

# Weitere Bestimmungen des Alkyls am Stickstoff

von

**J. Herzig** und **H. Meyer**.

Aus dem I. chemischen Laboratorium der k. k. Universität in Wien.

(Vorgelegt in der Sitzung am 14. Juni 1895.)

Vor einiger Zeit<sup>1</sup> haben wir eine Methode beschrieben, mittelst welcher wir in der Lage waren die an Stickstoff gebundenen Alkylgruppen quantitativ zu bestimmen. Weiterhin konnten wir zeigen, dass man die Stickstoffalkyle neben Methoxy- oder Äthoxygruppen in ein und derselben Probe nachweisen kann.

Im Folgenden sollen weitere Bestimmungen beschrieben werden, die theils mit den bisherigen Beobachtungen anderer Autoren übereinstimmen, theils den von anderen Forschern publicirten Resultaten widersprechen. Die letzteren Bestimmungen sollen daher ein erneuertes Studium der betreffenden Substanzen veranlassen.

I. Methylharnsäure (Prof. E. Fischer) Zersetzungstemperatur 230—280°.

0·3000 g bei 100° getrocknet, gaben 0·4202 g Jodsilber.

	Gefunden	Berechnet
CH <sub>3</sub> . . . . .	8·93	8·24

II. Dimethylpseudoharnsäure (Prof. E. Fischer) Temperatur 260—290°.

<sup>1</sup> Monatshefte für Chemie, 1894. S. 613.

0·2421 g Vac. trocken gaben 0·5550 g Jodsilber.

	Gefunden	Berechnet
CH <sub>3</sub> . . . . .	14·70	14·02

III. Dimethylharnsäure (Prof. E. Fischer). Temperatur 260—290°.

0·2418 g Vac. trocken<sup>1</sup> gaben 0·5146 g Jodsilber.

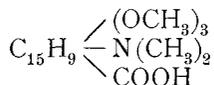
	Gefunden	Berechnet
CH <sub>3</sub> . . . . .	13·63	14·02

IV. Methylcinchonin (Prof. v. Miller). Temperatur 210—260°.

0·3322 g Vac. trocken gaben 0·2675 g Jodsilber.

	Gefunden	Berechnet
CH <sub>3</sub> . . . . .	5·13	4·87

V. Trimethylcolchidimethinsäure (Prof. Zeisel). Temperatur 200—250°.



0·3430 g Vac. trocken, gaben 0·6430 g O-Jodsilber und 0·4083 g N-Jodsilber.

	Gefunden	Berechnet
O—CH <sub>3</sub> . . . . .	11·86	11·86
N—CH <sub>3</sub> . . . . .	7·62	8·08

VI. Narceïn (Merck). Temperatur 230—270°.

0·4784 g bei 100° getrocknet gaben 0·7260 g O-Jodsilber und 0·4295 g N-Jodsilber.

	Gefunden	Berechnet
O—CH <sub>3</sub> . . . . .	9·69 <sup>2</sup>	9·72
N—CH <sub>3</sub> . . . . .	5·73	6·48

<sup>1</sup> Enthält daher noch ein Molekül Krystallwasser.

<sup>2</sup> Eine Methoxylbestimmung im Narceïn hat bereits Freund (Ann. Chem. Pharm. 277, S. 51) gemacht.

Ein gleiches Resultat erhielten wir bei dem synthetisch aus Narcotin dargestellten Narceïn. (Pseudonarceïn von Roser.) Gefunden  $O-CH_3$  9·48,  $N-CH_3$  5·48.

VII. Harmin (Original-Präparat Fritzsche). Temperatur bis 350°.

0·3026 g bei 100° getrocknet, gaben 0·3375 g *O*-Jodsilber und 0·0224 g *N*-Jodsilber.

	Gefunden	Berechnet für 1 Methyl
$O-CH_3$ . . . . .	7·11	7·07
$N-CH_3$ . . . . .	0·48	7·07

VIII. Harmalin (Original-Präparat Fritzsche). Temperatur bis 350°.

0·1560 g bei 100° getrocknet 0·1740 g *O*-Jodsilber und 0·0090 g *N*-Jodsilber.

	Gefunden	Berechnet für 1 Methyl
$O-CH_3$ . . . . .	7·11	7·00
$N-CH_3$ . . . . .	0·38	7·00

Aus diesen Bestimmungen ist zu ersehen, dass in den beiden Harmalaalkaloiden keine Methylgruppe am Stickstoff vorhanden ist.

Die Existenz einer Methoxylgruppe haben schon O. Fischer und E. Täuber<sup>1</sup> in beiden Alkaloiden sicher nachgewiesen, indem sie einerseits die Abspaltung von Chlormethyl respective Jodmethyl constatirten und andererseits die entsprechenden Norverbindungen (Harmol und Harmalol) rein darstellten und analysirten.

IX. Sparteïn. F. B. Ahrens<sup>2</sup> hat bekanntlich im Sparteïn eine Methylgruppe am Stickstoff nachgewiesen und diese seine Angabe ist auch schon beim Aufstellen einer Constitutionsformel des Sparteïns verwerthet worden. Es hat uns daher sehr überrascht, als wir bei einem von Merck bezogenen Präparat

<sup>1</sup> Berl. Ber. XVIII, 400.

<sup>2</sup> Berl. Ber. XXI, 828.

statt 6·41 %  $\text{CH}_3$  nur 1·32 % erhielten. Ein mit demselben Präparat gemachter Versuch nach Zeisel zeigte ausserdem, dass 0·98 %  $\text{CH}_3$  als  $\text{O}-\text{CH}_3$  vorhanden war, so dass also die Zahl 1·32 nicht einmal ganz auf das an Stickstoff gebundene Methyl zu beziehen ist. Da diese Beobachtung mit den von Ahrens constatirten Thatsachen nicht übereinstimmte, so war für uns die Nothwendigkeit gegeben, der Sache weiter nachzugehen.

Was nun vorerst den Gehalt an Alkyloxyd betrifft, so lag es nahe, an eine Verunreinigung des Sparteins durch ein methoxylhaltiges Nebenproduct zu denken. Wie uns Herr Dr. Alex. Ehrenberg mitzutheilen die Güte hatte, sind in der Fabrik von Merck bei der Aufarbeitung des Sparteins nie Beobachtungen gemacht worden, welche auf ein derartiges Nebenproduct schliessen liessen. Wohl aber ist es den Herren in Darmstadt bekannt, dass sich die letzten Spuren des Alkohols nur sehr schwer aus dem Spartein entfernen lassen.

Mit dieser Thatsache dürfte wohl auch die Beobachtung von Bamberger<sup>1</sup> im Zusammenhang stehen, dass Spartein, längere Zeit mit Natrium behandelt, dann erst bei 310° siedet, während die früheren Autoren den Siedepunkt des Sparteins bei 288° fanden.

Jedenfalls wäre damit die Methoxylzahl des Sparteins in zufriedenstellender Weise erklärt.

Wir haben nun weiterhin ein neues, frisch dargestelltes Spartein von Merck nach unserer Methode untersucht und zwar derart, dass wir Methoxyl und Methyl in derselben Probe bestimmt haben. Das Resultat war folgendes:

0·4697 g Substanz lieferten 0·0460 g *O*-Jodsilber und 0·0253 g *N*-Jodsilber.

	Gefunden
$\text{O}-\text{CH}_3$ . . . . .	0·63
$\text{N}-\text{CH}_3$ . . . . .	0·34

Um die Methoxylzahl ganz aus dem Resultat zu entfernen, ist das jodwasserstoffsäure Salz des Sparteins untersucht

<sup>1</sup> Ann. Ch. Pharm. 235, S. 375.

worden. Die Bestimmung ergab, dass in der That nahezu gar keine Methoxylgruppe angezeigt wird, die Methylzahl war aber auch rein negativ.

0·5064 g lufttrockener Substanz gaben 0·0048 g *O*-Jodsilber und 0·0258 g *N*-Jodsilber.

	Gefunden
<i>O</i> -CH <sub>3</sub> . . . . .	0·05
<i>N</i> -CH <sub>3</sub> . . . . .	0·31

Nimmt man die Beobachtung von F. B. Ahrens als richtig an, so ist gar kein plausibler Grund zu finden, warum unsere Methode gerade beim Spartein versagen sollte, zumal wir uns durch Analyse (Gefunden 51·2% J; Berechnet 51·8%) überzeugt haben, dass das von uns untersuchte Hydrojodid zwei Jodatome enthalten hat, so dass also jedenfalls die Gruppe =NCH<sub>3</sub>·HJ hätte vorhanden sein müssen.

Wir haben ausserdem das von Bamberger<sup>1</sup> beschriebene Jodmethylat des Sparteins dargestellt, und konnten uns überzeugen, dass diese Substanz ganz normal reagirt und eine mit der Theorie ganz gut übereinstimmende Methylzahl liefert. Den Angaben Bamberger's wäre, was die Darstellung und die Eigenschaften des Körpers betrifft, nichts hinzuzufügen. Unser Präparat schmolz bei 222—225° und lieferte bei der Analyse folgende Daten.

- I. 0·4884 g Vac. trockene Substanz lieferten bei der Jodbestimmung 0·3036 g Jodsilber.
- II. 0·2942 g Vac. trockene Substanz lieferten bei der Methylbestimmung 0·2065 g Jodsilber.

	Gefunden		Berechnet
	I.	II.	
J . . . . .	33·59	—	33·79
CH <sub>3</sub> . . . . .	—	4·47	3·99

Weitere Gruppen an das Spartein zu addiren ist uns bis jetzt nicht gelungen.

<sup>1</sup> L. c.

Es stehen sich also beim Spartein zwei Beobachtungen gegenüber, die von F. B. Ahrens und die von uns soeben erwähnte, wonach kein Alkyl am Stickstoff nachzuweisen wäre. Wenn keine weiteren Beweise für das Vorhandensein des Alkyls am Stickstoff in Zukunft beigebracht werden, so glauben wir unserer Beobachtung den Vorzug geben zu müssen, so dass man im Spartein kein Alkyl am Stickstoff anzunehmen hätte. Diese Ansicht möchten wir noch mit einigen Worten begründen.

In den zahlreichen Fällen, in welchen wir unsere Methode angewendet haben, ist uns keine Substanz untergekommen, die basische Eigenschaften besäße und trotz der Anwesenheit einer Alkylgruppe ein rein negatives Resultat geliefert hätte. Neuerdings ist auch von Liebermann und Cybulski<sup>1</sup> die Methode bei den Hygrinen, der Hygrin- und Tropinsäure mit gutem Erfolg angewendet worden. Es ist dies eine dankenswerthe Bereicherung unseres Beweismaterials, welche wir nicht unerwähnt lassen wollten.

Dem gegenüber halten wir die Beweise von F. B. Ahrens für nicht so stringent, dass sie uns zu der Annahme zwingen müssten, dass das Hydrojodid des Sparteins sich nicht genau in dem Sinne zersetzt wie alle bisher untersuchten Jodhydrate.

F. B. Ahrens hat das durch Jodwasserstoff abgespaltene Jodmethyl isolirt und analysirt. Wenn man unsere Erfahrungen in Bezug auf die Methoxylzahl bedenkt, so verliert diese Beobachtung so ziemlich jede Beweiskraft. Die Ausbeute an Jodmethyl war schlecht. Ahrens bezeichnet die Menge als »nicht gerade bedeutend« und hat in der That die Analyse nur mit 0·12 g Jodmethyl gemacht. Legt man die von uns gefundene Methoxylzahl 0·98 %  $\text{CH}_3$  der Rechnung zu Grunde, so genügen 1·3 g Spartein, um die von Ahrens analysirte Menge Jodmethyl (0·12 g) zu liefern. Dabei kommt noch in Betracht, dass man seither in der Reindarstellung des Sparteins gewiss Fortschritte gemacht hat und dass daher das Präparat von Ahrens möglicherweise noch eine höhere Methoxylzahl geliefert hätte.

Auch die Analyse der entmethylirten Base, welche Ahrens ausgeführt hat, scheint uns nicht sehr beweisend. Wir wollen

---

<sup>1</sup> Berl. Ber., XXVII, 584.

davon absehen, dass das Reactionsproduct keineswegs einheitlich hätte sein müssen. Ahrens selbst sagt darüber Folgendes: »Bei der fractionirten Destillation ging eine geringe Menge bei 276° über, dann stieg das Thermometer langsam und stetig bis 310°. Fraction 276° wurde analysirt«. Wir können diesen Umstand umso eher unberücksichtigt lassen, als die bei der Analyse gefundenen Zahlen, wie folgende Zusammenstellung zeigen soll, mit den für Spartein theoretisch zu erwartenden Werthen nicht gerade schlecht übereinstimmen.

	Zahlen Ahrens	$C_{14}H_{21}N_2$ (Norsparteïn)	$C_{13}H_{20}N_2$ (Sparteïn)
C . . . . .	76·41	76·36	76·92
H . . . . .	11·3	10·96	11·12

Das Platinsalz des Norsparteïns wird nach Ahrens »bei 230° schwarz und zersetzt sich gleich darauf vollständig«. Beim Platindoppelsalz des Sparteïns haben wir gefunden, dass es sich ebenfalls bei 230° schwärzt und dann zersetzt, nach dem Umkrystallisiren aus verdünnter Salzsäure trat die Schwärzung erst bei 232° ein.

Eine grössere Differenz ist beim Golddoppelsalz zu constatiren. Wir fanden den Schmelzpunkt der Verbindung beim Sparteïn bei 165° unter Zersetzung, während Ahrens 157° angibt, allerdings bei der »nicht umkrystallisirten« Substanz.

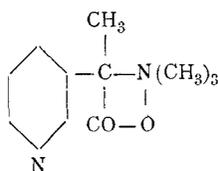
Die Schmelzpunkte beider Verbindungen sind übrigens durchaus Zersetzungspunkte und daher nicht von der nöthigen Schärfe und Constanz, um selbst aus einer grösseren Differenz irgend welche sichere Schlüsse ziehen zu lassen.

Endlich will Ahrens auch die Nitrosoverbindung des Norsparteïns dargestellt haben. Er beschreibt dieselbe als »dunkles gelbbraunes Öl« und bemerkt »dass der charakteristische Geruch der Nitrosoverbindungen bemerkt wurde«. Heute dürfte sich wohl Ahrens selbst mit dieser mangelhaften Charakterisirung der Verbindung nicht begnügen, zumal es ja noch gar nicht erwiesen ist, dass das Sparteïn selbst keine Nitrosoverbindung liefern kann.

Wir haben daher auf der einen Seite eine Methode, die bis jetzt in zahlreichen Fällen angewendet wurde, ohne auch nur

einmal zu versagen, auf der anderen Seite hingegen Versuche, die keineswegs einwandfrei zu nennen sind. Wir halten uns daher bei der jetzigen Sachlage zu der Annahme berechtigt, dass im Spartein kein Methyl am Stickstoff vorhanden ist und dass das Norspartein von Ahrens im Wesentlichen ein unreines Spartein war.

X. Pilocarpin. In einer Reihe von Arbeiten haben Hardy und Calmels die Constitution dieses Alkaloids vollkommen aufgeklärt. Das Pilocarpin wäre danach das Derivat einer Pyridinmilchsäure in der  $\beta$ -Stellung und die Constitution desselben liesse sich durch folgendes Schema



darstellen. Nach den uns vorliegenden Arbeiten<sup>1</sup> sind wir nicht in der Lage, uns ein Urtheil über die Beweiskraft der Versuche von Hardy und Calmels zu bilden. Es fehlt nämlich beinahe fast immer die Angabe über die Quantität der Zersetzungsproducte und ausserdem sind fast gar keine Analysen angegeben. Es bleibt uns daher nichts übrig, als die Thatsache zu constatiren, dass wir entgegen der Constitutionsformel von Hardy und Calmels nur Eine Methylgruppe am Stickstoff beim Pilocarpin nachweisen konnten.

Das zu unseren Versuchen verwendete Pilocarpin hydrojodicum von Merck war, wie die folgende Jodbestimmung zeigt, ziemlich rein.

0·6006 g über Schwefelsäure getrockneter Substanz gaben  
0·4123 g Jodsilber.

	Gefunden	Berechnet für $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HJ$
J . . . . .	37·09	37·79

Bei der Methylbestimmung erhielten wir folgende Daten:

<sup>1</sup> Comp. rend. 102, S. 1116, 1251 und 1562; 103, S. 277; 105, S. 68.

- I. 0·4715 g über  $H_2SO_4$  getrocknete Substanz gaben 0·4061 g Jodsilber.  
 II. 0·5007 über  $H_2SO_4$  getrockneter Substanz gaben 0·3756 g Jodsilber.

	Gefunden			Berechnet 1 $CH_3$
	I	II		
CH <sub>3</sub> . . . . .	5·49	4·77		4·46

Methoxyl ist im Pilocarpin nicht nachzuweisen.

Wir möchten noch einen Umstand besonders hervorheben. Da das Pilocarpin zwei Stickstoffatome besitzt und ein Jodhydrat mit nur Einer Jodwasserstoffsäure liefert, so könnte man sich ja die beiden anderen nach unserer Methode nicht nachweisbaren Alkylgruppen am zweiten Stickstoffatom befindlich denken. Dem gegenüber wäre daran zu erinnern, dass auch in diesem Fall das Resultat nach unseren bisherigen Erfahrungen unmöglich in Bezug auf die beiden weiteren Alkylgruppen rein negativ hätte ausfallen können. In der Formel von Hardy und Calmels sind übrigens alle drei Methylgruppen an Einem Stickstoffatom vorhanden und dem entsprechend wollen ja die genannten Autoren bei der Zersetzung Trimethylamin beobachtet haben.

Es sei übrigens erwähnt, dass einzelne Forscher wie z. B. Chastaing<sup>1</sup> bei der derselben Zersetzung nur Methylamin beobachtet haben.

Wieder müssen wir betonen, dass das Pilocarpin, wenn die Formel von Hardy und Calmels richtig ist, bis jetzt die erste und einzige Ausnahme sein müsste, welche bei unserer Methode beobachtet worden wäre. Da wir nun andererseits, wie bereits erwähnt, nicht im Stande sind die Sache kritisch zu verfolgen, so müssen wir der zukünftigen Forschung die Entscheidung überlassen, ob in diesem Falle unsere Methode den Dienst versagt, oder ob die Formel von Hardy und Calmels vielleicht nicht genügend gestützt ist.

XI. Schranzhofer<sup>2</sup> hat seinerzeit das Methylbetain der Papaverinsäure darzustellen versucht und erhielt dabei merk-

<sup>1</sup> Bull. de la soc. chim., citirt nach Beilstein, 2. Auflage.

<sup>2</sup> Monatshefte für Chemie, 1893, S. 521.

würdigerweise zwei isomere Verbindungen von der Zusammensetzung des Betaïns, deren Verhältniss zu einander nicht aufgeklärt ist. Mit Rücksicht auf diesen Umstand hat Herr Prof. Goldschmiedt uns eine geringe Menge des vermeintlichen Betaïns in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt, damit wir nach unserer Methode die Natur des Körpers als Betaïn sicher constatiren. Es hat sich nun gezeigt, dass die Zweifel begründet waren und dass die Verbindung gar kein Betaïn ist.

Die von uns untersuchte Substanz figurirt in der Arbeit von Schranzhofer als Methylester des Methylbetaïns der Papaverinsäure und besass den Schmelzpunkt von 126°.

Wie folgende Analyse zeigte, sind sämmtliche vier im Molekül existirenden Methylgruppen als Methoxyl vorhanden. Die Methylbestimmung war auch dem entsprechend rein negativ.

0·4443 g bei 100° getrocknet gaben bei der Methoxylbestimmung 1·1247 g Jodsilber.

	Gefunden	Berechnet
CH <sub>3</sub> . . . . .	16·14	16·71

Es ist nicht unmöglich, dass in der isomeren von Schranzhofer dargestellten Verbindung das Betaïn vorliegt.

Alle diese Verhältnisse wird Herr Prof. Goldschmiedt, sobald er in den Besitz einer genügenden Menge dieser kostbaren Verbindungen gelangt sein wird, genau untersuchen lassen.

Schliesslich wollen wir nicht unterlassen, allen Herren Fachgenossen, welche uns durch Überlassung von Präparaten in unserer Arbeit gefördert haben, hier unseren besten Dank abzustatten.