Mitteilung aus der pharmazeutischen Abteilung
des chemischen Instituts der Universität Greifswald.

Die Entmethylierung des Isobebeerins.

Von M. Scholtz.

(Eingegangen den 10. I. 1916.)

Die bisherigen Arbeiten über die Alkaloide der Pareirawurzel haben dazu geführt dem Isobebeerin, das von den drei isomeren Alkaloiden der Formel $C_{18}H_{21}NO_3$ am eingehendsten untersucht ist, das Kohlenstoff-Stickstoffskelett eines Benzyl-Isochinolins (Formel I) zuzuschreiben¹⁾. Die Verbindung enthält ein an Stickstoff und ein an Sauerstoff gebundenes Methyl und ein Hydroxyl. Die Formel $C_{16}H_{14}O(OH)(OCH_3)NCH_3$ verlangt, daß von den beiden Benzolkernen des Benzyl-Isochinolins der eine durch Aufnahme zweier Wasserstoffatome hydriert ist. Da das Hydroxyl den Charakter eines Phenolhydroxyls besitzt, so steht es in dem nicht reduzierten Benzolkern, während sich über die Stellung des methylierten Hydroxyls bisher nichts aussagen ließ. Auch zur Beurteilung der Rolle des dritten Sauerstoffatoms sowohl beim Isobebeerin als bei den isomeren Basen Bebeerin und β -Bebeerin fehlt es vorläufig an jedem Anhalt. Ich habe schon früher darauf hingewiesen, daß es sich vermutlich in ätherartiger Bindung befindet, die aber nicht mit der des Morphins zu vergleichen ist, mit dem das Isobebeerin sonst manche Ähnlichkeit besitzt, da es nicht gelingt aus ihm eine dem Apomorphin entsprechende Verbindung zu erhalten. Hingegen konnte ich jetzt feststellen, daß beim Erhitzen des Isobebeerins mit starker Salzsäure des Methoxyl verhältnismäßig leicht verseift wird, wobei ein gut krystallisierendes Alkaloid mit zwei Phenolhydroxylen entsteht:

Diese Verbindung, die ich Isobebeeridin nennen will, zeigt in so eindeutiger Weise die Farbenreaktionen des Brenzkatechins, daß es keinem Zweifel unterliegen kann, daß sich die beiden Hydroxyle in der Nachbarstellung befinden. Berücksichtigt man

¹⁾ M. Scholtz und O. Koch, dieses Archiv 252, 521 (1914).

ferner den früher geführten Nachweis, daß bei der Destillation des Bebeerins mit Zinkstaub ortho-Kresol entsteht, so läßt sich schließen, daß das freie Hydroxyl sich in Nachbarstellung zu einer kohlenstoffhaltigen Seitenkette befindet, die den Kohlenstoff für das Methyl des o-Kresols liefert. Da sich indessen immer noch nicht ersehen läßt, welcher der beiden Kohlenstoffringe der Formel I den wahren und welcher den reduzierten Benzolring darstellt, so wird man den jetzigen Kenntnissen von der Konstitution des Isobebeerins am besten durch die Formeln II und III gerecht werden, wobei nur noch das dritte Sauerstoffatom unberücksichtigt geblieben ist.

Zahlreiche Versuche haben gezeigt, daß man das Isobebeeridin am besten durch fünfstündiges Erhitzen von 2 g Isobebeerin mit 15 ccm rauchender Salzsäure auf 120—130° erhält. Bei höherer Temperatur tritt weitergehende Zersetzung ein, wobei sich die Lösung unter Abscheidung eines schwarzen Niederschlags tief dunkel färbt. Bleibt die Temperatur aber zwischen 120—130°, so ist die Lösung nach dem Erkalten zwar braun gefärbt aber völlig klar. Das salzsaure Salz der neuen Base ist sowohl in konzentrierter Salzsäure wie in Wasser erheblich leichter löslich als in mäßig verdünnter Salzsäure, man kann es daher aus der durch das Erhitzen erhaltenen Lösung durch Zusatz von 20 ccm Wasser zum größten Teile in schwach grau gefärbten Krystallen ausfällen. Zur Vermeidung von Verlusten ist es besser diese Krystalle nicht von der Mutterlauge zu trennen, sondern durch reichlichen Wasserzusatz wieder völlige Lösung herbeizuführen. Diese Lösung wird bis zur alkalischen Reaktion mit Soda versetzt, wobei die Base als nahezu weißer, voluminöser Niederschlag ausfällt, der zunächst amorph ist. Erhitzt man aber die durch Sodazusatz erhaltene Flüssigkeit mit dem Niederschlage, so verwandelt sich dieser schon bei einmaligem Aufkochen in feine Nadeln. In den üblichen organischen Lösungsmitteln ist das Isobebeeridin unlöslich, als einziges brauchbares

Lösungsmittel erwies sich Pyridin, in dem es sich in der Siedehitze, allerdings nicht sehr reichlich, löst, aus dem es aber beim Erkalten nur zum geringen Teil wieder ausfällt. Durch reichlichen Wasserezusatz wird die Fällung vervollständigt, und man erhält die Verbindung dann als ein gelbes Krystallpulver, das aus mikroskopisch kleinen Würfeln besteht, während die beim Erkalten der Pyridinlösung von selbst ausgefallenen Krystalle sternförmig zusammenstehende Nadeln bilden. Beide Formen sind chemisch identisch und von rein gelber Farbe. Oberhalb 220° färbt sich die Verbindung rot und schmilzt bei $238-240^{\circ}$.

Die Feststellung der Zusammensetzung des Isobebeeridins bot anfangs Schwierigkeiten, da die Analysen keine übereinstimmenden Ergebnisse lieferten. Schließlich stellte es sich heraus, daß die Base hartnäckig Pyridin zurückhält, von dem sie weder durch lange fortgesetztes Auswaschen noch durch Erhitzen gänzlich zu befreien ist. Vermutlich handelt es sich hier um Salzbildung zwischen Pyridin und dem Alkaloid, das durch seine beiden Phenolhydroxyle den Charakter einer schwachen Säure gewinnt¹⁾. Da sich ein anderes geeignetes Krystallisationsmittel nicht finden ließ, so mußte ich mich schließlich auf die Analyse der gut krystallisierenden Salze beschränken.

Das Isobebeeridin ist, wie das Isobeerin, in Pyridinlösung rechtsdrehend. Eine genaue Feststellung des Drehungswinkels ist zwecklos, da es sich der Berechnung entzieht, wie sehr er durch die Salzbildung zwischen der Base und dem Lösungsmittel beeinflusst wird.

Salze des Isobebeeridins.

Hydrochlorid, $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 2 H_2O$. 1 g Isobebeeridin wurde in 5 ccm Normal-Salzsäure unter Erwärmen gelöst. Beim Erkalten krystallisiert das salzsaure Salz in sechseckigen Säulen mit zugespitzten Endflächen. Es enthält zwei Molekeln Krystallwasser.

0,3930 g Substanz verloren bei 105° 0,0389 g H_2O .

Berechnet für $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 2 H_2O$:	Gefunden:
H_2O 10,1	9,9

0,3525 g der wasserfreien Substanz gaben 0,1560 g AgCl.

0,3518 g der wasserfreien Substanz gaben 0,1556 g AgCl.

Berechnet für $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$:	Gefunden:
Cl 11,0	10,9 10,9

¹⁾ Vgl. Oesterle und Haugseth, dieses Archiv 253, 327 (1915).

Hydrobromid, $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HBr \cdot 2 H_2O$, krystallisiert aus der durch Erhitzen bereiteten Lösung von Isobebeeridin in verdünnter Bromwasserstoffsäure beim Erkalten in Nadeln.

0,5134 g Substanz verloren bei 105° 0,0438 g H_2O .

Berechnet für $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HBr \cdot 2 H_2O$:	Gefunden:
H_2O 8,9	8,5

0,2584 g des wasserfreien Salzes gaben 0,1300 g AgBr.

0,3142 g des wasserfreien Salzes gaben 0,1591 g AgBr.

Berechnet für $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HBr$:	Gefunden:
Br 21,8	21,4 21,5

Hydrojodid, $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HJ \cdot H_2O$. 1 g Isobebeeridin wurde in 5 ccm Normal-Salzsäure gelöst und hierzu Kaliumjodidlösung in geringem Ueberschuß gegeben. Es fällt ein erst flockiger, bald krystallinisch werdender Niederschlag. Das Salz ist in heißem Wasser leicht löslich und fällt daraus in oktaedrischen Krystallen.

0,5654 g Substanz verloren bei 105° 0,0225 g H_2O .

Berechnet für $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HJ \cdot H_2O$:	Gefunden:
H_2O 4,2	4,0

0,5387 g des wasserfreien Salzes gaben 0,3039 g AgJ.

0,3215 g des wasserfreien Salzes gaben 0,1820 g AgJ.

Berechnet für $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HJ$:	Gefunden:
J 30,7	30,5 30,6

Sulfat, $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$. Die Lösung von 1 g Isobebeeridin in 5 ccm Normal-Salzsäure wurde mit verdünnter Schwefelsäure versetzt. Im Laufe eines Tages fällt das schwefelsaure Salz in würfelförmigen Krystallen aus, die aus Wasser umkrystallisiert wurden.

0,3462 g Substanz verloren bei 105° 0,0083 g H_2O .

Berechnet für $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$:	Gefunden:
H_2O 2,6	2,4

0,3098 g des wasserfreien Salzes gaben 0,1102 g $BaSO_4$.

0,3356 g des wasserfreien Salzes gaben 0,1194 g $BaSO_4$.

Berechnet für $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$:	Gefunden:
SO_4 14,4	14,6 14,6

Perchlorat, $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HClO_4 \cdot H_2O$. 1 g Isobebeeridin wurde in 5 ccm Normal-Salzsäure gelöst. Aus dieser Lösung fällt Ueberchlorsäure einen weißen, amorphen Niederschlag, der sich in heißem Wasser leicht löst. Beim Erkalten scheidet sich das Perchlorat in Nadeln aus.

0,3616 g Substanz verloren bei 105° 0,0174 g H₂O.

Berechnet für C ₁₇ H ₁₉ NO ₃ .HClO ₄ .H ₂ O:	Gefunden:
H ₂ O 4,5	4,8

0,2938 g des wasserfreien Salzes gaben 0,1066 g AgCl.

Berechnet für C ₁₇ H ₁₉ NO ₃ .HClO ₄ :	Gefunden:
Cl 9,2	9,0

Isobebeeridin-methyljodid:

Zur Darstellung des Jodmethylats wurde 1 g Isobebeeridin mit 20 g Methylalkohol und 5 g Methyljodid am Rückflußkühler gekocht. Die Base geht allmählich in Lösung und nach einer Stunde ist die Reaktion beendet. Beim Erkalten scheidet sich ein sehr voluminöser Niederschlag aus. Wird dieser abgesaugt und aus Wasser umkrystallisiert, so erhält man das Jodmethylat in gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 265—266°. Die Verbindung enthält Krystallwasser, doch wurden hierfür wechselnde Werte gefunden, die zwischen 2 und 3 Molekeln H₂O liegen. Zur Bestimmung des Jodgehaltes diente die bei 105° getrocknete Substanz.

0,2883 g Substanz gaben 0,1568 g AgJ.

0,3412 g Substanz gaben 0,1861 g AgJ.

Berechnet für C ₁₇ H ₁₉ NO ₃ .CH ₃ J:	Gefunden:
J 29,7	29,4 29,5

Isobebeeridin-äthyljodid

Diese Verbindung wurde durch mehrstündiges Kochen von 1 g Isobebeeridin, 20 g Aethylalkohol und 5 g Aethyljodid gewonnen. Der Kolbeninhalt verwandelt sich beim Erkalten in eine gelatinöse Masse. Nach dem Absaugen der überschüssigen Flüssigkeit wird der Rückstand aus Wasser umkrystallisiert, wobei man das Jodäthylat in gelben Nadeln erhält. Schmelzpunkt 262—263°.

0,3256 g der bei 105° getrockneten Substanz gaben 0,1722 g AgJ.

Berechnet für C ₁₇ H ₁₉ NO ₃ .C ₂ H ₅ J:	Gefunden:
J 28,8	28,6

Methylbestimmung.

Die Zusammensetzung der Verbindungen des Isobebeeridins zeigt, daß es das niedere Homologe des Isobebeerins darstellt. Die Methylbestimmung nach Herzig und Meyer ergab, daß es

kein Methoxyl, hingegen ein an Stickstoff gebundenes Methyl enthält.

0,3420 g Substanz gaben 0,2690 g AgJ aus N-Methyl.

Berechnet für $C_{16}H_{14}O(OH)_2NCH_3$:	Gefunden:
CH_3 5,2	5,0

Farbenreaktionen des Isobebeeridins.

Da das Isobebeeridin gegen Oxydationsmittel nicht weniger empfindlicher ist als das Isobebeerin, so zeigt es den oxydierenden Reagentien gegenüber im allgemeinen dasselbe Verhalten. Das gilt von den folgenden Reagentien, deren Einwirkung auf Isobebeerin früher beschrieben worden ist¹⁾: Konzentrierte Schwefelsäure, konzentrierte Salpetersäure, Erdmann's Reagens, Schwefelsäure + seleniger Säure, Mandelin's Reagens, Marquis Reagens, Schwefelsäure + Wismutsubnitrat, Schwefelsäure + Zucker, Kaliumferricyanid + Eisenchlorid, Jodsäure.

Hingegen weichen die folgenden Reaktionen von denen des Isobebeerins ab:

Die Lösung des Isobebeeridins in konzentrierter Schwefelsäure bleibt auf Zusatz eines Tropfens Eisenchloridlösung farblos (beim Isobebeerin tritt Rosafärbung ein).

Fröhde's Reagens gibt eine schmutzig grüne Lösung, bei mäßigem Erwärmen tritt ein intensives Rosa auf, das, wenn man die Flüssigkeit jetzt erkalten läßt, beständig ist, bei weiterem Erwärmen aber in Braun übergeht.

Arsensäurehaltige Schwefelsäure löst farblos, bei mäßigem Erwärmen wird die Lösung schön violett, dann rotbraun.

Die Lösung des Isobebeeridins in Natronlauge ist grün, die des Isobebeerins farblos.

Die folgenden Reaktionen zeigen die nahen Beziehungen des Isobebeeridins zum Brenzkatechin²⁾:

Die sehr verdünnte neutrale Lösung des salzsauren Salzes wird durch einen Tropfen verdünnter Eisenchloridlösung blau gefärbt. (Die Färbung ist viel intensiver als beim

¹⁾ Dieses Archiv 252. 523 (1914).

²⁾ Nach Rosenthaler, Der Nachweis organischer Verbindungen, S. 257 (1914).

Morphin). Ist die Lösung sauer, so ruft Eisenchlorid eine wenig intensive grünblaue Färbung hervor; versetzt man jetzt tropfenweise mit sehr verdünnter Sodalösung, so wird die Flüssigkeit in dem Augenblick, wo sie neutral wird, intensiv blau, bei weiterem Sodazusatz rotviolett. Diese rotviolette Lösung wird bei vorsichtigem Salzsäurezusatz wieder blau, bei Ueberschuß der Salzsäure farblos. Dieser Farbenwechsel beim Uebergang von sauer in alkalisch und umgekehrt kann beliebig oft wiederholt werden. Die Farben treten am schärfsten und eindeutigsten auf, wenn man eine sehr verdünnte Eisenchloridlösung verwendet.

Molybdänsaures Ammonium gibt sowohl in essig-saurer wie in verdünnter salzsaurer Lösung des Isobebeeridins eine rotbraune Fällung. (Isobebeerin gibt eine weiße Fällung.)

Sehr deutlich ist die Reaktion mit Titantrichlorid. In der Lösung einer Spur eines Salzes des Isobebeeridins erzeugt ein Tropfen des Reagens (15%ige Lösung) dieselbe orangegelbe, bei sehr starker Verdünnung rein gelbe Farbe, wie in der Lösung des Brenzkatechins. (Isobebeerin gibt keine Färbung.)

Millon's Reagens färbt die essigsaure Lösung braun. (Die Lösung des Isobebeerins bleibt farblos.)

Gegen Liebermann's Reagens verhalten sich Isobebeeridin und Isobebeerin gleich: sie lösen sich unter schwarzbrauner Färbung, nach dem Verdünnen mit Wasser und Uebersättigen mit Natronlauge wird die Lösung intensiv gelb.

Die Reaktionen nach Guareschi-Lustgarten (Erwärmen mit Chloroform und Alkali) und die Indophenolreaktion nach Berthelot-Lex (mit Ammoniak und Natriumhypochlorit) die im Gegensatz zu vielen anderen Phenolen, namentlich zum Resorcin, beim Brenzkatechin negativ verlaufen, treten auch beim Isobebeeridin nicht ein.