Mitteilung aus der pharmazeutischen Abteilung des
chemischen Instituts in Greifswald.

Ueber die Halogenalkylate des Sparteins.

Von M. Scholtz.

(Eingegangen den 15. II. 1906)

Vor 1½ Jahren veröffentlichte ich gemeinsam mit P. Pawlicki eine Abhandlung über die Halogenadditionsprodukte des Sparteins¹⁾, in der wir den Nachweis zu führen suchten, daß durch Addition zweier verschiedener Halogenalkyle an Spartein in verschiedener Reihenfolge zwei verschiedene Verbindungen erhalten werden, woraus der Schluß gezogen wurde, daß die beiden Stickstoffatome des Sparteins in verschiedener Weise innerhalb des Moleküls gebunden sind. Die Einwirkung von Halogenalkylen auf Spartein ist inzwischen auch von Moureu und Valeur²⁾ untersucht worden, die zu anderen Resultaten gelangten, aus denen sie auf eine symmetrische Struktur des Moleküls gegenüber den beiden Stickstoffatomen schließen. Ich habe infolgedessen unsere Versuche wiederholt und gefunden, daß die früheren Angaben zum Teil irrtümlich sind. Herr Pawlicki, dessen Analysen unseren Schlußfolgerungen zu Grunde lagen, ist wenige Monate nach Beendigung der Arbeit gestorben. Unter diesen Umständen beschränke ich mich auf die Wiedergabe der Resultate meiner erneuten Untersuchung, durch welche die früheren Angaben zu berichtigen sind.

Daß das Spartein als zweisäurige Base funktioniert, geht aus einer Reihe schon früher von Stenhouse³⁾, Mills⁴⁾ und Bamberger⁵⁾ dargestellter Salze hervor. Trotzdem gelingt es außerordentlich schwierig, zwei Halogenalkyle an das Alkaloid anzulagern. Die schon von Mills beobachtete Eigentümlichkeit des Sparteins, beim Erhitzen mit Jodäthyl in alkoholischer Lösung nicht das Dijodäthylat $C_{15}H_{26}N_2(C_2H_5J)_2$ zu bilden, sondern das jodwasserstoffsäure Monojodäthylat $C_{15}H_{26}N_2 \cdot C_2H_5J \cdot HJ$ zeigt, daß das Alkaloid leicht zersetzend auf Halogenalkyle wirkt unter Abspaltung von Jodwasserstoff. Diese Neigung, Jodwasserstoff abzuspalten, ist so groß, daß manche Halogenalkyle beim Erwärmen mit Spartein nur jodwasserstoffsäures Spartein liefern.

¹⁾ Arch. d. Pharm. 242, 513 (1904).

²⁾ Compt. rendus 140, 1601, 1645; 141, 49, 117, 261 (1905).

³⁾ Ann. d. Chem. u. Pharm. 78, 15 (1851).

⁴⁾ Ann. d. Chem. u. Pharm. 125, 71 (1863).

⁵⁾ Ann. d. Chem. u. Pharm. 235, 376 (1886).

Jodäthyl lagert sich bei gewöhnlicher Temperatur langsam, beim Erwärmen auf 100° schnell an, erhitzt man aber mit einem Ueberschuß von Jodäthyl auf 150° , so entsteht lediglich jodwassersaures Spartein. Ebensowenig ist die Anlagerung eines zweiten Halogenalkyls durch Erhitzen von Sparteinjodmethylat mit Jodäthyl oder von Sparteinjodäthylat mit Jodmethyl zu erreichen, sondern das Sparteinmonoiodalkylat bleibt bei niederer Temperatur unverändert, während bei höherer Temperatur Zersetzung unter Bildung des bei 230° schmelzenden jodwasserstoffsäuren Sparteins stattfindet.

Einige Halogenalkyle sind überhaupt nicht zur Anlagerung an Spartein zu veranlassen, sondern werden schon vorher unter Jodwasserstoffabspaltung zersetzt. So resultiert beim Behandeln von Spartein mit Jodessigsäuremethylester schon in der Kälte, sowie beim Erwärmen von Spartein mit Amyljodid auf dem Wasserbade lediglich jodwasserstoffsäures Spartein. Wie Methyljodid lagert sich aber Benzyljodid leicht bei Zimmertemperatur an, unter Bildung von Sparteinjodbenzylat, $C_{15}H_{26}N_2 \cdot C_6H_5 \cdot CH_2J$, das, aus Wasser umkrystallisiert, farblose Blättchen vom Schmp. 168° bildet.

0,1435 g Substanz gaben 0,3060 g CO_2 und 0,0909 g H_2O .

0,1864 „ „ „ 0,0973 „ AgJ.

Berechnet für $C_{15}H_{26}N_2 \cdot C_7H_7J$:	Gefunden:
C 58,4	58,2
H 7,3	7,1
J 28,1	28,2.

Doch entsteht auch neben diesem Ammoniumjodid eine geringe Menge Sparteinjodhydrat. Beim Erwärmen des Jodbenzylats mit Jodessigsäuremethylester auf dem Wasserbade entsteht wiederum lediglich das jodwasserstoffsäure Salz. Es könnte hiernach scheinen, als ob das zweite Stickstoffatom des Sparteins überhaupt nicht fähig wäre, Jodalkyl zu addieren, doch lassen sich zwei Verbindungen darstellen, in denen zweifellos jedes der beiden Stickstoffatome an vier organische Radikale und ein Halogenatom gebunden ist. Es ist das einmal das in der früheren Abhandlung beschriebene Additionsprodukt von ortho-Xylylenbromid an Spartein, $C_{15}H_{26}N_2 \cdot C_6H_4(CH_2Br)_2$. Zum Beweise, daß sich hier beide Stickstoffatome in fünfwertigem Zustande befinden, habe ich die Verbindung in wässriger Lösung mit Silberoxyd behandelt. Das stark alkalisch reagierende Filtrat wurde mit Salzsäure angesäuert und mit Platinchlorid versetzt. Das ausfallende, in kaltem Wasser schwer, in Salzsäure leicht lösliche Platinsalz wird beim Umkrystallisieren aus heißem Wasser als feinkrystallinisches Pulver erhalten, das bei 218° unter Zersetzung

schmilzt. Wie die Platinbestimmung zeigt, entspricht es der Zusammensetzung $C_{15}H_{26}N_2 \cdot C_8H_8Cl_2 \cdot PtCl_4$.

0,3299 g Substanz gaben 0,0856 g Pt.

Berechnet für $C_{23}H_{34}N_2PtCl_6$:

Pt 26,1

Gefunden:

26,0.

Eine andere Diammoniumverbindung des Sparteins haben Moureu und Valeur durch Erhitzen des Alkaloids mit überschüssigem Jodmethyl auf 180—190° erhalten. Die hierbei entstehende, äußerst leicht lösliche und hygroskopische Verbindung haben die genannten Autoren nicht genau charakterisiert, schließen aber aus der Analyse der aus Alkohol umkrystallisierten Verbindung, daß sie das mit 1 Mol. Alkohol krystallisierende Dijodmethylat in Händen hatten. Da die Verbindung zur Analyse wenig geeignet ist, so habe ich sie, auf demselben Wege dargestellt, ebenfalls mit Silberoxyd behandelt, durch Salzsäure in das Chlorid übergeführt und aus diesem das Platinsalz gewonnen. Aus heißem Wasser läßt es sich gut umkrystallisieren und stellt dann orangefarbene Nadeln dar, die der Zusammensetzung $C_{15}H_{26}N_2(CH_2Cl)_2PtCl_4$ entsprechen.

0,2862 g Substanz gaben 0,0828 g Pt.

Berechnet für $C_{17}H_{26}N_2PtCl_6$:

Pt 29,0

Gefunden:

28,9.

Moureu und Valeur haben nun bei der Darstellung des Monojodmethylats und Monojodäthylats außer den schon bekannten Verbindungen noch ein zweites Reaktionsprodukt derselben Zusammensetzung erhalten, diese neuen Verbindungen betrachten sie aber nicht als Strukturisomere des von Bamberger beschriebenen Jodmethylats und Jodäthylats in dem Sinne, daß das Halogenalkyl das eine Mal an das eine, das andere Mal an das andere Stickstoffatom getreten ist, sondern als Stereoisomere, und zwar aus folgendem Grunde. Den beiden Jodmethylaten, die sich durch Löslichkeit und optisches Verhalten unterscheiden, und die sie α - und α' -Jodmethylat nennen, entsprechen zwei jodwasserstoffsäure Jodmethylate, $C_{15}H_{26}N_2 \cdot CH_3J \cdot HJ$ (α - und α' -Verbindung), von denen das erste mit dem von mir früher dargestellten identisch ist. Beide Jodmethylat-Jodhydrate geben, auf 232° erhitzt, Jodmethyl ab, und es hinterbleibt in beiden Fällen dasselbe jodwasserstoffsäure Spartein. Ständen die beiden Jodmethylat-Jodhydrate zu einander im Verhältnis der Strukturisomerie, wäre also in dem einen der Jodwasserstoff an das Stickstoffatom a, das Jodmethyl an den Stickstoff b gebunden, in dem anderen aber umgekehrt, so hätten bei der Abspaltung des Jodmethyls zwei verschiedene Sparteinjodhydrate hinterbleiben müssen, da ja der Jodwasserstoff an verschiedene Stickstoff-

atome gebunden wäre. Den Einwand, daß bei der hohen Temperatur von 232° eine Wanderung des Jodwasserstoffes von einem Stickstoffatom an das andere sehr leicht möglich wäre, suchen Moureu und Valeur dadurch zu entkräften, daß beim Erhitzen von jodwasserstoffsaurem Spartein mit überschüssigem Jodmethyl auf 135° neben dem Jodmethylat-Jodhydrat α auch eine geringe Menge der α' -Verbindung entsteht. Hier war das eine Stickstoffatom von vornherein besetzt, das Jodmethyl muß sich also bei beiden Jodmethylat-Jodhydraten an demselben Stickstoffatom befinden. Aus diesen Versuchen folgern Moureu und Valeur, daß ein durch die Struktur des Sparteins bedingter Unterschied zwischen den beiden Stickstoffatomen nicht besteht, und daß die von ihnen aufgefundene Isomerie nur sterischer Natur sein kann. Diese Beweisführung dürfte indessen kaum genügen, um die symmetrische Struktur des Sparteins gegenüber den beiden Stickstoffatomen zu beweisen, denn auch die Temperatur von 135° schließt eine Wanderung des Jodwasserstoffs von einem Stickstoff zum andern nicht aus.

Die von ihnen angenommene Stereoisomerie stellen Moureu und Valeur in Analogie mit der von mir bei dem alkylierten Konin und Konhydrin aufgefundenen¹⁾, bei denen es sich gezeigt hatte, daß bei der Addition eines Halogenalkyls zwei Formen auftreten, die nur durch die stereochemischen Verhältnisse des fünfwertigen Stickstoffs ihre Erklärung finden können, und schreiben schließlich, überzeugt von der symmetrischen Struktur des Sparteinmoleküls, auf Grund der von ihnen erhaltenen Abbauprodukte unter Vorbehalt dem Alkaloid eine der beiden folgenden Formeln zu:

Hierbei ist indessen übersehen, daß keine dieser beiden Formeln die Bedingung erfüllt, welche die durch das fünfwertige Stickstoffatom verursachte Stereoisomerie erfordert. Alle bisher bekannten Beispiele von dem Auftreten stereoisomerer Formen am fünfwertigen Stickstoff

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 37, 3627 (1904), 38, 595 u. 1289 (1905).

haben sich nur beim asymmetrischen Stickstoff gefunden, bei dem alle fünf Valenzen in verschiedener Weise gebunden sind, und beim alkylierten Koniin und Konhydrin habe ich gezeigt, daß die Isomerie nicht auftritt, wenn zwei gleiche Radikale am Stickstoff stehen. Die beiden obigen Formeln enthalten aber keinen asymmetrischen Stickstoff, von ihnen können sich also auch keine stereoisomeren Formen ableiten.

In Anbetracht des therapeutischen Interesses, welches die Halogenalkylate der Alkaloide mehr und mehr gewinnen, habe ich Herrn Privatdozent Dr. Hildebrandt in Halle ersucht, einen Vergleich der physiologischen Wirkung des Sparteinjodmethylats und -benzylats mit der des Sparteins selbst anzustellen. Herr Hildebrandt, dem ich auch hier für seine Untersuchung meinen besten Dank sage, teilt hierüber folgendes mit:

„Jodwasserstoffsäures Spartein (Mol.-Gew. 362), Sparteinjodmethylat (Mol.-Gew. 376) und Sparteinjodbenzylat (Mol.-Gew. 452) zeigen sämtlich bei Fröschen in Mengen von 7,2, bzw. 7,5, bzw. 9,0 mg (Verhältnis der Molekulargewichte) die Wirkung, die Fick im Jahre 1873 beim salzsauren Spartein beobachtet hat: die spontanen Bewegungen hören auf, schließlich tritt völlige motorische Lähmung ein, die Nerven reagieren auch auf starke elektrische Ströme nicht und die Atmung hört auf, während das Herz noch pulsiert. Immerhin trat bei den Halogenalkylaten des Sparteins die Allgemeinwirkung früher ein. Hinsichtlich der Wirkung auf das Herz machten sich insofern Unterschiede bemerkbar, als im Falle der Halogenalkylate die Intensität der Herzschläge stundenlang normal blieb, während beim jodwasserstoffsäuren Spartein sehr bald eine beträchtliche Verlangsamung der Herzschläge eintrat, indem sie von 36 auf 12 pro Minute innerhalb einer Stunde herabgingen, wobei die einzelnen Zusammenziehungen immer weniger kräftig wurden. Diese Wirkung haben im Jahre 1895 Cushny und Matthews beim Sparteinsulfat beobachtet und als direkte Herzwirkung erkannt. Da diese den Herzmuskel schädigende Wirkung den Sparteinjodalkylaten nicht zukommt, so war zu erwarten, daß bei ihnen eine weitere für das Spartein nachgewiesene Wirkung in höherem Grade zum Ausdruck kommen würde. Nach Beibringung von Spartein verliert, wie Fick fand, der Herznerv des Frosches seine elektrische Erregbarkeit; der durch Muskarin, das die Hemmungszentra in hohem Grade erregt, erzeugte Herzstillstand wird durch Spartein ähnlich wie durch Atropin beseitigt. Bei den Halogenalkylaten war in der Tat die Wirkung noch deutlicher, als Fröschen, denen durch Injektion von Muskarin das Herz in diastolischen Zustand versetzt war, 7 bis 9 mg

injiziert wurden. Es scheint hieraus hervorzugehen, daß für das Zustandekommen dieser eigenartigen Wirkung (Lähmung der Herzhemmungsnerven) des Sparteins nicht das Vorhandensein des tertiären Stickstoff maßgebend ist, wohl aber durch ihn die schädigende Wirkung auf das Herz bedingt ist. Versuche an Kaninchen ergaben, daß die dem Spartein eigene Atmungslähmung in gleicher Weise von den Halogenalkylaten hervorgerufen wird. 0,3 g Sparteinjodmethylat zeigten bei einem Kaninchen von 1100 g Gewicht binnen 40 Minuten die gleiche toxische Wirkung, wie 0,3 g des jodwasserstoffsäuren Salzes. Trotz der an sich günstigen Wirkung der Halogenalkylate auf das Herz erscheint wegen der die Atmung schädigenden Wirkung ihre therapeutische Verwendung in hohem Grade bedenklich.“

Mitteilungen aus dem Pharmazeutischen Institute der
Herzogl. technischen Hochschule zu Braunschweig.

Von H. Beckurts.

Ueber die Einwirkung von xanthogensäuren Salzen auf Derivate der Monochloressigsäure.

Von H. Frerichs und O. Rentschler.

(Eingegangen den 25. II. 1906.)

Im nachstehenden wollen wir eine Anzahl Verbindungen beschreiben, die erhalten wurden durch Einwirkung von methyl-, äthyl-, propyl- und benzylxanthogensäurem Kalium bzw. Natrium auf Chloracetylharnstoffe und Chloracetylarylamine. Die hierbei erhaltenen Verbindungen waren beständig und krystallisierten durchweg gut. Namentlich gegen konz. Säuren waren die erhaltenen Körper sehr beständig, sie lösten sich z. B. glatt in konz. Schwefelsäure und schieden sich beim Verdünnen mit Wasser unverändert ab. Bei der Einwirkung von Alkalien traten jedoch tiefgehende Umsetzungen ein, es gelang uns jedoch nicht, die entstehenden Produkte zu fassen. Auf Zusatz von Säuren zu der Lösung in Alkalien entwickelte sich stets Schwefelwasserstoff. Versuche, durch Quecksilberoxyd eine Entschwefelung herbeizuführen, gelangen nicht.

Methylxanthogenacetylharnstoff:

Gleiche Moleküle Chloracetylharnstoff und methylxanthogensäures Kalium wurden in alkoholischer Lösung etwa 5 Minuten im Sieden