

DIE  
**ALKALOIDCHEMIE**

IN DEN JAHREN

1907—1911.

VON

**DR. JULIUS SCHEMIDT,**

A. O. PROFESSOR AN DER K. TECHNISCHEN HOCHSCHULE STUTTGART.



STUTTGART.

VERLAG VON FERDINAND ENKE.

1911.

## Vorwort.

---

Das vorliegende Buch bildet eine Fortsetzung meiner Schriften:  
„Ueber die Erforschung der Konstitution und die Versuche zur  
Synthese wichtiger Pflanzenalkaloide.“ Stuttgart 1900.

„Die Alkaloidchemie in den Jahren 1900—1904.“ Stuttgart  
1904.

„Die Alkaloidchemie in den Jahren 1904—1907.“ Stuttgart  
1907.

Es umfaßt die einschlägige Literatur vom 1. August 1907 bis  
1. August 1911. Wie in den eben angeführten Schriften, so handelte  
es sich auch bei der vorliegenden darum, aus der großen Fülle chemi-  
scher und physiologisch-chemischer Arbeiten diejenigen, welche all-  
gemeinere Bedeutung besitzen oder zu gewinnen versprechen, heraus-  
zusuchen, sie zu ordnen und unter einheitliche Gesichtspunkte zu  
bringen. Da in den letzten vier Jahren zahlreiche Forscher auf den  
früher geschaffenen Grundlagen der Alkaloidchemie mit dem größten  
Eifer weitergebaut haben, hat sich das Material, das dieses Mal ver-  
arbeitet werden mußte, gegen 1904 und 1907 außerordentlich ver-  
mehrt. So konnte ich es nicht verhindern, daß der nunmehrige Be-  
richt größeren Umfang annahm wie die früheren. Der Grund hierfür  
liegt übrigens zum Teil darin, daß dieses Mal auch Alkaloide un-  
bekannter Konstitution behandelt wurden.

Die Wiedergabe des aus den Originalabhandlungen geschöpften  
Materials bringt es mit sich, daß manche Ausführungen übereinstimmen  
mit denjenigen des von mir bearbeiteten Artikels „Pflanzenalkaloide“  
im V. Band des Biochemischen Handlexikons von E. Abderhalden  
(Verlag von J. Springer, Berlin). Man findet solche Stellen auf den

Seiten 24, 28, 30, 39, 44, 49, 58, 61, 100, 122, 134, 160, 224, 243, 265, 274 des vorliegenden Buches.

Das Kapitel Oxyphenylalkylamin- und Phenyloxyalkyl-aminbasen ist neu eingeschaltet worden.

Bei der Besprechung der meisten Alkaloide habe ich eine Zusammenstellung der sämtlichen in der Zeit vom 1. August 1907 bis 1. August 1911 erschienenen Abhandlungen gegeben, so daß es leicht möglich ist, sich an Hand der Originalliteratur auch über die Arbeiten zu orientieren, auf deren Wiedergabe verzichtet werden mußte.

Stuttgart, im Herbst 1911.

Julius Schmidt.

# Inhaltsverzeichnis.

	Seite
<b>Einleitung</b> . . . . .	1—23
Ueberblick 1. — Einiges über allgemeine Methoden zur Konstitutionserforschung von Alkaloiden 3. — Quantitative Bestimmung des aktiven Wasserstoffs in Alkaloiden mit Hilfe von Methylmagnesiumjodid 4. — Charakterisierung primärer, sekundärer und tertiärer Basen mit Hilfe von 1,5-Dibrompentan 5. — Nachweis und quantitative Bestimmung der Methoxyl- und Methylimidgruppen 6. — Aufspaltung cyclischer tertiärer Amine mit Hilfe von Bromcyan 8. — Ueber die Hofmannsche Aufspaltung cyclischer Basen 10. — Aldehydsulfite von Alkaloiden 12. — Ueber Entstehung der Alkaloide in den Pflanzen 13. — Aus der analytischen Chemie der Pflanzenalkaloide 17. — Ueberchlorsäure und Pikrolonsäure als Fällungsmittel für Alkaloide 17. — Aromatische Nitroverbindungen, insbesondere Nitrophenole als Alkaloidfällungsmittel 19. — Eisen- und Antimon-doppelsalze der Alkaloide 20. — Bestimmung der Alkaloide mit Kaliumquecksilberjodid 21.	
<b>I. Oxyphenylalkylamin- und Phenyloxyalkylaminbasen</b> . . . . .	23—33
p-Oxyphenyläthylamin. . . . .	24
Vorkommen und Synthesen 24. — Eigenschaften, Schicksal desselben im Organismus 25. — Anhang: 4- $\beta$ -Aminoäthylglyoxalin ( $\beta$ -Imidazoläthylamin) 26. — Dem p-Oxyphenyläthylamin verwandte Basen 27.	
Hordenin . . . . .	28—30
Vorkommen 28. — Darstellung und Eigenschaften 29. — Synthesen 30.	
Ephedrin und Pseudoephedrin. . . . .	31
<b>II. Alkaloide der Pyridingruppe</b> . . . . .	33—48
Trigonellin . . . . .	33
Die Coniumalkaloide . . . . .	33—43
Coniin. . . . .	33
Conhydrin, Pseudoconhydrin und Coniceine. . . . .	34
Zusammenstellung der seit dem 1. August 1907 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge 34. — Konstitution des Pseudoconhydrins und Conhydrins 35. — Synthese des $\beta$ -Coniceins 36. — Synthese des $\gamma$ -Coniceins 37. — Synthese	

	Seite
des inaktiven $\delta$ -Coniceins 38. — Konstitution und Synthese des $\epsilon$ -Coniceins 40. — Physiologische Studien über Schierlingsalkaloide 41.	
Alkaloide der Arecanuß . . . . .	43—45
Arecaidin 43. — Arecolin 44.	
Nicotin . . . . .	45—48
Zusammenstellung der seit dem 1. August 1907 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge 45. — Bestimmung des Nicotins 45. — Absorptionsspektren des Nicotins 47. — Dihydrometanicotin 47. — Einfluß nicotinführender Lösungen auf Boden und Pflanzen 48.	
<b>III. Alkaloide der Pyrrolidgruppe . . . . .</b>	
	<b>49—71</b>
Stachydrin . . . . .	49
Tetramethyl-1,4-diaminobutan, eine neue Solanaceenbase . .	50
Hyoscyamin . . . . .	51
Atropin und Cocain . . . . .	52—65
Zusammenstellung der seit dem 1. August 1907 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge 52. — Die Affinitätskonstanten des Atropins und seiner Derivate 52. — Konstitution des Tropilens 54. — Zur Frage nach der Konfiguration von Tropin und $\psi$ -Tropin 55. — Zur Synthese des Atropins 56. — Spaltung des Atropins in d- und l-Hyoscyamin 57. — Additionsprodukte der Halogenacetamide an Atropin 57. — Synthese des Apoatropins und halogensubstituierter Tropeine 58. — Physiologische Wirkung verschiedener Tropeine 59. — Physiologische Eigenschaften des Atropins 60. — Individuelle Unterschiede im Alkaloidgehalt der Cocapflanzen 62. — Zur Identifizierung von Cocain 62. — Anhydroecgoninäthylester 62. — Ueber den Zusammenhang zwischen Konstitution und physiologischer Wirkung in der Cocaingruppe 63.	
Sparteïn . . . . .	66—72
Zusammenstellung der seit dem 1. August 1907 erschienenen einschlägigen Abhandlungen 66. — Anwendung der Hofmannschen Reaktion auf Sparteïn, Methylhemisparteïn 66. — Zwei isomere Methylsparteïne 67. — Konstitution des $\alpha$ - und $\beta$ -Methylsparteïns und des Isosparteïns 69. — Uebergang des Isosparteïns in $\alpha$ -Methylsparteïn 70. — Ringschließung des $\alpha$ -Methylsparteïns durch Einwirkung von Jod 71.	
<b>IV. Alkaloide der Chinolingroupe . . . . .</b>	
	<b>72—124</b>
Chinin und Cinchonin . . . . .	72—106
Zusammenstellung der seit dem 1. August 1907 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge 72. — Fluoreszenzerscheinungen bei Chinaalkaloiden 72. —	
A) Studien in analytischer Richtung: Neue Bestimmungsmethode des Chinins in Drogen und Präparaten durch Titration 75. — Ueber	

die Konstitution des Chinins und Cinchonins 76. — Näheres über die den Chinaalkaloiden entsprechenden Ketone 82. — Identität von Methylcinchonin und Methylcinchonidin 83. — Konstitution des sogenannten Dimethylcinchotoxins 84. — Stereochemische Forschungen 85. — Umlagerung des Chinidins (Conchinins) und Cinchonidins durch Schwefelsäure 89. — Ueber die Oxime des N-Methylcinchotoxins und deren Umlagerung durch die Beckmannsche Reaktion 90. — Abspaltung von Chininsäure aus Chinotoxin und Methylchinotoxin. Oxydation der Toxinbasen mit Nitrobenzol 91. —

B) Studien in synthetischer Richtung: Einwirkung von Organomagnesiumverbindungen auf Cinchotoxin 93. — Einwirkung von Organomagnesiumverbindungen auf  $\beta$ -Cinchonin- und  $\beta$ -Chininjodäthylat 94. — Synthese der racemischen Cincholoiponsäure 96. — Trennung der racemischen Säure in die aktiven Formen 97. — Synthese des Chinuclidins 98. — Partielle Synthese des Cinchonins 98. — Pseudomorphosen saurer Chinin- und Cinchoninpersulfate 99. — Einwirkung von Chlor und Ammoniak auf Chinin 100. — Einwirkung von Jod und von Brom auf Cinchonin, Chinin und Chinidin 101. —

C) Untersuchungen über physiologische Eigenschaften der Chinaalkaloide und ihrer Derivate: Physiologische Eigenschaften des Cinchotoxins 103. — Die Wirkung des Chinins 104. — Aufspeicherung und Retention des Chinins im menschlichen Organismus 104. — Beeinflussung der experimentellen Trypanosomeninfektion durch Chinin und Chininderivate 105.

Strychnin und Brucin . . . . . 106—124

Strychninsulfosäuren 106. — Strychninonsäure und Abbau des Strychninmoleküls mittels derselben 111. — Brucinsulfosäuren und die Ursache der Brucin-Salpetersäurereaktion 112. — Reaktionen der Brucinonsäure und eine Spaltung des Brucinmoleküls 115. — Peroxyde des Strychnins und Brucins 118. — Kakothelin 119. — Allobrucin, ein Isomeres des Brucins 120. — Ueber die Konstitution von Strychnin und Brucin 121. — Untersuchungen über die physiologischen Eigenschaften von Strychnin und Brucin 123.

#### V. Alkaloide der Isochinolingruppe . . . . 125—166

Papaverin . . . . . 125—134

Zusammenstellung der seit dem 1. August 1907 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge 125. — Synthese des Papaverins 126. — Phenolbetaine aus Papaverin 129. — Identität von Xanthalin und Papaveraldin 132. — Papaverin und Kryptopin 132. — Untersuchungen über physiologische Eigenschaften von Papaverin und Abkömmlingen desselben 134.

Laudanosin . . . . . 135—140

Synthese des Laudanosins 136. — Oxydation des Laudanosins 137. — Abbau des Laudanosins zu Laudanosen (o-Vinyl-tetramethoxystilben) 138.

	Seite
Narkotin, Gnoskopin und Hydrastin . . . . .	140—150
Zusammenstellung der seit dem 1. August 1907 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge 140. — Bildung und Verbreitung einiger Alkaloide in Papaver somniferum 141. — Synthese des Kotarnins 141. — Umwandlung des Narkotins in Nornarcein 142. — Konstitution von Nornarcein und von Methylhydrastein 144. — Identität von Nornarcein mit Beckett und Wrights Oxynarkotin 145. — Charakterisierung des Gnoskopins als racemisches Narkotin 146. — Synthese und Spaltung des Gnoskopins 147. — Darstellungsweise der Hydrastsäure 148.	
Narcein . . . . .	150—154
Zusammenstellung der seit dem 1. August 1907 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge 150. — Spaltungen des Narceins 150.	
Berberin . . . . .	154—161
Zusammenstellung der seit dem 1. August 1907 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge 154. — Konstitution des Berberins 154. — Ueber die Bildung von Hydro- und Oxyberberin 155. — Spaltung des Tetrahydroberberins in d- und l-Canadin 156. — Einwirkung von Halogenalkylen auf Tetrahydroberberin 156. — Synthese des Oxyberberins 157. — Berberubin 159. — Untersuchungen über physiologische Eigenschaften von Berberin und Abkömmlingen desselben 160. — Physiologische Eigenschaften der Alkyl-dihydro- und Alkyl-tetrahydroberberine 161.	
Corydalisalkaloide. . . . .	161—174
Allgemeines über Konstitution und Einteilung derselben 161. — Corydalin 163. — Corycavin 165. — Corycavidin 166.	
<b>VI. Alkaloide der Phenanthrengruppe. . . . .</b>	
<b>167—238</b>	
Bulbocapningruppe der Corydalisalkaloide . . . . .	167—174
Bulbocapnin 167. — Corytuberin und Corydin 169. — Glaucin und Dicentrin 172.	
Morphin und Kodein . . . . .	174—220
Zusammenstellung der seit dem 1. August 1907 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge 174. — Konstitution des Morphins, Kodeins und Thebains 174. — Morphinsäure 180. — Ueber die Produkte der Hydrolyse des $\alpha$ - und $\beta$ -Chlorokodids 183. — Isomere Morphine, Kodeine und Methylmorphimethine 184. — Ueberführung von Isokodein und Pseudokodein in ein Thebeninderivat 188. — Ueber Aethylthiokodide und Aethylthiomethylmorphimethine 188. — $\beta$ -Aethylthiokodid 192. — Aethylthiomorphide 198. — Spaltung des Chloromethylmorphimethins 198. — Ueber die Einwirkung von Halogen auf Morphin-	

derivate 199. — Bildung des Oxy-methyl-morphimethins (Keto-dihydro-methyl-morphimethins) aus Oxykodein 202. — Ueber Aceto-acetyl-derivate des Kodeins, Isokodeins, Pseudokodeins und Allospseudokodeins 204. — Desoxykodein 206. — Einwirkung von Wasserstoffsperoxyd auf Thebain, Morphin und dessen Aether 208. — Hydromorphin 211. — Additionsprodukt von Kodein und Brom-acetonitril 212. — Die stickstofffreien Spaltungsprodukte des Morphins 212. — Morpholchinon aus Phenanthren 212. — Synthese von Derivaten des 3,4,8-Trioxyphenanthrens 214. — Darstellung von Pseudomorphin unter Verwendung eines Katalysators 215. — Oxykodein, ein neues Opiumalkaloid 216. — Untersuchungen über physiologische Eigenschaften des Morphins und seiner Abbauprodukte 216.

Apomorphin . . . . . 221—226

Zusammenstellung der seit dem 1. August 1907 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge 221. — Prüfung des Apomorphins auf  $\beta$ -Chloromorphid 221. — Synthese des 3,4,8-Trimethoxyphenanthrens 222. — Beziehung des Pseudopokodeins zum Apomorphin 222. — Untersuchungen über das physiologische Verhalten von Apomorphin und Apomorphinderivaten 224.

Thebain . . . . . 226—238

Zusammenstellung der seit dem 1. August 1907 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge 226. — Ueber die Bildung von Pyren aus Thebain 226. — Ueber die Konstitution von Morphothebain und Thebenin 227. — Synthese des beim Abbau des Thebenins erhaltenen 3,4-Dimethoxy-8-äthoxyphenanthrens 235. — Einwirkung von Ozon auf Thebain 236. — Untersuchungen über die physiologischen Eigenschaften von Thebain, Morphothebain, Thebenin und Thebenol 237.

VII. Alkaloide der Puringruppe . . . . . 238—250

Zusammenstellung der seit dem 1. August 1907 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge 238. — Zur Kenntnis des Kaffees 239. — Bestimmung von Kaffein im Kaffee 240. — Allocaffein 241. — Apokaffein 242. — Untersuchungen über physiologische Eigenschaften des Kaffees und seiner Derivate 243. — Pseudotheobromin 246. — Aethyltheobromin 246. — Relative Toxizität des Theobromins und Kaffees 247. — Kaffolid-Abbau der 3,7-Dimethylharnsäure und des Theobromins 247. — Synthese des 1-Methylxanthins und Theophyllins 249. — Reduktion von Theophyllin und Paraxanthin 250.

Anhang: Pilocarpin . . . . . 251

Untersuchungen über physiologische Eigenschaften des Pilocarpins 251. — Konstitution von Isopilocarpin und Pilocarpin 251.

	Seite
<b>VIII. Alkaloide unbekannter Konstitution . . .</b>	<b>252—275</b>
Colchicin . . . . .	252—262
Quantitative Bestimmung 252. — Physiologische Eigenschaften 252.	
— Trimethylcolchicinsäure 254. — Ueber die Oxydation einiger	
Colchicinderivate mit Kaliumpermanganat 256. — Verhalten des	
N-benzoylcolchids beim Erhitzen 258. — Ueber die Konstitution	
des Trimethoxyhomonaphthids 259.	
Alkaloid aus <i>Pseudocinchona africana</i> 262. — Hypaphorin 263. — Dios-	
corin 264. — Senecifolin 265. — Cytisin 266. — Narcissin 268. — Al-	
kaloide der <i>Pukatea</i> 269. — Ueber die Darstellung von Curarin in	
kleinem Maßstab 269. — Ionidin, ein Alkaloid der <i>Eschholtzia Cali-</i>	
<i>fornica</i> 270. — Ueber Vicin und Convicin 271. — Solanin 271.	
Autorenregister . . . . .	275
Sachregister . . . . .	281

---

## Einleitung.

Ueberblick. — Einiges über allgemeine Methoden zur Konstitutionserforschung von Alkaloiden. — Betrachtungen über Entstehung der Alkaloide in den Pflanzen. — Aus der analytischen Chemie der Alkaloide.

---

Von den Fortschritten auf dem Gebiete der Alkaloidchemie mögen sogleich die nachfolgenden hervorgehoben werden.

Die Oxyphenyl-alkylamin-Basen haben in den letzten Jahren zufolge ihrer wertvollen pharmakologischen Eigenschaften in steigendem Maße an Bedeutung gewonnen. Léger hat auf die wertvollen Eigenschaften des aus Gerstenkeimlingen gewonnenen Hordeins (p-Oxyphenyl-dimethyl-äthylamins),



aufmerksam gemacht und Barger spricht den lange gesuchten Träger der Hauptwirkung des Mutterkorns als p-Oxyphenyl-äthylamin,  $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ , an.

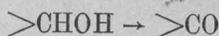
Bemerkenswerte Fortschritte hat die analytische und insbesondere die synthetische Forschung auf dem Gebiete der Coniumalkaloide ergeben. Es konnte nicht nur die Konstitution von Pseudoconhydrin und Conhydrin mit ziemlicher Sicherheit festgestellt werden, sondern es sind auch die Synthesen geglückt von  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - und  $\epsilon$ -Conicein, die sich zum Teil von bisher unbekannt gewesenen Ringsystemen ableiten.

Stachydrin, das aus den Knollen von *Stachys tubrifera* oder aus den Blättern von *Citrus aurantium* dargestellt werden kann, ist als Methylbetain der Hygrinsäure (Dimethylbetain des  $\alpha$ -Prolins) erkannt worden.

Ein glatt verlaufendes Verfahren für den zuerst von Ladenburg durchgeführten Aufbau des Atropins aus seinen Spaltungsprodukten Tropin und Tropasäure haben Wolfenstein und Mamlock gefunden. Es besteht darin, daß man Acetyl-tropasäure mit salzsaurem Tropin zu salzsaurem Acetyl-atropin kondensiert und aus

letzterem die Acetylgruppe unter Regenerierung des betreffenden Hydroxyls eliminiert.

Von den Untersuchungen über Chinaalkaloide sind vor allem diejenigen von P. Rabe über die gemäßigte Oxydation derselben hervorzuheben. Sie haben ergeben, daß die fünf untersuchten Basen Cinchonin und Cinchonidin, Chinin und Chinidin und endlich Hydrocinchonin ein sekundäres alkoholisches Hydroxyl enthalten. Sie gehen nämlich unter Verlust von zwei Wasserstoffatomen in Ketone



über. Diese Resultate sind wichtig, denn sie beseitigen die letzten Zweifel über jene Konstitutionsformeln der oben genannten Basen, welche sich aus den Arbeiten von Z. Skraup und namentlich von W. Königs ableiten lassen. So liegen nunmehr die endgültigen Beweise für die Verknüpfung der Atome im Molekül der wichtigen Chinabasen vor.

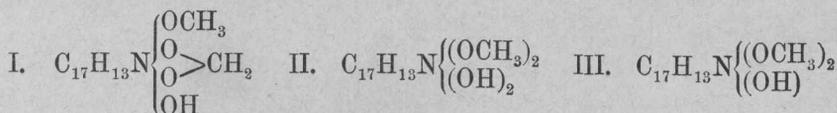
Die experimentelle Bearbeitung der Sulfosäuren des Strychnins und Brucins bietet wegen der fehlenden basischen Eigenschaften manche Vorteile vor derjenigen der Alkaloide selbst und ist von H. Leuchs und seinen Schülern mit bemerkenswertem Erfolge durchgeführt worden. Er hat auch durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in Acetonlösung aus Strychnin und Brucin schön krystallisierte Säuren erhalten, die den weiteren Abbau der Alkaloide ermöglichen. W. H. Perkin jun. und Robinson versuchen aus dem gesamten bisher vorliegenden Beobachtungsmaterial Konstitutionsformeln für Strychnin und Brucin herzuleiten. Der Kern derselben besteht aus einem Chinolin- und einem Carbazolkomplex.

Von den Opiumalkaloiden ist zunächst hervorzuheben, daß es A. Pictet und seinen Mitarbeitern gelungen ist, die Total-synthese des Laudanosins und des Papaverins zu bewerkstelligen. Im Laudanosin liegt das erste Opiumalkaloid vor, dessen künstliche Darstellung gelungen ist.

Durch die von A. H. Salway durchgeführte Synthese des Kotarnins ist nunmehr diejenige des Narkotins eine vollständige geworden. Das Gnoskopin wurde von P. Rabe als rac. Narkotin charakterisiert.

Nach Untersuchungen von Gadamer kommt dem Bulbocapnin die Formel  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  (I), dem Corytuberin die Formel  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  (II), und dem Corydin die Formel  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  (III) zu; alle drei Alkaloide stehen zum Apomorphin  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}(\text{OH})_2$  in nächster

Beziehung, enthalten also einen Phenanthrenkern. Das Gleiche gilt vom Glaucin und Dicentrin.



Diese Erkenntnis ist, wie Gadamer betont, von philogenetischem Interesse. Sie läßt vermuten, daß in der Pflanze die Bildung des Phenanthrenkerns, der in allen diesen Basen enthalten ist, aus dem  $\alpha$ -Benzylisochinolin, das dem Papaverin zugrunde liegt, erfolgt.

Bezüglich der allgemeinen Methoden, welche zur Ermittlung der chemischen Konstitution der Alkaloide dienen, sei folgendes aus der Neuzeit angeführt.

H. Decker<sup>1)</sup> beobachtete, wie wir später näher darlegen werden, die Bildung eines Naphtholderivats aus Papaverin und knüpft daran folgende beachtenswerte Bemerkungen:

„Dieser Uebergang aus der Isochinolinreihe in die Naphthalinreihe ist gewissermaßen die Umkehrung der von Bamberger und Frew<sup>2)</sup> ausgeführten Synthese von Isochinolinderivaten aus Naphthalinderivaten.

Die Oeffnung von heterocyclischen Ringen mit darauffolgender Schließung zu neuen sechsgliedrigen Ringen ist übrigens keineswegs ein vereinzelt dastehender Prozeß. Es muß dies hervorgehoben werden, da auf dem Gebiete der gegenwärtig so intensiv bearbeiteten Alkaloidchemie die Bedingungen für einen derartigen ‚Ringwechsel‘ oft gegeben sind. Falls man Schlüsse auf die Struktur von Alkaloiden aus der Konstitution ihrer Umwandlungsprodukte ohne Berücksichtigung dieser Möglichkeit ziehen will, so kann leicht eine irrtümliche Formel aufgestellt werden und dadurch die ganze Forschung auf dem Gebiete mit samt dem synthetischen Versuche in eine falsche Richtung gelenkt werden.

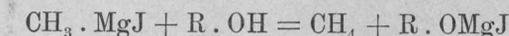
Ein klassisches Beispiel dazu ist die von W. Königs beobachtete Bildung des Apocinchens aus Cinchen, die sich erst nach langer, mit bewunderungswürdiger Geduld ausgeführten Arbeit als auf einem derartigen Ringwechsel beruhend erwies. Der Piperidinring des Cinchens öffnet sich und aus den Kohlenstoffatomen desselben und seiner Seitenketten wird ein neuer Benzolring gebildet, der dem Apo-

<sup>1)</sup> H. Decker, Ann. d. Chem. **362**, 308 [1908].

<sup>2)</sup> Bamberger und Frew, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 297 [1894].

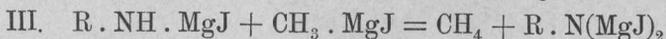
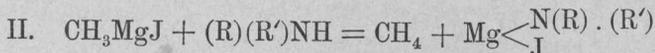
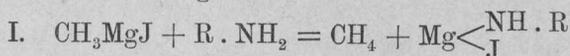
cinchen zugrunde liegt. Damit schwand für die Chemie des Chinins die Bedeutung der ganzen auf den Abbau und synthetischen Aufbau des Apocinchens verwendeten Arbeit.“

*Quantitative Bestimmung des aktiven Wasserstoffs in Alkaloiden mit Hilfe von Methylmagnesiumjodid*<sup>1)</sup>. Im Anschluß an die Arbeiten von Grignard und Tissier sowie von L. Tschugaeff über die Einwirkung von organischen Hydroxylverbindungen auf Magnesium-Jodmethyl hat Zerewitinoff eine Methode ausgearbeitet, mit deren Hilfe sich die *Hydroxylzahl* und überhaupt die Zahl „aktiver“ Wasserstoffatome in organischen Molekülen ermitteln läßt. Sie beruht darauf, daß die Wechselwirkung zwischen Methylmagnesiumjodid und irgend einer Hydroxylverbindung R.OH sich vollzieht unter Ausscheidung von je 1 Molekül Methan auf jeden Hydroxylwasserstoff, gemäß der folgenden Gleichung:



Die Menge des gebildeten Methans kann bequem mit Hilfe eines Knopschen bzw. Lungeschen Apparates ermittelt und daraus die Anzahl der Hydroxylgruppen berechnet werden.

*Quantitative Bestimmung der Imid- und Amidgruppen.* Die Umsetzung von Aminen mit  $\text{CH}_3\text{MgJ}$  wird bekanntlich durch die Gleichungen zum Ausdruck gebracht:



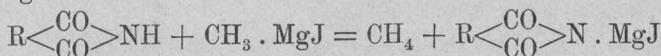
Die primären Amine reagieren mit  $\text{CH}_3\text{MgJ}$  in Amylätherlösung bei gewöhnlicher Temperatur nach der Gleichung I. Bei höheren Temperaturen tritt hingegen auch das zweite Wasserstoffatom der  $\text{NH}_2$ -Gruppe unter Freiwerden eines weiteren Moleküls Methan in Reaktion entsprechend der Gleichung III.

Die sekundären Amine reagieren mit  $\text{CH}_3\text{MgJ}$  sowohl in der Kälte als auch beim Erhitzen unter Ausscheidung eines Methanmoleküls entsprechend der Gleichung II und beim Zusammenbringen der tertiären Amine mit  $\text{CH}_3\text{MgJ}$  wird überhaupt kein Gas entbunden.

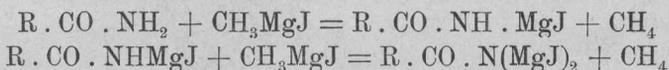
Die Säureimide reagieren mit  $\text{CH}_3\text{MgJ}$  den sekundären Aminen ähnlich, d. h. sie scheiden sowohl in der Kälte als auch beim Er-

<sup>1)</sup> Th. Zerewitinoff, Ber. 40, 2023 [1907]; 41, 2233 [1908]; 43, 3590 [1910].

hitzen nur 1 Molekül  $\text{CH}_4$  für jede  $\text{NH}$ -Gruppe aus, nach der Gleichung:



Der Verlauf der Reaktion zwischen Säureamiden und  $\text{CH}_3\text{MgJ}$  gestaltet sich ganz ebenso wie bei primären Aminen, d. h. in der Kälte tritt ein Wasserstoffatom, beim Erhitzen auch das zweite der Amidgruppe in Reaktion:



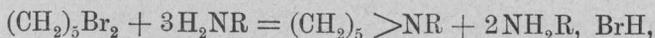
Die Verbindungen, welche  $2\text{NH}_2$  oder  $1\text{NH}_2$  und  $1\text{NH}$  an einem Kohlenstoff enthalten, wie z. B. Harnstoff  $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$  und Phenylharnstoff  $\text{CO}(\text{NH}_2)(\text{NHC}_6\text{H}_5)$ , weisen eine Abweichung von der allgemeinen Regel auf, indem sich bei denselben ein aktives Wasserstoffatom der Einwirkung des Magnesiumjodmethyls vollkommen entzieht.

Die „magnesium-organische“ Methode ist, wie Zerewitinoff gezeigt hat, auch für die Bestimmung der Anzahl der mit Sauerstoff bzw. mit Stickstoff verbundenen Wasserstoffatome in Alkaloiden zu empfehlen; sie verdient sogar, dank der Schnelligkeit, mit der die entsprechenden Operationen ausgeführt werden können, sowie dem geringen Verbrauch der zu untersuchenden Substanz, vor den sonstigen bis jetzt angewandten Methoden den Vorzug. So z. B. konnte er mit Hilfe derselben im Atropin, Chinin, Cinchonin, Chinidin, Cinchonidin ein Hydroxyl nachweisen.

*Charakterisierung primärer, sekundärer und tertiärer Basen mit Hilfe von 1,5-Dibrompentan.*

Das 1,5-Dibrompentan besitzt Wert als diagnostisches Mittel zur Erkennung verschiedener Klassen von Aminen <sup>1)</sup>.

1. Primäre Amine liefern, wenn sich am Stickstoff eine offene Kette, ein hydrierter Kohlenstoffring, ein heterocyclischer Ring oder ein in o-Stellung nicht substituierter Benzolring befindet, mit Dibrompentan ohne eine Spur von Pentamethylendiaminderivaten, tertiäre Piperidine,

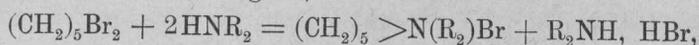


die sämtlich basische Eigenschaften besitzen und durch Destillation leicht rein erhalten werden können. Nur wenn der Benzolkern in

<sup>1)</sup> J. v. Braun, Ber. 41, 2156 [1908].

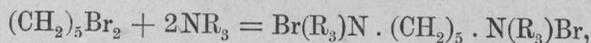
o-Stellung zur Amidogruppe einen oder zwei Substituenten trägt, erfolgt nach Versuchen von Scholtz und Wassermann<sup>1)</sup> die Bildung von Pentamethylendiaminderivaten,  $R.NH.(CH_2)_5.NH.R$ .

2. Sekundäre Amine der Fettreihe, Piperidin usw. liefern mit Dibrompentan ausschließlich quartäre, leicht zu fassende Piperidiniumverbindungen,



die auch bei sekundären aromatischen Basen das Hauptreaktionsprodukt darstellen, neben kleinen Mengen tertiärer Pentamethylendiaminbasen,  $R_2N(CH_2)_5.NR_2$ , welche nur dann als einziges Produkt auftreten, wenn der Benzolkern in o-Stellung zum Stickstoff substituiert ist.

3. Tertiäre Amine liefern, unabhängig von dem aliphatischen oder aromatischen Charakter der Base und von dem Mengenverhältnis der Komponenten, nur Diammoniumbromide,



die jedoch zur Charakterisierung sich nur zu eignen scheinen, wenn eine tertiäre cyclische Base (wie Pyridin, Methylpiperidin usw.) vorliegt. Zusammenfassend kann man also sagen, daß sich das Dibrompentan außer zur Charakteristik primärer und sekundärer Basen auch zur Charakterisierung cyclischer tertiärer Amine eignen dürfte und somit namentlich in der Alkaloidchemie gute Anwendung finden kann.

*Nachweis und quantitative Bestimmung der Methoxyl- und Methylimidgruppen.*

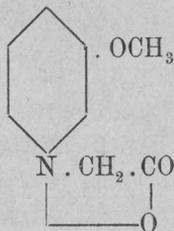
J. Herzig<sup>2)</sup> weist auf die immer häufiger vorkommenden Fälle von Alkoxyverbindungen hin, die sich nur schwierig mit siedendem Jodwasserstoff zersetzen lassen. Er hat gemeinschaftlich mit R. Kohn gefunden, daß Penta- und Tetrabrompentamethylphloroglucid selbst nach 3stündigem Kochen nicht viel mehr als die Hälfte der geforderten Menge Jodmethyl abspalten. Der von Goldschmidt bei der Tetramethylellagsäure eingeschlagene Weg — Wiederholung des Versuches mit verstärkter Jodwasserstoffsäure und frischer Silberlösung so lange, bis beim Verdünnen mit Wasser keine Trübung mehr auftritt — muß infolge dieser Ausnahmefälle zur allgemeinen Regel werden. — Ferner mahnt ein Vergleich des Verhaltens von

<sup>1)</sup> Scholtz und Wassermann, Ber. **40**, 852 [1907].

<sup>2)</sup> J. Herzig, Monatschr. f. Chem. **29**, 295 [1908].

Methyldiphenylamin<sup>1)</sup> mit dem der Methyllellagsäurederivate und der methylierten Bromphloroglucide bezüglich der Unterscheidung von  $\cdot\text{OCH}_3$  und  $\text{:NCH}_3$  in zweifelhaften Fällen zur Vorsicht. Man kann bei stickstoffhaltigen Verbindungen nur dann sicher auf die Anwesenheit von  $-\text{OCH}_3$  im Gegensatz zu  $\text{:NCH}_3$  schließen, wenn bei normalem Verlauf der Reaktion nach Zeisel sehr bald nach Beginn des Siedens Trübung der Silberlösung eintritt, die Lösung sich in kurzer Zeit klärt und außerdem innerhalb dieses Intervalls fast die ganze theoretische Menge  $\text{CH}_3\text{J}$  abgespalten wird.

Einen interessanten Beitrag zum Kapitel der Methoxyl- und Methylimidbestimmung bildet das Verhalten des von Kirpal<sup>2)</sup> dargestellten  $\beta$ -Oxyppyridinbetains und seines Methyläthers gegen Jodwasserstoffsäure. Dargestellt wurde das Betain durch Einwirkung von Chloressigsäure auf  $\beta$ -Oxyppyridin, und der Methyläther,



aus dessen Silbersalz mit Jodmethyl.

Die Methoxylbestimmung des Aethers, nach der Methode von Zeisel durchgeführt, lieferte bei verschiedenen Versuchen  $\cdot\text{OCH}_3$ -Werte, die untereinander innerhalb der Grenze von 3,5 % schwankten und gegenüber der Theorie im Minimum einen um 6, im Maximum einen um 2,5 % zu geringen Methoxylgehalt ergaben.

Die gewonnenen Resultate drängen zu der Annahme, daß hier in ähnlicher Weise, wie dies Decker und Solonina beobachtet haben, Wanderung des Alkyls vom Sauerstoff an den Stickstoff, unter teilweiser Abspaltung von Essigsäure eingetreten sein könnte, daher eine quantitative Bestimmung von  $\text{OCH}_3$  ohne Zuhilfenahme der Herzig-Meyerschen Methode undurchführbar sei.

Eine im Zusammenhang mit der Methoxylbestimmung angestellte Methylimidbestimmung ergab jedoch einen überraschend hohen Wert an Methoxyl. Die für  $\text{OCH}_3$  gefundene Menge war um 5 % größer als die hierfür berechnete.

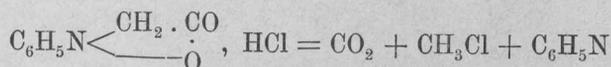
<sup>1)</sup> G. Goldschmiedt, Monatsh. f. Chem. **27**, 849 [1906].

<sup>2)</sup> A. Kirpal, Ber. d. d. chem. Ges. **41**, 819 [1908].

Nachdem der Betain-Methyläther am Stickstoff keine Methylgruppe trägt, mußte das bei der Methylimidbestimmung entstandene Jodmethyl teilweise durch den Zerfall des Moleküls während der Reaktion entstanden sein.

Tatsächlich spaltet auch das  $\beta$ -Oxypyridinbetain, in welchem sich überhaupt keine Methylgruppe befindet, bei der Behandlung nach der Methode von Herzig und Meyer Jodmethyl ab.

Schon Vongerichten<sup>1)</sup> hat bei dem von ihm dargestellten Pyridinbetain eine ähnliche Reaktion beobachtet. Er fand, daß die salzsaure Verbindung desselben beim Erhitzen auf 202—205° unter stürmischer Gasentwicklung schmilzt und dabei teilweise in Pyridin, Chlormethyl und Kohlensäure zerfällt, entsprechend der von ihm aufgestellten Gleichung:



Die Versuche lehren, daß die quantitative Methoxylbestimmung unter Umständen undurchführbar ist, da einerseits beim Erhitzen mit siedender Jodwasserstoffsäure, nach Zeisel, Alkylwanderung an den Stickstoff eintreten kann, andererseits aber bei Zuhilfenahme der Methode von Herzig und Meyer zur Ermittlung des an den Stickstoff getretenen Alkylrestes dadurch unbrauchbare Werte gefunden werden können, daß unter dem Einfluß der hohen Temperatur ein Zerfall des Moleküls und sekundäre Bildung von Jodalkyl eintritt.

G. Goldschmiedt<sup>2)</sup> prüfte eine Anzahl von aliphatischen Aminen mit einem tertiären C-Atom am Stickstoff (Ähnlichkeit mit aromatischen Aminen) auf das Verhalten gegen Jodwasserstoff.

Alle untersuchten Verbindungen mit tertiärem Kohlenstoff am Stickstoff spalten mit Jodwasserstoff Alkyl ab. In Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen haftet Alkyl fester am Stickstoff als Methyl und wird langsamer abgespalten. Auffallend ist, daß Methylpropyldiacetonalkamin viel mehr Methyl abgibt, als die anderen untersuchten Substanzen.

#### *Aufspaltung cyclischer tertiärer Amine mit Hilfe von Bromcyan<sup>3)</sup>.*

Wie J. v. Braun festgestellt hat, werden cyclische tertiäre Basen  $\text{X} \langle \rangle \text{N} \cdot \text{R}$  durch Bromcyan — falls nicht ein Austritt des

<sup>1)</sup> Vongerichten, Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 1251 [1882].

<sup>2)</sup> Goldschmiedt, Monatsh. f. Chem. **28**, 1063 [1907].

<sup>3)</sup> J. v. Braun, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 3914, 3933 [1907]; **42**, 2219 [1909]; **44**, 1252 [1911]; Wallach-Festschrift 336.