese Base wurde nun in ähnlicher Weise, wie wir früher beschrieben haben, mit KMnO₄ bei 0° unter Anwendung von einer 9 Sauerstoffatomen entsprechenden Menge des Oxydationsmittels oxydiert. Die Aufarbeitung erfolgte diesmal unter Vermeidung von höheren Temperaturen, um die Abspaltung von Kohlendioxyd aus eventuell gebildeten Oxy-benzol-dicarbonensäuren auszuschließen. Es wurde erst nach der Überführung in die an den Phenol-Hydroxylen methylierten Säuren im Hochvakuum sublimiert, da die Methoxy-benzol-dicarbonensäuren bei dieser Behandlung erfahrungsgemäß keine Abspaltung von Kohlendioxyd erleiden. Aber auch bei diesem Versuch konnte wie früher Anissäure unzweideutig nachgewiesen werden.

Schmp. und Misch-Schmp. lagen bei $180-181^{\circ}$, auch die Analyse gab den erwarteten Wert.

1.850 mg Sbst.: 2.815 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_8H_8O_3$. Ber. CH_3O 20.40. Gef. CH_3O 20.10.

Um noch auszuschließen, daß der durch die vorangehende Oxydation bewiesene *p*-Oxy-benzyl-Rest als Komplex mit freier phenolischer Hydroxylgruppe im Bebeerin vorliege, haben wir noch den Methyläther des Bebeerins der Oxydation mit Kaliumpermanganat unterworfen. Aus dem hierbei erhaltenen Säuregemisch konnte durch Hochvakuum-Sublimation keine Fraktion von Anissäure erhalten werden. Damit erscheint bewiesen, daß das Sauerstoffatom des *p*-Oxy-benzyl-Restes mit einem anderen Komplex des Bebeerins äther-artig verbunden ist.

Mit einer derartigen Anordnung dieses Sauerstoffatoms steht auch im Einklang, daß das Bebeerin bei der Behandlung mit Natrium und Alkohol unverändert bleibt.

263. Lennart Smith und J. Lindberg: Über die Genauigkeit und die praktische Ausführung der quantitativen kinetischen Analyse bei bimolekularen Reaktionen.

(Eingegangen am 27. Juni 1928.)

1. Einleitung.

Der Ausdruck „kinetische Analyse“ wird oft für die Zerlegung einer Gesamtreaktion in mehrere Einzelreaktionen gebraucht, aber doch besser, seinem eigentlichen Sinn gemäß¹⁾, benutzt für die Bestimmung der Zusammensetzung eines Gemisches mittels kinetischer Messungen. Schon van't Hoff hat an eine derartige Anwendung der Reaktionskinetik gedacht²⁾ und sie auch experimentell qualitativ geprüft, ohne indessen näher auf die Sache einzugehen.

Es ist allbekannt, daß solche Bestimmungen mit Erfolg vorgenommen werden können, wenn die zu messenden Reaktionsvorgänge monomolekular sind, wie z. B. bei der Analyse der radioaktiven Substanzen durch die Strahlung. Man kann sagen, daß die Möglichkeit einer erfolgreichen Durchführung hier ihre Ursache darin hat, daß die bei einer solchen Analyse auftretenden rechnerischen Probleme ohne Schwierigkeit überwunden werden können.

Die Frage, inwieweit auch bimolekulare Reaktionen dazu geeignet sind, ein vorliegendes Gemisch zu analysieren, beansprucht nicht weniger Interesse, denn es erscheint selbstverständlich, daß diejenigen Reaktionen, welche man einem Gemische irgendwelcher Art sozusagen aufzwingen kann — durch Additions- oder Zersetzungs-Reaktionen — meistens zweiter Ordnung sind. Vor einigen Jahren hat der eine von uns (Smith) die Möglichkeiten für eine kinetische Analyse bei bimolekularen Reaktionen auseinander gesetzt¹⁾. Dieser Auseinandersetzung gemäß, besteht beinahe immer die Möglichkeit, solche Analysen vorzunehmen, aber das Problem muß je

1) L. Smith, Ztschr. physikal. Chem. **95**, 66 [1920]. Über die Anwendung der kinetischen Analyse auf Isomeren-Gemische siehe dieselbe Ztschr. **92**, **93**, **94**.

2) van't Hoff, Cohen, Studien zur chem. Dynamik, 1896, S. 117.