

Alkaloide der Pareirawurzel

von

Franz Faltis.

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

(Vorgelegt in der Sitzung am 23. Mai 1912.)

Die Alkaloide der Pareirawurzel wurden in der letzten Zeit von Scholtz¹ bearbeitet. In seiner ersten Abhandlung findet man eine Übersicht über die früheren Arbeiten auf diesem Gebiete, die bis ins Jahr 1840 zurückreichen. Die Pareirawurzel stammt von einer südamerikanischen Menispermacee, nämlich *Chondodendron tomentosum*, also aus einer Pflanzenfamilie, für deren Alkaloide ich die Ableitung von einer mehreren verwandten Familien gemeinsamen Muttersubstanz annehme.² Scholtz stellte für das Hauptalkaloid, das Bebirin, die Formel $C_{18}H_{21}NO_3$ auf, so daß, da die Anwesenheit einer Hydroxyl-, einer Methoxyl- und einer Methylimidgruppe sichergestellt war, für das Gerüst des Moleküls $C_{16}H_{14}O(NCH_3)(OH)(OCH_3)$ eine sehr nahe Beziehung zur abgebauten Stammsubstanz, wie sie dem Laudanosin $C_{16}H_{12}(NCH_3)(OCH_3)_4$ zugrunde liegt, anzunehmen war. Unter diesen Umständen entschloß ich mich, die Konstitution des Bebirins näher zu untersuchen, um die Brauchbarkeit meiner oben erwähnten Annahme als Arbeitshypothese auf dem Gebiete der Alkaloidchemie der betreffenden Pflanzengruppe zu prüfen. Doch nötigen mich die Ergebnisse, die ich bei der Analyse des Hauptalkaloids erhielt, demselben die

¹ Arch. für Pharm., 236, 530 bis 541 (1898); 237, 199 (1899); 244, 555 bis 560 (1906); 249, 408 bis 418 (1911).

² Pharm. Post, 1906, Nr. 31, 32; 1911, Nr. 52.

Formel $C_{21}H_{23}NO_4 = C_{19}H_{16}O_2(NCH_3)(OH)(OCH_3)$ zu geben, so daß die erwartete einfache Beziehung zum Laudanosin nicht vorhanden ist.

Die Untersuchung der Basen der Pareirawurzel wurde an dem käuflichen Bebirinum sulfuricum von Merck vorgenommen, welches nach Angabe der Firma durch Extraktion der Pareirawurzel mit verdünnter Schwefelsäure gewonnen wird und, wie Scholtz angibt, mit dem Alkaloidgemenge übereinstimmt, das er selbst auf diese Weise aus der Wurzel gewonnen hatte.

Ich konnte bis jetzt drei verschiedene Alkaloide aus dem Gemenge der Basen isolieren, das durch Fällern mit Na_2CO_3 aus der Sulfatlösung gewonnen wurde. Das Hauptalkaloid erhielt ich ursprünglich wie Scholtz durch Ausziehen mit Äther im Soxhlet, später aber durch das bedeutend rascher vor sich gehende erschöpfende Auskochen mit Benzol, in welchem es allein leicht löslich ist. Es stimmt ganz mit den Angaben der alten Autoren überein, besonders was seinen Mangel an Krystallisierbarkeit als Base sowohl als in Salzform betrifft, zeigte aber zu meiner großen Überraschung nicht die Eigenschaft, die Scholtz als charakteristisch für das Bebirin anführt, nämlich die Fähigkeit, nach dem Lösen in Methylalkohol sich als schwer lösliche krystallinische Form auszuscheiden. Die Analyse der durch öfteres Auflösen in Benzol und fraktioniertes Fällern mit Petroläther gereinigten Base führte, wie bereits erwähnt, zu der abweichenden Formel $C_{21}H_{23}NO_4$, so daß ich zuerst meinte, ein von dem Scholtz'schen Bebirin gänzlich verschiedenes Alkaloid in Händen zu haben, obwohl es sehr auffallend war, jenes bei der gleichen Darstellungsweise aus demselben Ausgangsmaterial überhaupt nicht auffinden zu können. Die Verschiedenheit im optischen Drehvermögen beider Basen, das beim Scholtz'schen Bebirin $[\alpha]_D^{28} = \pm 298$, bei meinem Alkaloid $[\alpha]_D^{21} = +28.6$ (in Alkohol) beträgt, legte daher den Gedanken nahe, die Erklärung der Verschiedenheit beider Basen in Stereoisomerie zu suchen, wodurch bei leicht eintretender teilweiser Inaktivierung die Auffindung von verschiedenen Isomeren je nach den Versuchsbedingungen bei der Gewinnung des Extrakts (höhere Temperatur, konzentriertere Säure) und des Salzgemenges verständlich ist.

Dies hatte natürlich zur Voraussetzung, daß auch dem Bebirin von Scholtz die Formel $C_{21}H_{23}NO_4$ zukommt. In der Tat ergaben dies die Verbrennungen, die ich an einem Originalpräparat von Scholtz, das sich seit zirka 14 Jahren im hiesigen Institut befand und alle von Scholtz angegebenen Eigenschaften des krystallinischen Bebirins zeigte, nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol ausführte. Ein kleiner Teil des Präparates (0.1 g), der aus Methylalkohol nicht auskrystallisierte und durch Eindampfen gewonnen wurde, hatte eine Umwandlung erfahren: es krystallisierte aus Methylalkohol, in dem es leicht löslich war, nicht mehr aus und löste sich nur zur Hälfte in Benzol. Mit Petroläther daraus gefällt, zeigte die Probe einen Schmelzpunkt von 160° und gab mit meinem Bebirin vermischt eine Schmelzpunktsdepression auf 120° . Dies zeigt die Umwandelbarkeit des Bebirins. Ein zweites Präparat von Scholtz, das sein amorphes Bebirin (aus Methylalkohol in das krystallisierte umwandelbar) enthalten hatte, hat sich in dieser Zeit vollständig verändert: der größte Teil war in Benzol und auch in Chloroform unlöslich. Dieser Anteil hatte einen Schmelzpunkt von 285° bei raschem Erhitzen, dürfte also eine ähnliche Umwandlung erfahren haben, wie sie mein Bebirin beim längeren Liegen zum kleinen Teil zeigt (siehe später). Dafür spricht auch die Bestimmung der Hydroxylgruppen nach Zerewitinoff.

Nach diesem Verhalten des Bebirins ist wohl anzunehmen, daß die alten Autoren, die übereinstimmend die Unfähigkeit des Bebirins, aus irgendeinem Lösungsmittel zu krystallisieren, betonen, wahrscheinlich dieselbe Modifikation in Händen gehabt haben wie ich. Die Folgerung Scholtz',¹ daß Buxin, das Alkaloid von *Buxus sempervirens* L., von Bebirin verschieden sein müsse, da es aus Methylalkohol nicht in den krystallisierten Zustand übergeht, ist nach dem Gesagten noch bis auf weitere Untersuchungen als nicht bewiesen zu erachten.

β -Bebirin.

Ich lege meinem amorphen, schwach drehenden Alkaloid den Namen β -Bebirin bei zum Unterschied vom stark drehenden

¹ Arch. für Pharm., 236, 540 (1898).

α -Bebirin Scholtz', das in zwei Formen, einer amorphen und einer krystallisierten, auftritt. Das β -Bebirin, das einzige in Benzol leicht lösliche Alkaloid der Pareirawurzel, bildet mit 20% den Hauptbestandteil des Basengemisches. Es ist in allen organischen Lösungsmitteln außer Petroläther leicht löslich, in Wasser unlöslich. Aus der sauren Lösung wird es durch Soda vollständig gefällt. Sein Schmelzpunkt ist, da es vollständig amorph ist, sehr unscharf. Er liegt bei zirka 142 bis 150°. Sein Drehvermögen beträgt in einer absolut alkoholischen 1·64prozentigen Lösung, wie schon gesagt, $[\alpha]_D^{21} = +28\cdot6$, in einer 1·7prozentigen Pyridinlösung dagegen $[\alpha]_D^{21} = -24\cdot7$. Die Ursache dieser Umkehrung des Drehvermögens ist wahrscheinlich darin zu suchen, daß Bebirin als Phenol mit Pyridin in der Lösung ein Salz gibt. Das β -Bebirin gibt keine charakteristischen Farbenreaktionen.

Alkaloid B.

Das zweite Alkaloid, das einstweilen als Base *B* bezeichnet werde, wurde neben dem dritten durch Auskochen des nach dem Extrahieren mit Benzol zurückbleibenden Basengemisches mit Alkohol als der in Alkohol löslichere Anteil in einem Ausmaße von 7% gewonnen. Es ist in Pyridin schon in der Kälte sowie in CHCl_3 leicht löslich, der Schmelzpunkt (unscharf unter Zersetzung) liegt bei raschem Erhitzen bei 220°. Die Base löst sich in KOH leicht auf; auch in siedendem Wasser geht sie beträchtlich in Lösung, aus der sauren Lösung wird sie von Soda nicht vollständig gefällt (in beiden Fällen tritt im Filtrat mit J_2 -JK-Lösung reichliche Fällung ein). Die Analysen ergaben die Formel $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$. Die Base *B* enthält eine Methoxyl- und eine Methylimidgruppe. Die Bestimmung der Anzahl der Hydroxyle nach Zerewitinoff machte das Vorhandensein von zwei Hydroxylgruppen wahrscheinlich. Die Base dreht den polarisierten Lichtstrahl nach rechts. Die 1·07prozentige Lösung in Pyridin ergab eine Drehung von $[\alpha]_D = +56\cdot7$ (allerdings war die Lösung sehr dunkel und mußte mit Auerlicht gearbeitet werden).

Bei der Kalischmelze wurde Protocatechusäure als Spaltprodukt erhalten.

Isobebirin.

Das dritte Alkaloid, das in einem Ausmaße von 3% erhalten wurde, ist in reinem Zustande in Alkohol wie in den meisten organischen Lösungsmitteln sehr schwer, in heißem CHCl_3 sowie in kaltem Pyridin ziemlich leicht löslich. Es krystallisiert aus einer mit Methylalkohol versetzten Pyridinlösung beim Eindampfen in rhombischen Nadeln und schmilzt bei raschem Erhitzen bei 290° unter Zersetzung. Die Base zeigt Phenolcharakter, da sie in KOH leicht löslich ist, und enthält so wie die anderen beiden Alkaloide eine Methoxyl- und eine Methylimidgruppe. Die Bestimmung nach Zerewitinoff gab Werte, die annähernd auf zwei Hydroxyle stimmen, die Untersuchung des optischen Drehvermögens ergab optische Inaktivität, allerdings in einer dunkel gefärbten Lösung mit Hilfe der Auerflamme, so daß das Resultat nicht sehr verläßlich ist. Mit Eisenchlorid gibt die wässerige neutrale Lösung des Chlorids eine nach einiger Zeit auftretende, lang andauernde trübolivengrüne Färbung.

Diese Eisenchloridfärbung, die vielleicht auf das Vorhandensein einer freien Brenzcatechingruppe hinweist, hat die Base mit dem Alkaloid gemeinsam, das ich aus dem Bebirinum sulfuricum crystallisatum von Merck dargestellt habe. Dieses zeigt in einer 1·73prozentigen Pyridinlösung das Drehvermögen $[\alpha]_D^{22} = -47\cdot7$. Ich halte beide für stereoisomer, und zwar das inaktive Alkaloid für das Racemprodukt (falls die Bestimmung des Drehvermögens der inaktiven Substanz verläßlich ist), das sich beim weiteren Eindampfen des Sulfatauszuges aus der aktiven Base durch Selbstracemisierung gebildet hat.¹

¹ Die Verbrennungswerte der inaktiven Base gaben zwar um 0·7% kleinere Werte für Kohlenstoff als das aktive Alkaloid, so daß ich früher (siehe Anzeiger d. kais. Akad. d. Wiss. in Wien, Nr. IX) die Formel $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ berechnete, die ich auch zuerst durch eine Analyse der noch nicht genügend gereinigten aktiven Base bestätigt fand. Die Substanz hinterließ aber jedesmal nach der Verbrennung einen Rückstand, der jedenfalls von der Na_2CO_3 -Fällung herrührte. Die inaktive Base wurde nämlich nie durch Auskrystallisieren, sondern durch Eindampfen der Pyridinlösung gewonnen. Der Rückstand wurde einmal gewogen und betrug 0·0020 g. Wird er als Na_2CO_3 in Rechnung gezogen, so kommt man zu denselben Werten wie bei der aktiven Base (siehe experim. Teil).

Das *Bebirinum sulfuricum crystallisatum* wird nämlich nach Angaben, die ich von der Firma Merck erhielt, dadurch gewonnen, daß diese Krystalle beim Einengen des schwefelsauren Auszuges der *Pareirawurzel* zuerst anschießen, während in der Mutterlauge das *Bebirinum sulfuricum amorphum* bleibt. Da kein Bedarf nach dem krystallisierten Produkt vorhanden ist, wird im allgemeinen ohne Rücksicht auf dieses alles auf das amorphe *Bebirinum sulfuricum* verarbeitet. So würde sich das Vorfinden desselben Alkaloids in beiden Präparaten erklären. Aus dem krystallinischen Sulfat erhielt ich das Alkaloid, indem ich die wässrige Lösung mit einem kleinen Überschuß von Soda-lösung versetzte und den ausfallenden, fein verteilten rötlich-weißen Niederschlag mit CHCl_3 ausschüttelte. Aus 5 g Sulfat wurden 2 g reine Base gewonnen. Der Schmelzpunkt derselben liegt bei 295° bei raschem Erhitzen, die wohlausgebildeten rhombischen Krystalle zeigen Löslichkeitsverhältnisse, die denen der inaktiven Base gleichen. Die Analysen führen zur Formel $\text{G}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, die gleich der der inaktiven Base aufzulösen ist in $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}(\text{NCH}_3)(\text{OH})_2(\text{OCH}_3)$. Das Alkaloid scheint also isomer mit *Bebirin* zu sein und ich bezeichne es daher einstweilen als *Isobebirin*.

Der Rest des Basengemenges, wie er aus dem amorphen *Bebirinum sulfuricum* zurückbleibt, zeigt die bereits von Scholtz angeführten unangenehmen Eigenschaften. Ich habe ihn bis jetzt noch nicht näher untersucht.

Untersuchungen über das β -Bebirin.

Die Untersuchungen, die über die Konstitution des Hauptalkaloids, des β -Bebirins, angestellt wurden, klärten die Funktion der vier Sauerstoffe im Molekül desselben auf. Das *Bebirin* enthält, wie schon gesagt, ein phenolisches Hydroxyl, wie die Löslichkeit in Alkali und die Bestimmung nach *Zerewitinoff* zeigt. Die Acetylierung, die nach Scholtz durch kurzes Erhitzen mit Essigsäureanhydrid auf 60° vorgenommen wurde, führte zu einem Monoacetylderivat. Die Benzoylierung nach Scholtz durch Schmelzen mit Benzoësäureanhydrid greift aber tiefer in den Bau des Alkaloids ein, indem das Verhalten gegen Alkali und verdünnte Säure, in welcher das Reaktionsprodukt unlöslich

ist, sowie die Analysen ergaben, daß nicht nur das phenolische Hydroxyl, sondern auch unter Aufspaltung des N-haltigen Ringes der Stickstoff benzyliert wurde.¹ Außerdem tritt noch eine dritte verseifbare Benzoylgruppe ein, jedenfalls unter Öffnung einer der oxydartigen Sauerstoffbindungen, deren Vorhandensein später besprochen wird.

Eine Carbonylgruppe konnte durch Einwirkung von Phenylhydrazin auf das Bebirin in essigsaurer Lösung nicht nachgewiesen werden, da das bei längerer Einwirkung entstehende Reaktionsprodukt sich aus 1 Molekül Phenylhydrazin und 2 Molen Bebirin bildete, wie die Stickstoffbestimmung zeigte.² Es ist also ein komplizierter Reaktionsverlauf anzunehmen.

Die Versuche, das Bebirin zu methylieren, brachte die Aufklärung über die Natur der beiden restlichen O-Atome. Mit Nitrosomethylharnstoff³ konnte das Methylbebirin erhalten werden. Allerdings traten auch hier Nebenreaktionen auf, die die Ausbeute auf 60% herabsetzten.

Ganz anders ist der Reaktionsverlauf bei der Behandlung des Bebirins mit Dimethylsulfat. Wenn man die Base mit 3 Molen Dimethylsulfat und 6 Molen wässriger KOH am Wasserbad erwärmt bis zum Verschwinden des Öls, so enthält die Lösung ein quartäres Sulfat und es konnte nach dem Ansäuern die Base mit Na_2CO_3 nicht gefällt werden. Durch konzentrierte JK-Lösung wurde daher das Jodid gefällt, welches in KOH leicht löslich ist. Wie auch die kombinierte Methoxyl- und Methylimidbestimmung zeigte, ist also bloß Methylierung des Stickstoffs, nicht aber des Hydroxyls eingetreten. Ähnliche Beobachtungen

¹ Vgl. Pschorr, Ber. Deutsch. chem. G., 35, 4384 (1902), bezüglich des Amorphins, und Gadamer, Arch. f. Pharm., 249, 602 (1911), bezüglich des Bulbocapnins.

² 0·2400 g Substanz gaben bei $b = 737\cdot5$ mm und $t = 20^\circ 14\cdot40$ cm³ N, entsprechend 6·69% N.

0·2642 g Substanz gaben bei $b = 756\cdot0$ mm und $t = 19^\circ 14\cdot50$ cm³ N, entsprechend 6·30% N.

Ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ 3·97% N, für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3\cdot\text{N}_2\text{HC}_6\text{H}_5 = \text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ 9·48% N.

³ Fr. P. 374378; vgl. Hans Meyer, Analyse und Konstitutionsermittlung organischer Verbindungen, 478.

bezüglich des α -Bebirins und des Chondodrins machte auch Scholtz (l. c.).

Auf andere und sehr interessante Weise verläuft die Einwirkung des Dimethylsulfats, wenn man genau die Arbeitsweise von Pschorr¹ einhält, also bei langsamer Einwirkung von 5 Molen Dimethylsulfat und 4·3 Molen Alkali in wässriger Lösung bei 0°. Das Reaktionsprodukt, das als Jodid mit konzentrierter JK-Lösung gefällt wurde, zeigte keine Löslichkeit in Alkali mehr, so daß also Methylierung des phenolischen Hydroxyls eingetreten war. Das Salz ist quartärer Natur, denn aus der wässrigen Lösung wird die Base mit Na_2CO_3 oder NaOH nicht gefällt und läßt sich auch nicht durch CHCl_3 aus der alkalischen Lösung ausschütteln. Trotzdem ist keine Methylierung am Stickstoff eingetreten, wie die Methylimidbestimmung zeigte, so daß die quartäre Bindung des Stickstoffs nur durch Umlagerung im Molekül entstanden sein kann.

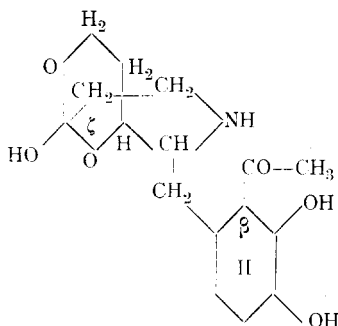
Die Reaktion verläuft also beim Arbeiten in der Hitze unter Methylierung des Stickstoffs allein, bei der langsamen Einwirkung bei 0° unter Methylierung des Sauerstoffs allein, wobei trotzdem der Stickstoff quartäre Funktion annimmt.

Die Verbrennung dieses Jodids nun, das bei 130° getrocknet wurde, um Krystallwasser auszuschließen, ergab das Eintreten von $2\text{H}_2\text{O}$ in das Molekül, was nur so zu erklären ist, daß die beiden restlichen O-Atome oxydartig gebunden waren, welche Bindung unter diesen Versuchsbedingungen unter Aufnahme von $2\text{H}_2\text{O}$ gespalten wurde. Die Bestimmung nach Zerewitinoff ergab als Bestätigung die Anwesenheit von vier Hydroxylen im Molekül.

Ein ähnlicher Übergang vom tertiären Bebirin in eine quartäre Verbindung wird im experimentellen Teil beim Verhalten des inaktiven Umwandlungsproduktes des Bebirins beschrieben werden.

Da diese Arbeit von der Voraussetzung der genetischen Zusammengehörigkeit auch dieser Alkaloide mit der hypothetischen Stammsubstanz von der Konstitution

¹ Ber. Deutsch. chem. G., 44, 2633 (1911).

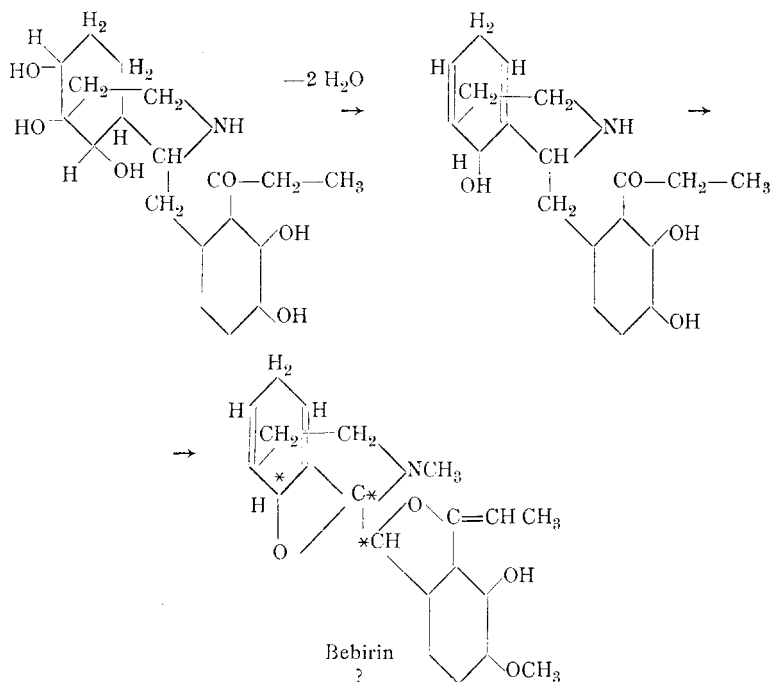


ausgehend in Angriff genommen wurde, ist es vielleicht gestattet, auch auf Grund dieser noch dürftigen Resultate ein Bild von der Konstitution des Bebirins zu geben, das natürlich nur ein annäherndes sein kann und mit allem Vorbehalt gegeben wird.

Da dem Gerüst des Bebirinmoleküls die C-Anzahl 19 zukommt, ist die Seitenkette der Stammsubstanz in β , die in den verschiedensten Stadien des Abbaus beobachtet wird, noch um eine CH_2 -Gruppe reicher anzunehmen.¹ Die beiden Hydroxyle des Kernes II, die bis jetzt in allen Alkaloiden dieser Gruppe beobachtet wurden, sind jedenfalls auch im Bebirin vorhanden. Eine davon ist in diesen methyliert. Im Isobebirin, das die grüne Farbenreaktion mit FeCl_3 zeigt und das zwei Hydroxylgruppen aufweist, sind vielleicht beide frei. Ein Beweis des Vorhandenseins dieser beiden OH-Gruppen ist auch die Bildung von Protocatechusäure bei der Kalischmelze, die allerdings am Alkaloid *B* beobachtet wurde, aber bei der Ähnlichkeit im Bau der Basen, die sich in derselben Pflanze bilden, wohl ohne weiteres auch auf das Bebirin zu übertragen ist. Von den drei Sauerstoffen des hydrierten Kernes I der Stammsubstanz ist im Bebirin wahrscheinlich nur einer vorhanden, da α -Bebirin bei der Zinkstaubdestillation *o*-Kresol liefert, wie Scholtz nachgewiesen hat; so ist also auch der zweite der beiden dieser Gruppe von Alkaloiden charakteristischen Benzolkerne nachgewiesen, und zwar mit dem Sauerstoff in der Stellung ζ , wie er sich auch im

¹ Auch im Molekül des Corycavins $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ (zwei Oxymethylen-, eine Methylimidgruppe) dürfte in ähnlicher Weise eine längere Seitenkette anzunehmen sein. Gäbel, Arch. für Pharm., 248, 214 (1910).

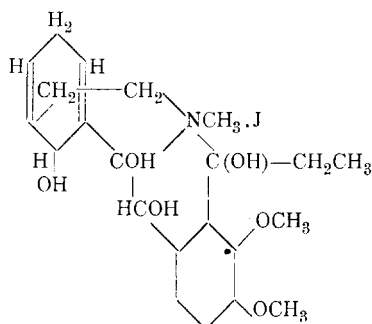
Narkotin findet. Dieser Sauerstoff ist oxydartig gebunden und zwar, wie aus der leichten Aufspaltbarkeit des Sauerstoffringes unter H_2O -Aufnahme wohl folgt, nicht in einem fünf- oder sechsgliedrigen Ring. Der vierte ebenfalls oxydartig gebundene Sauerstoff wird wohl von der Seitenkette in β geliefert, so daß wir uns folgende Vorstellung von der Bildung des Bebirins aus der Stammsubstanz machen können:



Ob die labile Gruppierung des $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ -Komplexes wie im Morphin auch hier erhalten ist oder ob der Übergang zum Isochinolinring wie in den übrigen Alkaloiden dieser Gruppe bereits eingetreten ist, ist natürlich unentschieden. Die leichte Abspaltbarkeit des ganzen Komplexes bei der Zinkstaubdestillation spricht vielleicht für erstere Annahme. Ebenso ist die Lage der Methoxylgruppe sowie die zweite Haftstelle der beiden ätherartig gebundenen Sauerstoffe willkürlich angenommen.

Für diese Formulierung sprechen auch die Eigenschaften des Produktes, das bei der Methylierung nach Pschorr entsteht.

Es muß ihm bei Zugrundelegung der oben entwickelten Formel des Bebirins folgende Struktur zukommen:



Daß der Kern I hydroaromatisch ist, folgt daraus, daß der Körper in KOH unlöslich ist, also keine phenolischen Eigenschaften mehr besitzt, nachdem die eine in Bebirin ursprünglich vorhandene Phenolgruppe methyliert wurde. Durch die hydrolytische Aufspaltung bildeten sich also nur alkoholische Hydroxyle, die der Methylierung mit Dimethylsulfat nicht zugänglich sind. Die Entstehung der quartären Bindungsweise des Stickstoffs unter Erhaltung aller Hydroxyle, also ohne H₂O-Abspaltung, kann auch nur auf diese Weise erklärt werden: Es tritt zuerst Ringschließung unter Anlagerung des Stickstoffs an die doppelte Bindung der Seitenkette (unter dem Einfluß der Methylschwefelsäure?) ein, worauf dann die Sauerstoffbrücke unter Aufnahme von H₂O sich löst. Diese Beteiligung des Stickstoffs an der Bildung zweier Ringsysteme findet ihre Analogie im Molekül des Berberins und des Corydalins.

In der aufgestellten Formel sind drei asymmetrische C-Atome vorhanden, wodurch das Auftreten mehrerer Stereoisomeren des Bebirins erklärt ist.

Experimenteller Teil.

Darstellung der Alkaloide.

200 g Bebirinum sulfuricum amorphum von Merck wurden in H₂O gelöst, in welchem sie leicht unter Bildung einer dunkelbraun gefärbten Flüssigkeit in Lösung gehen. Auf Zusatz von

etwas mehr als der berechneten Menge Na_2CO_3 -Lösung fiel ein voluminöser, graubraun gefärbter Niederschlag sofort aus, der abgesaugt und durch Aufstreichen auf Tonteller bei Zimmertemperatur getrocknet (*A*) wurde. Ausbeute zirka 90 %.

4.3 g fielen als gelbe Flocken erst bei längerem Stehen der alkalischen Mutterlage aus. Daraus wurde mit Benzol 1 g β -Bebirin extrahiert; nach dem Ausziehen mit Alkohol blieben 1.1 g Isobebirin als weißes, fast reines Pulver zurück. Der Alkoholauszug enthielt ein Gemenge von Basen, als Hauptbestandteil wahrscheinlich das Alkaloid *B*.

Die noch dunkel gefärbte Mutterlauge enthielt noch reichlich Alkaloide, da mit J_2JK -Lösung ein beträchtlicher Niederschlag ausfiel. Doch konnte daraus keine einheitliche Base gewonnen werden.

Der Niederschlag *A* wurde 7 mal mit zirka 750 cm^3 Benzol ausgekocht bis zur Erschöpfung. So wurden 40 g β -Bebirin fast rein gewonnen. Der Rückstand wurde 4 mal mit 1 $\frac{1}{2}$ l Alkohol in der Siedehitze ausgezogen. Der erste Auszug ließ beim Erkalten keinen Niederschlag fallen; durch Versetzen mit H_2O im Überschuß nach stärkerem Einengen wurden 20 g gefällt, die nochmals in Alkohol gelöst und mit H_2O zur Ausscheidung in Form eines fein verteilten gelben Niederschlages gebracht wurden. Auf diese Weise erhielt ich 9.5 g vom Alkaloid *B*.

Der zweite Auszug gab beim Erkalten einen Niederschlag, der aus 3.9 noch bräunlich gefärbtem Isobebirin bestand. Mit Wasser wurden nach dem Einengen 5.5 g gefällt, die zur Hauptmenge aus Alkaloid *B* bestanden.

Der dritte alkoholische Extrakt endlich ergab beim Abkühlen 1.6 g weißes, fast reines Isobebirin, das in reinem Alkohol fast unlöslich war.

Durch Füllen mit Wasser wurde aus diesem und dem vierten Auszug nur mehr eine sehr kleine Fällung erhalten. Durch Eindampfen der verschiedenen wässrig-alkoholischen Mutterlaugen wurden bloß dunkle, stark verschmierte Rückstände gewonnen.

Aus dem nach dem Ausziehen mit Alkohol bleibenden Rückstand konnten keine einheitlichen Fraktionen mehr erzielt werden. Er löst sich beträchtlich in Wasser unter Bildung einer fast schwarz gefärbten Lösung, ist aber in verdünnten Säuren auch

nur mehr zum Teil löslich, was auf eine während der Trennung der Basen vor sich gehende nachträgliche Veränderung, wahrscheinlich Oxydation durch den Luftsauerstoff, schließen läßt.¹ Auch in Pyridin, sonst ein ausgezeichnetes Lösungsmittel für alle Alkaloide, bleibt er zum großen Teile ungelöst.

Bei einem früheren Versuche wurde, wie schon erwähnt, das Basengemenge mit Äther extrahiert. Dabei erhält man aber nicht reines β -Bebirin, sondern es wird auch ein im Benzol unlöslicher Anteil ausgezogen (zirka 20%), der sich in Methylalkohol nur teilweise löst.

β -Bebirin.

Die Reinigung desselben wurde, wie bereits mitgeteilt durch wiederholtes Lösen im Benzol und fraktioniertes Füllen, mit Petroläther erreicht. Die Verbrennungen, an verschiedenen Fraktionen vorgenommen, ergaben stets übereinstimmende Werte. Auch die Salze sind amorph und können nur durch Eindampfen der neutralisierten Lösungen gewonnen werden als glasartiger Rückstand. Das Jodid, das durch Füllen mit konzentrierter JK-Lösung als weißer flockiger Niederschlag erhalten wurde, zeigt einen Zersetzungspunkt von 245° bei raschem Erhitzen.

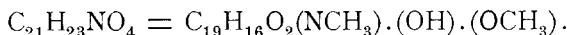
Das lufttrockene Bebirin gibt beim Erhitzen auf 100° eine Gewichtsabnahme, die ungefähr 1 Mol H₂O entspricht, so bei den ersten drei Analysen 7·19, 6·91, 5·10%, berechnet 5·10%.

I. 0·2602 g bei 100° getrocknete Substanz gaben 0·6808 g CO₂ und 0·1511 g H₂O; II. 0·2837 g Substanz gaben 0·7413 g CO₂ und 0·1643 g H₂O; III. 0·2801 g Substanz gaben 0·7353 g CO₂ und 0·1632 g H₂O; IV. 0·2054 g Substanz gaben 0·5369 g CO₂ und 0·1196 g H₂O; V. 0·5690 g Substanz gaben bei $b = 752 \text{ mm}$ und $t = 22^\circ 22' 50''$ N; VI. 0·3288 g Substanz gaben 0·2766 g JAg bei der Methoxyl- und 0·2006 g JAg bei der Methylimidbestimmung; VII. 0·2364 g Substanz gaben nach Zerewitinoff bei $b = 737 \text{ mm}$ und $t = 21^\circ 5'$ 18·0 cm³ CH₄.

Gef. $\frac{\text{O}}{\text{C}}$ I. 71·36, II. 71·26, III. 71·59, IV. 71·30.	Ber. 71·35.
$\frac{\text{O}}{\text{H}}$ I. 6·46, II. 6·44, IV. 6·47, IV. 6·47.	6·56.
$\frac{\text{O}}{\text{N}}$ V. 4·47.	3·97.
$\frac{\text{O}}{\text{CH}_3}$ an O VI. 5·38	} 9·29.
$\frac{\text{O}}{\text{CH}_3}$ an N VI. 3·91	
$\frac{\text{O}}{\text{OH}}$ VII 5·12.	4·82.

¹ Vgl. Scholtz, Archiv f. Pharm., 249, 409 (1911).

Die Analysen ergaben also die Formel



Das Molekulargewicht berechnet sich zu 353·21, die Bestimmung desselben nach der Siedepunkterhöhungsmethode mit CHCl_3 ($k = 36\cdot6$) ergab 361·3.

0·1798 g	Substanz,	30·10 g	Lösungsmittel,	$\Delta t = 0\cdot054$,	$M = 404\cdot9$
0·3872 g	»	»	»	0·120	» 395·1
0·5943 g	»	»	»	0·200	» 361·3

Optisches Verhalten des β -Bebirins: Die Lösung von 0·7591 g in Pyridin, deren Gewicht 44·710 g betrug ($p = 1\cdot70$, $d = 0\cdot999$), zeigte bei 21° im Dezimeterrohre eine Drehung von $-0\cdot42^\circ$. Hieraus berechnet sich $[\alpha]_D^{21} = -24\cdot7$ in Pyridin.

0·6020 g Bebirin, in absolutem Alkohol gelöst (Gewicht der Lösung 36·726 g, $p = 1\cdot64$, $d = 0\cdot810$) zeigten eine Drehung von $+0\cdot38^\circ$; also $[\alpha]_D^{21} = +28\cdot6$ in absolutem Alkohol.

Alkaloid B.

Die Base wurde durch öfteres Lösen in Alkohol und Fällen mit Wasser in reinem Zustand mit konstanten Verbrennungswerten erhalten. Sie bildet dann ein hellgelbes Pulver, das sich unter dem Polarisationsmikroskop als krystallinisches Aggregat von unregelmäßig begrenzten, doppelbrechenden, kugelförmig bis elliptischen Gebilden erweist.

I. 0·2698 g bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·6849 g CO_2 und 0·1459 g H_2O ; II. 0·2870 g Substanz gaben 0·7321 g CO_2 und 0·1608 g H_2O ; III. 0·2452 g Substanz gaben 0·6234 g CO_2 und 0·1305 g H_2O ; IV. 0·1836 g Substanz gaben 0·4667 g CO_2 und 0·0998 g H_2O ; V. 0·1665 g Substanz gaben 0·4231 g CO_2 und 0·0899 g H_2O ; VI. 0·4596 g Substanz gaben bei $b = 738$ mm und $t = 20^\circ$ 16·50 cm^3 N; VII. 0·3383 g Substanz gaben 0·2195 g JAg bei der Methoxyl- und 0·2070 g JAg bei der Methylimidbestimmung; VIII. 0·1108 g Substanz gaben nach Zerewitinoff bei $b = 752$ mm und $t = 21^\circ$ 12·6 cm^3 CH_4 .

Gef. $\frac{\text{O}}{\text{C}}$ I. 69·24, II. 69·57, III. 69·34, IV. 69·33, V. 69·30. Ber. 69·26.

$\frac{\text{O}}{\text{H}}$ I. 6·01, II. 6·46, III. 5·91, IV. 6·04, V. 6·00. 6·08.

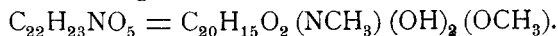
$\frac{\text{O}}{\text{N}}$ VI. 4·01. 3·68.

$\frac{\text{O}}{\text{CH}_3}$ an O VII. 4·14 } 8·05. 7·87.

$\frac{\text{O}}{\text{CH}_3}$ an N VII. 3·91 } 8·05. 7·87.

$\frac{\text{O}}{\text{OH}}$ VIII. 7·82. 8·92.

Die hieraus abgeleitete Formel ist



Optisches Verhalten des Alkaloids *B*: 0.5263 g, in Pyridin gelöst (Gewicht der dunklen Lösung 49.236 g, $p = 1.07$, $d = 0.997$), zeigten eine Drehung des polarisierten Lichtstrahls von $+0.605^\circ$, wobei Auerlicht als Lichtquelle benützt werden mußte, also $[\alpha]_D^{20} = +56.7$.

2.5 g Alkaloid *B* wurde mit 25 g befeuchtetem Ätzkali bei zirka 260° 20 Minuten lang im Silbertiegel geschmolzen, wobei starker Methylamingeruch auftrat. Die dunkle Schmelze wurde nach dem Abkühlen in verdünnter H_2SO_4 gelöst und ausgeäthert. Nach dem Verjagen des Äthers hinterblieb ein brauner verschmierter Rückstand, intensiv phenolisch riechend (vielleicht *o*-Kresol?). Nach einiger Zeit bildeten sich daneben schöne Krystalle aus. Mit wenig Wasser versetzt, ging alles in Lösung bis auf eine kleine Menge von Krystallen, die bei 196 bis 197° (unkorr.) unter Zersetzung schmolzen. Sie zeigten die charakteristische Farbenreaktion der Protocatechusäure mit FeCl_3 und verdünnter Na_2CO_3 -Lösung. Der Mischschmelzpunkt mit reiner Protocatechusäure gab keine Depression. Die braune Lösung zeigte auch intensive Trübgrünfärbung mit FeCl_3 und Rotbraunfärbung mit Na_2CO_3 -Lösung und enthielt wahrscheinlich Brenzcatechin, da alkalische Kupferlösung in der Siedehitze stark reduziert wurde.

Isobebirin.

Die Base wurde durch Auskochen mit Alkohol von den Beimengungen befreit und durch Eindampfen der mit Methylalkohol versetzten Pyridinlösung in dichten Krystalldrusen gewonnen. Herr Dozent Dr. Emil Dittler am I. mineralogischen Institut der Universität Wien hatte die Güte, ihr Verhalten unter dem Polarisationsmikroskop zu untersuchen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle bestens danke. Rhombische Krystalle, gewöhnlich nur von den drei Pinakoiden begrenzt. Gerade Auslöschung; optischer Charakter positiv; starke Dispersion $\rho < v$. Achsenwinkel scheint kleiner zu sein als beim aktiven Isobebirin; Zwillinge; positive Spärolithe bei raschem Krystallisieren. Farbe hellgelb.

I. 0.2328 g bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.6035 g CO_2 und 0.1325 g H_2O ; II. 3.1988 g Substanz gaben 0.5146 g CO_2 und 0.1158 g H_2O ; III. 0.2870 g Substanz gaben 0.2356 g JAg bei der Methoxyl- und

0·1880 g bei der Methylimidbestimmung; IV. 0·1512 g Substanz gaben bei $b = 752 \text{ mm}$ und $t = 21^\circ 17' 20''$ $\text{cm}^3 \text{CH}_4$.

Gef.: I. 70·70% C, 6·32% H, II. 70·60% C, 6·47% H, III. 9·43% CH_3 (5·25% an O und 4·18% an N), IV. 7·82% OH.

Bezüglich der Verbrennungen sei auf die Anmerkung p. 877 verwiesen. Die Wägung des Rückstandes (0·0020 g) wurde bei Verbrennung II vorgenommen, wodurch sich 71·32, beziehungsweise 71·16% C berechnen, je nachdem man annimmt, daß Na_2CO_3 oder Na-Salz des Alkaloids die Verunreinigung war.

Über das optische Verhalten der Base und ihr Verhältnis zum Alkaloid, das ich aus *Bebirinum sulfuricum crystallisatum* von Merck dargestellt habe, wurde bereits gesprochen.

Dieses Alkaloid wurde daraus dadurch rein gewonnen, daß die beim Versetzen der wässerigen Sulfatlösung mit NH_3 ausfallende Base mit CHCl_3 ausgeschüttelt wurde und der nach dem Vertreiben des CHCl_3 bleibende Rückstand nochmals mit CHCl_3 in der Hitze gelöst wurde, wobei ein Teil sich als schwerer löslich erwies. Die Lösung wurde mit der dreibis vierfachen Menge Petroläther versetzt, wodurch eine kleine Menge von gefärbter Substanz gefällt wird, und nach dem Filtrieren der langsamen Verdunstung überlassen. Dabei scheiden sich sehr schön ausgebildete, vollständig einheitliche Krystalle, die oft die Länge von 5 mm erreichen, ab, deren krystallographische Untersuchung ich der Liebesswürdigkeit des Herrn Dozenten Dr. Himmelbauer am II. mineralogischen Institut der Universität verdanke:

Rhombisch, Begrenzung gewöhnlich nur (100) (010) (001), Spaltbarkeit nach zwei Pinakoiden sicher (eine darunter sehr gut), gerade Auslöschung, parallel der besseren Spaltbarkeit γ . Optischer Charakter positiv, mit einem scheinbaren Achsenwinkel von etwa 60° . Deutliche Dispersion, $\rho > \nu$. Häufig Zwillinge. Farbe hellgelb. Bei raschem Krystallisieren positive Sphärolithe.

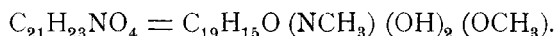
Diese Krystalle dürften Krystallchloroform enthalten; wenigstens ergab die Bestimmung der Gewichtsabnahme bei 100° an luftgetrockneten Krystallen bei Analyse IV, die einen Tag lang aus der Lösung herausgenommen waren, eine Größe, die zirka dem Gehalt an 1 CHCl_3 entspricht, nämlich 29·70% gegen 33·79% berechnet. Der Gehalt nimmt rasch ab. Beim vollständigen Eindunsten der abgegossenen Lösung bilden sich

isotrope Krusten von Oktaedern, die jedenfalls der krystall-chloroformfreien Substanz zugehören. Denn sie bilden sich auch aus den einheitlichen rhombischen Krystallen nach dem neuerlichen Auflösen derselben unter dieser Bedingung. Die rhombischen Krystalle lösen sich leicht in CHCl_3 , beim Trocknen bei 100° zerfallen sie und sind in CHCl_3 bedeutend schwerer löslich. Beim Erwärmen mit Alkohol oder Essigäther gehen sie anscheinend in eine amorphe Modifikation über, nämlich in weiße Flocken.

I. $0\cdot1538\text{ g}$ Substanz, bei 100° getrocknet (Gewichtsabnahme $0\cdot0206\text{ g}$), gaben $0\cdot4016\text{ g}$ CO_2 und $0\cdot0886\text{ g}$ H_2O ; II. $0\cdot1574\text{ g}$ Substanz ($-0\cdot0222\text{ g}$) gaben $0\cdot4114\text{ g}$ CO_2 und $0\cdot0928\text{ g}$ H_2O ; III. $0\cdot2111\text{ g}$ Substanz ($-0\cdot0116\text{ g}$) gaben $0\cdot5506\text{ g}$ CO_2 und $0\cdot1197\text{ g}$ H_2O ; IV. $0\cdot1633\text{ g}$ Substanz ($-0\cdot0485\text{ g}$) gaben $0\cdot4293\text{ g}$ CO_2 und $0\cdot0939\text{ g}$ H_2O ; V. $0\cdot2139\text{ g}$ Substanz ($-0\cdot0310\text{ g}$) gaben $0\cdot5599\text{ g}$ CO_2 und $0\cdot1257\text{ g}$ H_2O ; VI. $0\cdot3792\text{ g}$ Substanz ($-0\cdot0486\text{ g}$) gaben bei $b = 751\text{ mm}$ und $t = 21^\circ$ $15\cdot6\text{ cm}^3\text{ N}$; VII. $0\cdot2432\text{ g}$ Substanz gaben $0\cdot1671\text{ g}$ JAg bei der Methoxylbestimmung; VIII. $0\cdot1710\text{ g}$ Substanz gaben $0\cdot2141$ bei der Methoxyl- und Methylimidbestimmung; IX. $0\cdot1278\text{ g}$ Substanz gaben nach Zerewitinoff bei $b = 746\text{ mm}$ und $t = 17\cdot5^\circ$ $13\cdot30\text{ cm}^3\text{ CH}_4$.

Gef. $\frac{0}{10}$ C I. $71\cdot21$, II. $71\cdot29$, III. $71\cdot13$, IV. $71\cdot70$, V. $71\cdot46$.	Ber. $71\cdot35$.
$\frac{0}{10}$ H I. $6\cdot40$, II. $6\cdot55$, III. $6\cdot30$, IV. $6\cdot35$, V. $6\cdot54$.	$6\cdot56$.
$\frac{0}{10}$ N VI. $4\cdot66$.	$3\cdot97$.
$\frac{0}{10}$ CH_3 an O VII. $4\cdot39$.	$4\cdot26$.
$\frac{0}{10}$ CH_3 an O und N, VIII. $8\cdot01$.	$8\cdot51$.
$\frac{0}{10}$ OH IX. $7\cdot20$.	$9\cdot63$.

Die Formel des Isobebirins ist also



Optisches Verhalten: $0\cdot7330\text{ g}$ Substanz, in Pyridin gelöst (Gewicht der Lösung $42\cdot373\text{ g}$, $p = 1\cdot73$, $d = 0\cdot980$), drehten im Dezimeterrohr den polarisierten Lichtstrahl um $-0\cdot81^\circ$. Daraus berechnet sich $[\alpha]_D = -47\cdot7$ bei 22° .

Um die Anwesenheit von zwei phenolischen OH-Gruppen im Isobebirin zu beweisen, wurde versucht, mit Nitrosomethylharnstoff¹ (6 Mole) zu einem Dimethylisobebirin zu kommen. Tatsächlich gelang es, aus 1 g der Base nach dem Methylieren durch Extrahieren mit Benzol einen krystallisierten Körper vom

¹ Fr. P. 374378; vgl. Hans Meyer, Analyse und Konstitutionsvermittlung organischer Verbindungen, 478.

Schmelzpunkte 120 bis 122° in einer Ausbeute von 0·4 g zu gewinnen, der in KOH unlöslich ist und dessen Methylzahl annähernd auf ein Dimethylisobebirin stimmt.

0·2296 g Substanz gaben 0·2472 g JAg bei der Methoxyl- und 0·2605 g JAg bei der Methylimidbestimmung; gef. $6·87 + 7·25 \frac{0}{0} = 14·12 \frac{0}{0}$ CH₃, ber. für C₁₉H₁₅O (NCH₃) (OCH₃)₃ $11·75 + 3·92 \frac{0}{0} = 15·67 \frac{0}{0}$ CH₃. Die Methylimidzahl ist viel zu groß; es liegt also wahrscheinlich der Fall vor, daß Methyl vom O zum N wandert, beziehungsweise Betainbildung eintritt (vielleicht ist auch zum Teil Verharzung eingetreten, so daß der Rest des Methoxyls erst bei der Methylimidbestimmung angegriffen wurde). Die in diesem Fall nötige Wiederholung der trockenen Destillation konnte infolge Springens des Kölbchens leider nicht gemacht werden, um das Methyl vollständig zu erhalten.

α-Bebirin von Scholtz.

I. 0·1909 g Substanz gaben 0·4987 g CO₂ und 0·1084 g H₂O; II. 0·1175 g Substanz gaben 0·3072 g CO₂ und 0·0683 g H₂O; III. 11·26 mg Substanz gaben 29·58 mg CO₂ und 6·40 mg H₂O; IV. 10·87 mg Substanz gaben 28·54 mg CO₂ und 6·14 mg H₂O.¹

Das krystallisierte α-Bebirin liefert also dieselben Verbrennungswerte wie das β-Bebirin.

Gef.: I. 71·25 $\frac{0}{0}$ C, 6·31 $\frac{0}{0}$ H; II. 71·30 $\frac{0}{0}$ C, 6·46 $\frac{0}{0}$ H; III. 71·64 $\frac{0}{0}$ C, 6·36 $\frac{0}{0}$ H; IV. 71·61 $\frac{0}{0}$ C, 6·32 $\frac{0}{0}$ H. Ber. für C₂₁H₂₃NO₄ 71·35 $\frac{0}{0}$ C, 6·56 $\frac{0}{0}$ H; ber. für C₁₈H₂₁NO₃ (Scholtz) 72·24 $\frac{0}{0}$ C, 7·02 $\frac{0}{0}$ H.

Das amorphe Präparat von Scholtz hatte sich, wie bereits gesagt, vollständig umgewandelt. Die Bestimmung der OH-Gruppe nach Zerewitinoff an dem in CHCl₃ unlöslichen Anteil zeigte, daß auch hier ähnlich wie bei der analogen Umwandlung des β-Bebirins Bildung von neuen Hydroxylgruppen eingetreten ist unter Auflösung der oxydartigen Bindung. Der Schmelzpunkt dieser Fraktion lag bei 285 bis 290° unter Zersetzung bei raschem Erhitzen.

0·1207 g Substanz gaben bei $b = 747$ mm und $t = 23^\circ$ $11·80$ cm³ CH₄. Gef. 6·63 $\frac{0}{0}$ OH. Ber. für C₂₁H₂₃NO₄·1 OH 4·82 $\frac{0}{0}$, 2 OH 9·17 $\frac{0}{0}$.

¹ Die dritte und vierte Verbrennung, die mikroanalytisch ausgeführt wurden, verdanke ich der Güte des Herrn Dr. Edelbacher am medizinisch-chemischen Institut der Universität Innsbruck, dem ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank ausspreche.

Acetylbebirin.

1 g β -Bebirin wurde in zirka 3 cm^3 Essigsäureanhydrid 20 Minuten auf 60° erwärmt, die dunkelrote Lösung in H_2O gegossen, in welchem allmählich alles in Lösung ging. Mit Sodalösung wurden dann 0.9 g flockig gefällt. Das Acetylprodukt ist in C_6H_6 noch leichter löslich als β -Bebirin selbst, amorph, Schmelzpunkt unscharf, 120 bis 142°. Es löst sich in verdünnten Säuren sehr leicht, in Alkali dagegen nicht. Es wurde durch fraktioniertes Füllen mit Petroläther aus der Benzollösung gereinigt.

I. 0.1949 g bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.4988 g CO_2 und 0.1071 g H_2O ; II. 0.4621 g Substanz wurden in methylalkoholischer Lösung mit 45.5 $\text{n}/_{10}$ KOH durch zweistündiges Kochen verseift. Die Lösung wurde mit H_2O stark verdünnt und mit 31.6 $\text{cm}^3 \text{ n}/_{10} \text{H}_2\text{SO}_4$ zurücktitriert, wobei sich die verseifte Base flockig ausschied. Verbrauch an KOH 13.60 $\text{cm}^3 = 0.0759 \text{ g KOH}$ (1 $\text{cm}^3 \text{ KOH} = 0.991 \text{ cm}^3 \text{H}_2\text{SO}_4 = 0.00558 \text{ g KOH}$).¹

Gef.: I. 69.80% C, 6.11% H; II. 12.59% COCH_3 . Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2 \cdot (\text{NCH}_3)(\text{OCH}_3)(\text{OCOCH}_3) = \text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ 69.83% C, 6.38% H, 10.88% COCH_3 .

Aber auch dann, wenn man dieselben milden Versuchsbedingungen einhält, tritt oft weiter gehende Acetylierung ein, jedenfalls unter Öffnung der oxydartigen O-Bindung. So erhielt ich einmal einen amorphen Körper vom Schmelzpunkte 140 bis 165°, da zwei verseifbare und, wie die Verbrennungsdaten ergeben, eine unverseifbare Acetylgruppe, die wahrscheinlich in den Kern getreten war, enthielt. In verdünnter HCl war er leicht löslich.

I. 0.1662 g bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.4103 g CO_2 und 0.0868 g H_2O ; II. 0.4791 g Substanz wurden mit 15 cm^3 Methylalkohol und 10.84 $\text{cm}^3 \text{ n. NaOH}$ durch dreistündiges Kochen verseift. Die mit H_2O verdünnte Lösung wurde mit 88.66 $\text{cm}^3 \text{ n}/_{10} \text{H}_2\text{SO}_4$ zurücktitriert (Ausfallen der Base). Verbrauch an NaOH 1.89 $\text{cm}^3 = 0.07371 \text{ g NaOH}$ (1 $\text{cm}^3 \text{ NaOH} = 9.905 \text{ cm}^3 \text{H}_2\text{SO}_4 = 0.0390 \text{ g NaOH}$).

Gef.: I. 67.33% C, 5.80% H; 16.54% COCH_3 . Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{14} \cdot \text{O}(\text{NCH}_3)\text{COCH}_3(\text{OCOCH}_3)_2(\text{OCH}_3) = \text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_7$ 67.24% C, 6.32% H, 17.96% OOCH_3 .

Das verseifte Produkt (Schmelzpunkt 165 bis 195°) wies bei der Bestimmung nach Zerewitinoff tatsächlich einen erhöhten Gehalt an OH auf.

¹ Vgl. Vongerichte, A., 294, 215, Best. d. Benzoylmorphins.

0·1176 g Substanz gaben bei $b = 752 \text{ mm}$ und $t = 21^\circ$ $17\cdot2 \text{ cm}^3 \text{ CH}_4$, entsprechend $10\cdot05 \text{ } \frac{0}{10} \text{ OH}$ (Bebirin ber. $4\cdot82 \text{ } \frac{0}{10} \text{ OH}$).

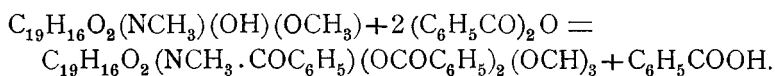
Benzoylierung des Bebirins.

1 g β -Bebirin wurde mit 3 Molen Benzoesäureanhydrid 20 Minuten lang bei 100° geschmolzen. Die Schmelze wurde mit alkalischem und dann saurem Wasser bei gelinder Temperatur ausgezogen, wobei nur sehr wenig in Lösung ging. Die harzige Masse, die zurückblieb, wurde durch Lösen in Pyridin und Fällen mit Wasser gereinigt. Sie stellte dann ein rötlichweißes Pulver dar, das bei 144 bis 147° schmolz und weder in KOH noch verdünnten Säuren, von organischen Lösungsmitteln nur in Pyridin leicht löslich war.

I. $0\cdot1815 \text{ g}$ bei 100° getrockneter Substanz gaben $0\cdot4877 \text{ g CO}_2$ und $0\cdot0931 \text{ g H}_2\text{O}$; $0\cdot1874 \text{ g}$ Substanz gaben $0\cdot5042 \text{ g CO}_2$ und $0\cdot0939 \text{ g H}_2\text{O}$; III. $0\cdot3059 \text{ g}$ Substanz wurden mit Methylalkohol und $7\cdot72 \text{ cm}^3 \text{ n. NaOH}$ durch dreistündiges Kochen verseift. Die verdünnte Lösung wurde mit $66\cdot35 \text{ cm}^3 \text{ } \frac{n}{10} \text{ H}_2\text{SO}_4$ zurücktitriert (Ausfallen der Base). Verbrauch an NaOH $0\cdot97 \text{ cm}^3 = 0\cdot03783 \text{ g NaOH}$ ($1 \text{ cm}^3 \text{ NaOH} = 9\cdot83 \text{ cm}^3 \text{ H}_2\text{SO} = 0\cdot0390 \text{ g NaOH}$).

Gef.: I. $73\cdot29 \text{ } \frac{0}{10} \text{ C}$, $5\cdot70 \text{ } \frac{0}{10} \text{ H}$; II. $73\cdot37 \text{ } \frac{0}{10} \text{ C}$, $5\cdot57 \text{ } \frac{0}{10} \text{ H}$; III. $32\cdot46 \text{ } \frac{0}{10} \text{ COC}_6\text{H}_5$. Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2(\text{NCH}_3\cdot\text{COC}_6\text{H}_5)(\text{OCOC}_6\text{H}_5)_2(\text{OCH}_3) = \text{C}_{42}\text{H}_{37}\text{NO}_8$ $73\cdot77 \text{ } \frac{0}{10} \text{ C}$, $5\cdot46 \text{ } \frac{0}{10} \text{ H}$, $30\cdot75 \text{ } \frac{0}{10} \text{ COC}_6\text{H}_5$.

Die Einwirkung von Benzoesäureanhydrid auf das β -Bebirin ist also nach der Gleichung vor sich gegangen:



Das verseifte Produkt schmolz bei 165 bis 172° und enthielt nach Zerewitinoff zwei Hydroxylgruppen:

$0\cdot0919 \text{ g}$ bei 100° getrockneter Substanz gaben bei $b = 744 \text{ mm}$ und $t = 22^\circ$ $9\cdot50 \text{ cm}^3 \text{ CH}_4$.

Gef. $7\cdot03 \text{ } \frac{0}{10} \text{ OH}$; ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2(\text{NCH}_3\cdot\text{COC}_6\text{H}_5)(\text{OH})_2(\text{OCH}_3) = \text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ $7\cdot15 \text{ } \frac{0}{10} \text{ OH}$.

β -Methylbebirin.

5 g Bebirin wurden in 45 cm^3 Alkohol gelöst und nach Zusatz von $1\cdot8 \text{ g NaOH}$ in wenig Wasser wurden bei 0° 5 g

Nitrosomethylharnstoff (zirka 3 Mole) eingetragen. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Alkohol verjagt und der Rückstand nach Zugabe von etwas NaOH mit C_6H_6 ausgezogen. Auf diese Weise wurden 3·2 g Methylbebirin erhalten. Der Rest des Reaktionsproduktes war zwar auch methyliert, da er in KOH unlöslich war, hat aber eine ähnliche Umlagerung in ein schwerer lösliches Derivat erfahren, jedenfalls unter Aufspaltung der oxydartigen Bindungen, wie sie beim Bebirin so häufig beobachtet werden.

Das Methylbebirin ist in Benzol leichter löslich als das β -Bebirin und krystallisiert beim Verdunsten desselben in schönen Nadeln: »Schwach lichtbrechende Aggregate von Nadeln. Gerade Auslöschung. γ' in der Längsrichtung; zwillingslamelliert; stark doppelbrechend; optischer Charakter positiv; tetragonal oder hexagonal« (Dittler). Schmelzpunkt 81 bis 83°.

0·1955 g Substanz gaben 0·2741 g JAg bei der Methoxyl- und 0·1330 g JAg bei der Methylimidbestimmung.

Gef. 8·95% CH_3 an O und 4·34% CH_3 an N; ber. für $C_{19}H_{16}O_2(NCH_3)$. $(OCH_3)_2 = C_{22}H_{25}NO_4$ 8·18% CH_3 an O und 4·09% CH_3 an N.

Bei Anwendung von $1\frac{1}{2}$ Molen Nitrosomethylharnstoff war anscheinend nicht vollständige Methylierung eingetreten, da der in C_6H_6 lösliche Anteil 7·46% CH_3 an O und 3·88% CH_3 an N ergab.

Methylierung mit Dimethylsulfat.

A. Die Analyse des bei der Methylierung in der Hitze erhaltenen Jodids ergab die Anwesenheit eines Methyls an O und zweier Methyle an N:

0·2312 g bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·0976 g JAg bei der Methoxyl- und $0·1840 + 0·0385 = 0·2225$ g JAg bei der Methylimidbestimmung.

Gef. 2·70% CH_3 an O und 6·15% CH_3 an N; ber. für $C_{19}H_{16}O_2(N(CH_3)_2)J$. $(OH)(OCH_3) = C_{22}H_{26}NO_4J$ 3·03% CH_3 an O und 6·07% CH_3 an N.

Ob auch hier Aufspaltung der Oxydbindungen und Anlagerung von H_2O eingetreten ist, ließe sich nur durch eine Verbrennung entscheiden, die aber bei diesem weit zurückliegenden Versuch nicht gemacht wurde.

B. Die Methylierung des β -Bebirins nach Pschorr¹ wurde mit 3 g β -Bebirin vorgenommen, wobei die Mengenverhältnisse genau wie bei der Methylierung des Morphins eingehalten wurden. Das durch Fällern mit konzentrierter JK-Lösung erhaltene Jodid wurde nach dem Umkrystallisieren aus Wasser, in dem es ziemlich schwer löslich ist, analysiert. Sein Schmelzpunkt liegt bei raschem Erhitzen bei 244° unter Zersetzung.

I. 0.2121 g Substanz (bei 100° getrocknet) gaben 0.3892 g CO₂ und 0.1021 g H₂O; II. 0.2371 g Substanz (bei 130° getrocknet) gaben 0.4324 g CO₂ und 0.1158 g H₂O; III. 0.2795 g Substanz (bei 100° getrocknet) gaben 0.2674 g JAg bei der Methoxyl- und 0.1080 g JAg bei der Methylimidbestimmung (Wiederholung derselben negativ); IV. 0.0605 g Substanz (bei 130° getrocknet) gaben nach Zerevitinoff bei $b = 737$ mm und $t = 22^\circ$ 10.80 cm³ CH₄.

Gef.: I. 50.05% C, 5.35% H; II. 49.74% C, 5.43% H; III. 6.10% CH₃ an O und 2.57% CH₃ an N; IV. 11.98% OH (3.74 Hydroxylzahl statt 4). Ber. für C₁₉H₁₇(NCH₃.J)(OH)₄(OCH₃)₂ = C₂₂H₃₀NO₆J 49.72% C, 5.69% H, 5.65% CH₃ an O, 2.82% CH₃ an N, 12.81% OH.

1 g des Jodids wurde 20 Minuten lang am Wasserbad mit konzentrierter H₂SO₄ erwärmt. Nach Verdünnen mit Wasser und Filtrieren des ausgeschiedenen Jods und verkohlter Teile wurde mit konzentrierter JK-Lösung ein Jodid gefällt, das sich, wie die Verbrennung zeigt, aus dem Ausgangskörper durch Verlust von 1 Mol H₂O gebildet hat:

0.1954 g Substanz (bei 100° getrocknet) gaben 0.3709 g CO₂ und 0.0967 g H₂O.

Gef. 51.77% C, 5.50% H; ber. für C₂₂H₂₈NO₅J 51.45% C, 5.50% H.

Das inaktive Umwandlungsprodukt des β -Bebirins.

Als eine größere Menge von β -Bebirin zur Reinigung nochmals in Benzol gelöst werden sollte und zu diesem Zwecke am Rückflußkühler längere Zeit damit gekocht wurde, zeigte es sich, daß fast nichts in Lösung gegangen war. Nach dem Abdestillieren des Benzols blieb nur ein kleiner Rückstand. Das so veränderte Alkaloid erwies sich als in Alkohol ziemlich (wenn auch bedeutend schwerer als β -Bebirin), in Pyridin sehr leicht löslich. Als das optische Drehvermögen der neuen

¹ Ber. Deutsch. chem. Ges., 44, 2633 (1911).

Substanz in Pyridinlösung bestimmt wurde, erwies sie sich als optisch inaktiv. Die Ursache dieser Veränderung lag jedenfalls an einer unbekannten Beimengung des verwendeten Benzols, die diese Verwandlung katalytisch beschleunigte. Denn der Rest des β -Bebirins löste sich in Benzol, das einer neuen Fällung entnommen wurde, leicht auf, war also unverändert. Oftmals noch versuchte ich diese Veränderung wieder zu erreichen, doch immer ohne Erfolg. Dieser inaktive Abkömmling des β -Bebirins zeigte außer seiner Schwerlöslichkeit noch andere abweichende Eigenschaften, die darauf hinwiesen, daß nicht etwa bloß die Racemform des β -Bebirins vorlag. Wenn er mit verdünnter Säure erwärmt wurde, um als Salz in Lösung gebracht zu werden, so war die Fällung mit Na_2CO_3 aus der Salzlösung im Gegensatz zum Bebirin nie eine vollständige. Mit J_2 -JK-Lösung wurde im Filtrat immer eine beträchtliche Fällung erreicht. Dies ließ vermuten, daß in saurer Lösung zum Teile ein Übergang in eine quartäre Verbindung stattfindet. Die späteren Beobachtungen bestätigten dies. In Eisessig war die inaktive Base unlöslich, während Bebirin darin leicht sich löst. Auf Zusatz von H_2O trat aber sofort Lösung ein.

Daß die inaktive Base noch tertiärer Natur war, ergab sich daraus, daß sie mit Methylalkohol und 3 Molen JCH_3 , im Bombenrohr $2\frac{1}{2}$ Stunden auf 100° erhitzt, ein Jodmethylat lieferte mit dem Zersetzungspunkt 245° bei raschem Erhitzen.¹

I. $0\cdot2198\text{ g}$ der ungereinigten, bei 100° getrockneten Substanz gaben nach Carius $0\cdot1165\text{ g}$ JAg; II. $0\cdot2413\text{ g}$ Substanz gaben $0\cdot1194\text{ g}$ JAg bei der Methoxyl- und $0\cdot2364\text{ g}$ JAg bei der Methylimidbestimmung.

Gef. $28\cdot65\%$ J, $3\cdot16\%$ CH_3 an O und $6\cdot25\%$ CH_3 an N.; ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7(\text{JCH}_3)_2 = \text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_7\text{J}_2$ (siehe später) $26\cdot11\%$ J, $3\cdot09\%$ CH_3 an O, $6\cdot18\%$ CH_3 an N.

Leider wurde die inaktive Base als solche nicht analysiert. Denn es wurden einige Zeit hindurch andere Arbeiten ausgeführt, die zur Folge hatten, daß die Luft des Zimmers oft mit feuchtem JH-Dampf erfüllt war. Als ich dann die Base wieder vornahm,

¹ In der wässerigen Lösung ließ sich das J nicht durch Füllen mit AgNO_3 nachweisen (erst durch Chlorwasser und Chloroform nachweisbar); ähnlich verhält sich das Cl im quartären Berberinchlorid.

war sie zum größten Teile in das quartäre Jodid übergegangen. (Sie war durch den JH-Dampf viel stärker angegriffen worden als das β -Bebirin, das unter den gleichen Umständen nur zum kleineren Teile in das Jodid übergeführt wurde, jedenfalls infolge ihres Überganges in die stärkere basische quartäre Form.) Das Produkt war jetzt in siedendem Wasser vollständig löslich. Beim Erkalten fiel ungefähr die Hälfte als gelbe Flocken aus, die, wie die Analysen zeigten, größtenteils Jodid vermengt mit freier Base waren.

I. 0·2280 g Substanz gaben 0·4552 g CO_2 und 0·1103 g H_2O ; II. 0·2129 g Substanz gaben 0·4305 g CO_2 und 0·0945 g H_2O ; III. 0·3067 g Substanz gaben nach Carius 0·1236 g JAg.

Gef.: I. 54·45% C, 5·37% H; II. 55·14% C, 4·93% H; III. 21·78% J.

Der in H_2O gelöst bleibende Anteil, also jedenfalls Salz, wurde mit konzentrierter JK-Lösung als Jodid gefällt, ein weißer, breiiger Niederschlag, der nach dem Umkrystallisieren aus Wasser als gelbliches, unter dem Polarisationsmikroskop undeutlich krystallinisches Pulver erhalten wurde. Das Jodid erweist sich als quartär, da aus der wässerigen Lösung die Base weder mit Na_2CO_3 oder NH_3 gefällt, noch aus der alkalischen Lösung mit CHCl_3 ausgeschüttelt werden kann. Schmelzpunkt 250° unter Zersetzung bei raschem Erhitzen. In KOH leicht löslich.

Wie die Verbrennungen des Jodids zeigen, muß die inaktive Modifikation des Bebirins durch Zusammentreten zweier Moleküle desselben unter Wasseraufnahme entstanden sein.

I. 0·2567 g bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·4827 g CO_2 und 0·1183 g H_2O ; II. 0·2874 g Substanz gaben 0·5441 g CO_2 und 0·1342 g H_2O ; III. 0·2413 g Substanz gaben nach Carius 0·1226 g JAg; IV. 0·0921 g Substanz gaben nach Zerewitinoff bei $b = 746$ und $t = 17^\circ$ $9\cdot20\text{ cm}^3\text{ CH}_4$.

Gef.: I. 51·29% C, 5·12% H; II. 51·64% C, 5·19% H; III. 27·45% J; IV. 7·05% OH. Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}(\text{NCH}_3\cdot\text{J})(\text{OH})_2(\text{OCH}_3)\cdot\text{O}\cdot\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}(\text{NCH}_3\cdot\text{J})\cdot(\text{OH})_2(\text{OCH}_3) = \text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_9\text{J}_2$ 51·42% C, 5·14% H, 25·90% J, 6·94% OH.

Ob die Aufnahme des Wassers unter Sprengung eines Sauerstoffringes schon beim Kochen in Benzol (vielleicht geliefert von dem vom amorphen Bebirin absorbierten Wasser, vgl. Gewichtsabnahme bei 100°) eintrat oder ob nicht vielmehr

ein Zusammentreten zweier Mole Bebirin unter Wasserabspaltung vor sich ging und die Aufnahme von Wasser erst später unter dem Einfluß der feuchten JH-Dämpfe, beziehungsweise des Erhitzens in Wasser erfolgte, ist natürlich zweifelhaft. Die Inaktivität der Base wird dadurch wohl erklärt, daß bei der Bildung derselben die oxydartigen Bindungen des Bebirins, deren Haftstellen die drei asymmetrischen C-Atome sind, jedenfalls irgendwie verändert werden.

Auch das β -Bebirin selbst ging, wie erwähnt, beim Liegen an der oft mit Säuren gesättigten Zimmerluft in geringem Maße in in Benzol unlösliche Anteile über, die sich ebenfalls als stark jodidhaltig erwiesen. Durch Auskochen mit Wasser suchte ich die Salze möglichst zu entfernen. Der Rückstand, wohl zum größten Teil veränderte Base, zeigte einen sehr erhöhten Schmelzpunkt (unscharf bei 230°) und hohe Hydroxylzahlen, die auch wieder auf Aufspaltung der oxydartigen Bindungen schließen lassen:

I. 0.1267 g Substanz gaben bei $b = 749$ und $t = 22^\circ$ 21.6 cm^3 CH_4 , entsprechend 11.63% OH; II. 0.1152 g Substanz gaben bei $b = 753$ und $t = 22^\circ$ 19.5 cm^3 CH_4 , entsprechend 11.73% OH.
