

Reibung und des Extraktgehaltes darstellt. Die Größe der Differenzen gegenüber Wasser läßt annehmen, daß die neue Konstante sich als sehr brauchbar erweisen wird. Sie ist im übrigen in sehr kurzer Zeit und sehr genau zu bestimmen.

Trotzdem die hier mitgeteilten experimentellen Daten vorläufig nur Richtlinien geben, auf Grund deren vielleicht weitergearbeitet werden kann, so wollte ich von einer Veröffentlichung deshalb nicht absehen, weil ich nicht weiß, ob ich die angefangenen Arbeiten nach dem Kriege werde fortführen können.

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

Die Alkaloide der Pareirawurzel.

Von M. Scholtz und O. Koch*).

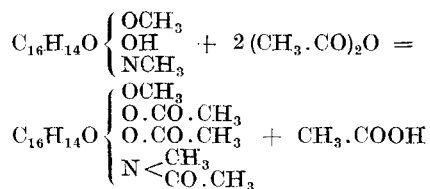
(Eingegangen den 4. X. 1914.)

Nach den bisherigen Untersuchungen¹⁾ enthält die als *Radix Pareirae* bekannte Wurzel der in Brasilien und Peru heimischen Menispermacee *Chondrodendron tomentosum* wenigstens vier Alkaloide, die die Namen Bebeerin, Isobebeerin, β -Bebeerin und Chondrodin erhalten haben. Bebeerin und Isobebeerin sind gut krystallisierende Verbindungen, deren Zusammensetzung ebenso wie die des amorphen β -Bebeerins durch die Formel $C_{18}H_{21}NO_3$ wiedergegeben wird, während dem amorphen Chondrodin die Formel $C_{18}H_{21}NO_4$ zukommt. Bebeerin konnte aus der Pareirawurzel in den beiden optischen Antipoden und in der Racemform

*) Mein Mitarbeiter, Herr Apotheker Oskar Koch, ist Anfang August als Kriegsfreiwilliger in das Heer eingetreten. Bei der völligen Ungewißheit, ob und wann wir in der Lage sein werden die gemeinsame Arbeit fortzusetzen, halten wir es für zweckmäßig, die bisherigen Ergebnisse zu veröffentlichen, obwohl wir an der Aufklärung der letzten Abbauprodukte des Isobebeerins durch den plötzlichen Abbruch der Arbeit verhindert wurden. M. Scholtz.

¹⁾ M. Scholtz, dieses Archiv **236**, 530; **237**, 199; **244**, 555; **249**, 408; **250**, 684; **251**, 136. — F. Faltis, Monatshefte für Chemie **33**, 873.

isoliert werden. Für die drei isomeren Verbindungen Bebeerin, Isobebeerin und β -Bebeerin wurde festgestellt, daß sie sämtlich ein freies Phenylhydroxyl, ein methyliertes Hydroxyl und ein methyliertes tertiäres Stickstoffatom enthalten, also der Formel $C_{16}H_{14}O(OH)(OCH_3)(NCH_3)$ entsprechen. Das Verhältnis, in dem diese drei Basen zueinander stehen, blieb noch zu ermitteln. Alle drei sind sehr empfindlich gegen Oxydationsmittel, auch in sehr verdünnter Lösung werden sie von Salpetersäure unter Abscheidung brauner Flocken angegriffen. Da sie auch gegen andere chemische Agentien ein übereinstimmendes Verhalten zeigen, so wurde von M. Scholtz früher die Vermutung ausgesprochen, daß es sich um stereoisomere Verbindungen handelt. Für das Bebeerin und das β -Bebeerin erhielt diese Ansicht eine Stütze durch ihr Verhalten beim Kochen mit Essigsäureanhydrid, wobei sie identische Verbindungen liefern, nämlich eine durch Acetylierung des Phenolhydroxyls und unter Addition einer Molekel Essigsäureanhydrid durch Aufspaltung des stickstoffhaltigen Ringes entstehende Verbindung:



Das krystallisierte Bebeerin war früher aus der Pareirawurzel gewonnen worden, indem diese mit verdünnter Schwefelsäure ausgezogen wurde, worauf die Basen aus der schwefelsauren Lösung durch Soda gefällt wurden. Das ausfallende braune Basengemisch wurde mit Aether ausgezogen. Der Aether hinterließ beim Abdampfen ein gelbes amorphes Pulver, das sich in Methylalkohol leicht löste. Aus dieser Lösung beginnt alsbald die Ausscheidung farbloser Nadelchen, die das krystallisierte Bebeerin darstellen, das nunmehr in Methylalkohol schwer löslich ist. Aethylalkohol besitzt nicht die Fähigkeit, das Bebeerin aus dem amorphen in den krystallisierten Zustand überzuführen, doch läßt sich das einmal krystallisierte Alkaloid aus viel Aethylalkohol unverändert umkrystallisieren. Chloroform und Aceton hingegen lösen das krystallisierte Alkaloid leicht auf und hinterlassen es beim Eindunsten in amorphem Zustand, aus dem es durch Methylalkohol wieder in den krystallisierten übergeführt werden kann. Diese Umwandlungen, die früher ausführlich beschrieben worden sind, sind für Bebeerin charakte-

ristisch, da es durch sie leicht von den anderen Alkaloiden der Pareirawurzel unterschieden und von ihnen getrennt werden kann. Wie zuerst von Faltis¹⁾ beobachtet und in der letzten Arbeit von M. Scholtz²⁾ bestätigt worden ist, findet sich das aus Methylalkohol krystallisierende Bebeerin nicht in dem heute im Handel befindlichen *Bebeerinum sulfuricum crudum*, das hingegen ein in Benzol leicht lösliches amorphes Alkaloid, das β -Bebeerin, enthält, für das sich bisher kein Krystallisationsmittel gefunden hat. Sämtliche Alkaloide der Pareirawurzel zeigen eine große Neigung zur Umwandlung, und so war es nicht ausgeschlossen, daß das β -Bebeerin ein bei der Ueberführung in das Sulfat entstehendes Umwandlungsprodukt des Bebeerins darstellt. Ein in der letzten Arbeit beschriebener Versuch, diese Umwandlung durch längeres Erhitzen der schwefelsauren Lösung des krystallisierten Bebeerins zu erzielen, führte wohl zur Bildung einer geringen Menge einer amorphen Base, die aber nicht mit Sicherheit mit β -Bebeerin identifiziert werden konnte. Es blieb mithin noch ungeklärt, weshalb das käufliche Sulfat der Rohbasen kein krystallisationsfähiges Bebeerin enthält. Um diese Verhältnisse aufzuklären, haben wir nunmehr eine größere Menge neuerdings von Gehe & Co. bezogener *Radix Pareirae* in Arbeit genommen. Die Wurzel wurde zunächst pharmakognostisch untersucht und erwies sich mit der von den früheren Untersuchungen her vorhandenen identisch. Sie wurde in grob gepulvertem Zustande mit verdünnter Schwefelsäure ausgezogen und aus der schwefelsauren Lösung wurden die Basen durch Soda gefällt. Als wir das braune Basengemisch nun in derselben Weise wie früher mit Aether auszogen, erhielten wir wohl ein gelbes, amorphes Pulver, als dieses aber in Methylalkohol gelöst wurde, erwarteten wir vergebens das sonst innerhalb weniger Minuten eintretende Ausfallen des krystallisierten Bebeerins. Beim Eindunsten hinterblieb ein amorphes Alkaloid, das sich als β -Bebeerin erwies, aber unter dem Mikroskop in geringer Menge die charakteristischen Nadelchen des krystallisierten Bebeerins zeigte, wie sie aus Methylalkohol auszufallen pflegen. Die Wurzel enthält also nur Spuren des eigentlichen Bebeerins, aber in reichlicher Menge das amorphe β -Bebeerin. Hierdurch erklärt es sich, weshalb auch das käufliche *Bebeerinum sulfuricum crudum* kein Bebeerin enthält. Die Abstammung der Pareirawurzel ist noch keineswegs

¹⁾ Monatshefte für Chemie **33**, 874.

²⁾ Dieses Archiv **251**, 143.

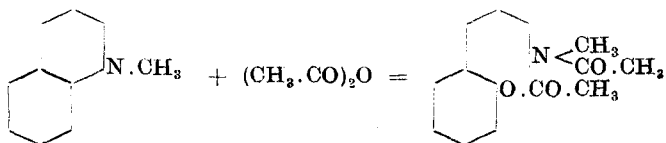
sichergestellt, und es wäre sehr wohl möglich, daß die zu verschiedenen Zeiten bezogenen Wurzeln verschiedener Herkunft sein könnten¹⁾. Da aber, wie erwähnt, die früher und jetzt untersuchten Wurzeln keine pharmakognostischen Unterschiede erkennen lassen, so ist auch damit zu rechnen, daß die Pflanze, veranlaßt durch klimatische oder sonstige Einflüsse, zuweilen vorzugsweise Bebeerin, zuweilen β -Bebeerin erzeugt. Wie sich beim Eindampfen der schwefelsauren Lösung ein Teil des krystallisierten Bebeerins in eine amorphe Modifikation umwandelt, so findet derselbe Vorgang beim Aufbewahren der reinen krystallisierten Base statt. Ein schon mehrere Jahre altes Präparat, das durch Krystallisation aus Methylalkohol gewonnen worden war, zeigte sich unter dem Mikroskop unverändert, als es aber neuerdings aus Methylalkohol umkrystallisiert wurde, stellte sich heraus, daß ein Teil in Lösung blieb, der beim Eindunsten in amorphem Zustande zurückblieb, sich in Methylalkohol sehr leicht löste und nicht zur Krystallisation zu bringen war. Diese Verbindung ist vermutlich identisch mit dem aus der schwefelsauren Lösung erhaltenen amorphen Umwandlungsprodukt.

Nach diesen Feststellungen ist es zurzeit ausgeschlossen größere Mengen des krystallisierten Bebeerins zu erhalten. Wir wandten uns daher der Untersuchung des ebenfalls gut krystallisierenden *Isobebeerins* zu, das in dem aus der Pareirawurzel gewonnenen Basengemisch in geringer Menge enthalten ist, und der zur Entfernung des β -Bebeerins mit Benzol extrahierten Masse durch Chloroform entzogen werden kann. Das krystallwasserreiche Sulfat des Isobebeerins stellt das von der Firma E. Merck neuerdings in den Handel gebrachte *Bebeerinum sulfuricum crystallisatum* dar. Die Isolierung und Reinigung dieser Base ist schon früher beschrieben worden. Zu unseren Untersuchungen diente das aus der Pyridinlösung durch Wasser gefällte in kurzen Stäbchen krystallisierende Alkaloid²⁾. Auch von dieser Verbindung ist früher festgestellt worden, daß ihre Zusammensetzung, ebenso wie die des Bebeerins und β -Bebeerins, durch die Formel $C_{16}H_{14}O(OH)(OCH_3)(NCH_3)$ ausgedrückt wird. Ihr Verhalten gegen Essigsäureanhydrid wird durch die oben angeführte Gleichung wiedergegeben, aber diese Reaktion führt beim Isobebeerin zu zwei isomeren Produkten, von denen keines mit der aus Bebeerin und β -Bebeerin entstehenden Verbindung identisch ist. Die Einwirkung

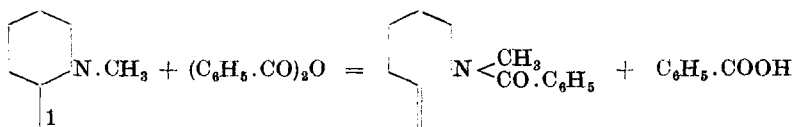
¹⁾ Vergl. dieses Archiv 244, 558.

²⁾ Dieses Archiv 251, 138.

von Essigsäureanhydrid war in der vorigen Arbeit so gedeutet worden, daß das Stickstoffatom unter Aufspaltung des stickstoffhaltigen Ringes acetyliert wird, während sich die Atomgruppe $O.CO.CH_3$ an die dadurch freigewordene Haftstelle dieses Ring-systems anlagert:



Es war zu vermuten, daß Benzoesäureanhydrid zu einer entsprechenden Verbindung führen würde. Daß dieses bei energischer Einwirkung nicht nur benzylierend auf das Phenolhydroxyl wirkt, sondern weitergehende Veränderungen hervorruft, ist schon früher sowohl beim Bebeerin¹⁾ wie beim Isobebeerin²⁾ festgestellt worden. Die einfache Benzoylverbindung beider Alkaloide läßt sich nur bei mäßiger Temperatur erhalten, erhitzt man aber Isobebeerin mit der fünffachen Menge Benzoesäureanhydrid im geschlossenen Rohr einige Stunden auf 160°, so wird auch das Stickstoffatom benzyliert, was nur unter Aufspaltung des stickstoffhaltigen Ringes möglich ist. Merkwürdigerweise verläuft aber die Reaktion anders als mit Essigsäureanhydrid, indem nur das Phenolhydroxyl und das Stickstoffatom benzyliert werden. Die Aufspaltung schließt sich der beim Apomorphin und Bulbocapnin beobachteten an und ist jedenfalls durch die Gleichung auszudrücken:



Damit wird die früher ausgesprochene Vermutung hinfällig, daß das vom Apomorphin und Bulbocapnin abweichende Verhalten des Bebeerins und Isobebeerins gegen Essigsäureanhydrid darin seinen Grund habe, daß das mit 1 bezeichnete Kohlenstoffatom nicht in der Lage sei, Wasserstoff unter Bildung einer Doppelbindung abzugeben, weil es an einer solchen schon beteiligt sei.

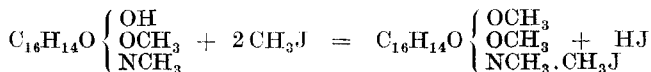
Durch Methylierung des freien Hydroxyls des Isobebeerins gelangten wir zum Methylisobebeerin, $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}(\text{OCH}_3)_2$ (NCH_3). Durch Einwirkung von Methyljodid auf die alkalische

1) Dieses Archiv 236, 535.

2) Dieses Archiv 251, 151.

Lösung des Isobebeerins läßt sich diese Verbindung nicht darstellen, da sich das Methyljodid dann gleichzeitig an den Stickstoff anlagert. Ebenso wirkt Dimethylsulfat wohl methylierend, aber gleichzeitig entsteht das quartäre Sulfat. Hingegen läßt sich das Methyl-isobebeerin durch Einwirkung von Nitrosomethylurethan auf die Lösung des Isobebeerins in Kalilauge gewinnen. Durch Anlagerung von Methyljodid an diese Verbindung entsteht dasselbe Methyl-isobebeerin-jodmethylat wie beim Kochen der alkalischen Lösung des Isobebeerins mit Methyljodid. Auch die Umsetzung des Methyl-isobebeerin-dimethylsulfats mit Kaliumjodid liefert dasselbe quartäre Jodid. Das Methyl-isobebeerin ist im Gegensatz zum Isobebeerin in Alkalien unlöslich, hingegen löst es sich, wenn auch nicht sehr reichlich, in Aether, Benzol und Alkohol. Auch das Isobebeerinjodäthylat und das Aethyl-isobebeerin-jodäthylat lassen sich leicht darstellen.

Zur weiteren Aufklärung der Konstitution des Isobebeerins unterwarfen wir es dem H o f m a n n'schen A b b a u. In methylalkoholischer Natronlauge löst sich das Alkaloid leicht auf. Wird diese Lösung mit einem Ueberschuß von Methyljodid gekocht, so findet gleichzeitig Methylierung des Hydroxyls und Anlagerung von Methyljodid an den Stickstoff statt, und nach kurzer Zeit fällt das Jodmethylat des Methyl-isobebeerins als Krystallbrei aus:



Die Verbindung ist in heißem Wasser erheblich schwerer löslich, als das Isobebeerinjodmethylat¹⁾ und bildet farblose, bei 294° schmelzende Krystalle. Aus dem Methyl-isobebeerin-jodmethylat wird durch Kochen mit Natronlauge Jodwasserstoff abgespalten. Es ist indessen zur Umsetzung ein sehr langes Kochen erforderlich, und die Ausbeute läßt zu wünschen übrig. Diese Uebelstände wurden beseitigt, als wir das Jodmethylat erst in das Chlormethylat überführten und dieses mit Natronlauge kochten. Die hierbei entstehende M e t h i n b a s e, die die Bruttoformel eines Dimethylisobebeerins, $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$, besitzt, ist als Methylisobebeerinmethin zu bezeichnen. Sie ist in Alkohol schwer löslich und krystallisiert aus ihm in farblosen, bei 211° schmelzenden Nadeln. Beim Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure gibt sie eine kirschrote Lösung. Sie liefert gut krystallisierende

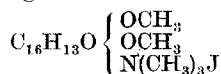
¹⁾ Dieses Archiv 251, 146.

Salze, von denen das Hydrochlorid, das Sulfat, das Perchlorat und das Pikrat dargestellt wurden. Der ungesättigte Charakter der Verbindung zeigt sich daran, daß ihre Lösung in verdünnter Schwefelsäure Kaliumpermanganat sofort entfärbt, und daß sie in Chloroform gelöst und mit einer Lösung von Brom in Chloroform versetzt, annähernd zwei Atome Brom addiert.

Diese Methinbase ist bei der Spaltung des Methylisobebeerin-jodmethylats durch Alkalien stets das Hauptprodukt, aber neben ihr entsteht unter gewissen Bedingungen in geringer Menge eine andere Verbindung derselben Zusammensetzung vom Schmelzpunkt 185°. Wir wollen die das Hauptprodukt bildende bei 211° schmelzende Verbindung als α -Methylisobebeerinmethin, die Verbindung vom Schmelzpunkt 185° als β -Methylisobebeerinmethin bezeichnen. Die α -Verbindung ist optisch inaktiv, die β -Verbindung ist rechtsdrehend.

Schließlich versuchten wir auch die Spaltung des Methylisobebeerin-jodmethylats nach der Methode von Emde durch Natriumamalgam herbeizuführen, und es zeigte sich, daß hierbei nicht nur dieselbe Methinbase entsteht, sondern daß ihre Darstellung erst auf diesem Wege lohnend wird. Man erhält auf diese Weise nur eine Methinbase, und zwar die α -Verbindung (Schmelzpunkt 211°). Nach den Untersuchungen Emde's¹⁾ läßt sich Piperidin durch Reduktion seiner quartären Ammoniumverbindungen nicht aufspalten, andererseits liefern Tetrahydrochinolinderivate beim Hofmann'schen Abbau keine Ringöffnung, sondern das tertiäre Alkyltetrahydrochinolin, während die Tetrahydroisochinoliniumverbindungen beim Hofmann'schen Abbau und bei der alkalischen Reduktion zu den gleichen des-Basen aufgespalten werden. Da nun das Methylisobebeerin-jodmethylat nach beiden Spaltungsmethoden dieselbe Methinbase liefert, die, wie sogleich gezeigt werden soll, zwei Methylene am Stickstoff enthält, so ist das Isobebeerin damit in die Reihe der Isochinolinabkömmlinge eingereiht.

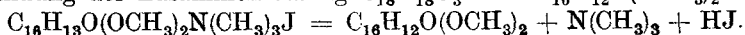
Das α -Methylisobebeerinmethin vereinigt sich leicht mit Methyljodid. Die Lösung dieses Jodmethylats,



gibt beim Schütteln mit Silberoxyd eine stark alkalisch reagierende Flüssigkeit, doch wirkt das Silberoxyd gleichzeitig oxydierend, so

¹⁾ Liebig's Annalen 391, 89.

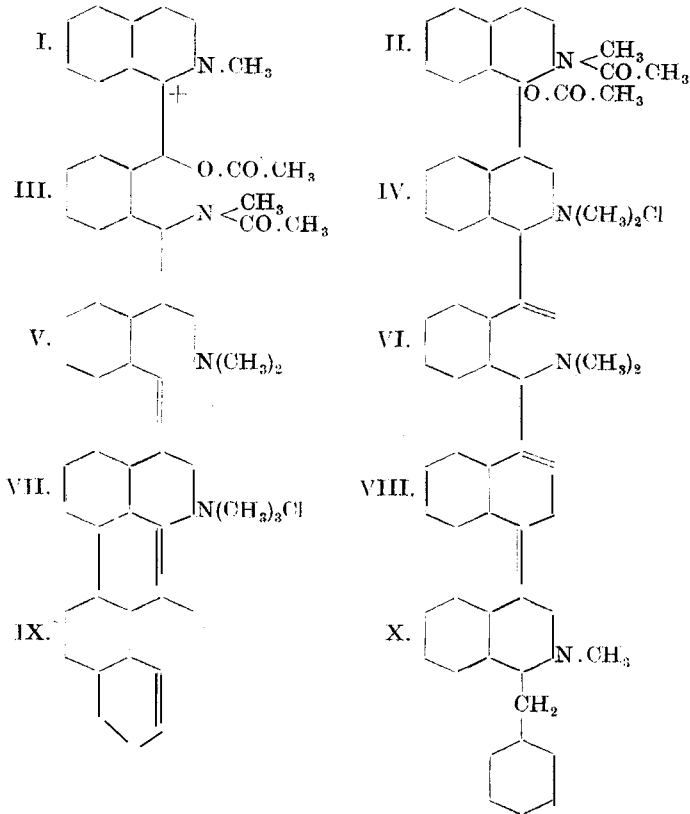
daß in das Filtrat nur geringe Mengen des erwarteten Ammoniumhydroxyds übergehen. Hingegen gelang die Spaltung des Methylisobebeerinmethin-methyljodids in Trimethylamin, Jodwasserstoff und eine stickstofffreie Verbindung sowohl durch Natronlauge, wie durch Natriumamalgam, aber das Resultat ist in beiden Fällen verschieden. Beim Kochen mit Natronlauge entsteht eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{18}H_{18}O_3$ oder $C_{16}H_{12}O(OCH_3)_2$:



Auch hier verläuft die Reaktion viel glatter, wenn man an Stelle des Jodmethylats das Chlormethylat verwendet. Das entweichende Trimethylamin wurde durch Ueberführung in das Platin- und Golddoppelsalz nachgewiesen.

Unterwirft man das Chlormethylat der reduzierenden Spaltung durch Natriumamalgam, so entsteht die um zwei Wasserstoffatome reichere Verbindung $C_{18}H_{20}O_3$, in der sich die Anwesenheit einer Doppelbindung durch die Darstellung des Bromadditionsproduktes $C_{18}H_{20}Br_2O_3$ feststellen ließ. Die Gewinnung eines Tetrabromids aus $C_{18}H_{18}O_3$ hingegen gelang nicht.

Hält man alle diese Umstände zusammen, so ergibt sich, daß das Isobebeerin den in der Formel I wiedergegebenen Atomkomplex enthält, der allein eine befriedigende Erklärung der beschriebenen Umsetzungen bietet. Die in der Formel mit einem Kreuz bezeichnete Stelle ist die des asymmetrischen Kohlenstoffatoms. Die Aufspaltung durch Essigsäureanhydrid führt zu zwei Verbindungen, von denen die eine optisch aktiv, die andere inaktiv ist. Diese Aufspaltung kann auf zwei Wegen erfolgen, die zu den Verbindungen II und III führen. Die Asymmetrie bleibt zwar in beiden Fällen erhalten, aber bei der Entstehung der Verbindung II ist das asymmetrische Kohlenstoffatom an der Aufspaltung direkt beteiligt, hat einen Substituenten aufgenommen und ist hierbei racemisiert worden. In derselben Weise erfolgt die Aufspaltung des Chlormethylats (IV) zu den beiden Methinbasen V und VI. Die α -Verbindung ist inaktiv, sie entspricht also der Formel V, während in der Formel VI das asymmetrische Kohlenstoffatom unverändert geblieben ist, dieser Atomkomplex kommt also der aktiven β -Verbindung zu. Für die aus dem Chlormethylat VII gewonnenen stickstofffreien Verbindungen ergeben sich dann die Formeln VIII und IX. Das β -Methylisobebeerinmethin (VI) sollte nach der Vereinigung mit Methyljodid unter nochmaliger Abspaltung von Jodwasserstoff ebenfalls zu der Verbindung VIII führen, doch war die Ausbeute an dieser Methinbase so gering, daß wir auf ihre Weiterverarbeitung verzichten mußten.



Die Pareiraalkaloide entstammen einer den Papaveraceen verwandten Pflanzenfamilie, und es liegt nahe, an Beziehungen zwischen ihnen und den Opiumalkaloiden zu denken. Das Iso-bebeerin ist ein Isomeres des Codeins und besitzt, wie dieses, ein methyliertes Stickstoffatom, ein freies und methyliertes Hydroxyl. Da das freie Hydroxyl des Codeins ein alkoholisches, das des Iso-bebeerins ein phenolisches ist, so besitzt das Iso-bebeerin in seinem Verhalten gegen manche Reagentien mehr Aehnlichkeit mit dem Morphin. Hierher gehört seine Löslichkeit in Alkalien, ferner seine Empfindlichkeit gegen Oxydationsmittel, die zur Folge hat, daß es die Reduktionsreaktionen des Morphins zum Teil in ganz gleicher, zum Teil in ähnlicher Weise zeigt. So setzt es aus Jodsäure Jod in Freiheit, und aus Kaliumferricyanid und Eisenchlorid bildet es Berlinerblau. Beim Verreiben einer Mischung aus Iso-bebeerin und Zucker mit konzentrierter Schwefelsäure tritt Rotfärbung ein, wie

beim Morphin. Konzentrierte Schwefelsäure löst das Isobebeerin in der Kälte farblos, beim Erwärmen wird die Lösung kirschrot. Die Liebermann'sche Phenolreaktion zeigt es ganz ähnlich dem Morphin. Die Pellagri'sche Reaktion, die auf der Bildung von Apomorphin beruht, gibt das Isobebeerin nicht. Das Methylisobebeerinmethin färbt sich beim Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure erst rot, dann blau, Methylmorphinmethin färbt sich hierbei violett.

Die Verkettung zweier wahrer oder hydrierter Benzolringe mit einem stickstoffhaltigen Ringe, wie sie die beiden Gruppen der Opiumalkaloide aufweisen, ist in der Natur sehr verbreitet, und es spricht alles dafür, daß sie sich auch in den Alkaloiden der Pareirawurzel wiederfindet. Völlig ungeklärt ist in diesen noch die Rolle des dritten Sauerstoffatoms, das sich vermutlich in ätherartiger Bindung befindet, die aber nicht mit der des Morphins zu vergleichen ist, da es nicht gelingt, das Isobebeerin in eine dem Apomorphin analoge Verbindung überzuführen. Die Versuche, durch Destillation des Isobebeerins mit Zinkstaub zum Phenanthren oder durch Oxydation der beim Hofmann'schen Abbau erhaltenen stickstofffreien Verbindung zu einem Derivat des Phenanthrens zu gelangen, schlugen fehl, so daß wir vorläufig das Isobebeerin nicht als ein Phenanthrenderivat ansehen können. Vielmehr müssen wir ihm nach dem bisher vorliegenden Material das durch die Formel X wiedergegebene Kohlenstoff-Stickstoffgerüst zuschreiben, wonach es zu den Benzylisochinolinabkömmlingen gehören würde. Zweifelhaft bleibt noch die Verteilung der beiden Substituenten OH und OCH_3 auf die beiden Benzolringe und die Stellung des dritten Sauerstoffatoms. Bei Annahme einer ätherartigen Bindung dieses Sauerstoffs verlangt die Formel $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, daß einer der beiden Benzolringe durch Aufnahme zweier Wasserstoffatome hydriert ist. Der Versuch, das Isobebeerin durch Zinn und Salzsäure, durch Natriumamalgam oder auf katalytischem Wege mit Hilfe von kolloidem Palladium zur Aufnahme von Wasserstoff zu veranlassen, gelang nicht, die Base blieb hierbei unverändert.

Die Oxydation des Endproduktes der erschöpfenden Methylierung, der Verbindung $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$, durch Kaliumpermanganat lieferte eine Säure und eine andere Verbindung, vermutlich das entsprechende Glykol, beide Verbindungen standen uns aber nur in so geringer Menge zur Verfügung, daß wir ihre genauere Charakterisierung vorläufig aufgeben mußten.

Die Pareirawurzel hat in Deutschland wohl niemals als Arzneimittel Verwendung gefunden, hingegen diente sie in England und

Amerika als Fiebermittel und findet dort auch heute noch Anwendung. Da früher nur die Wurzel und das Gemisch der Rohbasen (als *Bebeerinum purum*) in den Handel kamen, so sind die einzelnen Alkaloide niemals auf ihre therapeutische Wirkung untersucht worden. Heute ist von den Alkaloiden dieser Wurzel das Isobebeerin das einzige, das (als *Bebeerinum sulfuricum crystallisatum*) im Handel zu haben ist. Das therapeutische Verhalten dieses Alkaloids und einiger seiner Derivate ist im pharmakologischen Institut der Universität Greifswald untersucht worden. Im Anschluß an den experimentellen Teil teilen wir das Ergebnis dieser Untersuchung mit, aus der besonders hervorzuheben ist, daß das Isobebeerin keine fieberwidrige, sondern eine narkotische Wirkung besitzt, und daß es nicht als der Träger der therapeutischen Wirkung der Pareirawurzel anzusehen ist.

Experimenteller Teil.

Farbenreaktionen des Isobebeerins.

In konzentrierter Schwefelsäure löst sich das Isobebeerin in der Kälte farblos, beim Erwärmen färbt sich die Lösung erst rosa, dann kirschrot.

Gibt man zu der kalt bereiteten, farblosen Lösung in konzentrierter Schwefelsäure einen Tropfen Eisenchloridlösung, so tritt allmählich Rosafärbung auf.

Die farblose Lösung in konzentrierter Schwefelsäure färbt sich auf Zusatz eines Tropfens konzentrierter Salpetersäure erst braungelb, dann rosa, beim Erwärmen wird die Lösung farblos. Dies beruht auf einer völligen Verbrennung des Alkaloids, dessen starke Empfindlichkeit gegen Oxydationsmittel schon hervorgehoben wurde.

Ebenso löst sie sich in konzentrierter Salpetersäure mit hellbrauner Farbe, aber beim Erwärmen wird die Lösung sehr bald völlig entfärbt.

Ist die Menge der Salpetersäure sehr gering, wie im Erdmann'schen Reagens, so ist die in der Kälte hergestellte Lösung braungelb, färbt sich allmählich rosa und beim Erwärmen dunkelrot.

Millon'sches Reagens löst in der Kälte mit bräunlicher Farbe, die allmählich in Kirschrot übergeht.

Froehde's Reagens gibt in der Kälte eine blauviolette Lösung, beim Erwärmen tritt ein unbeständiges Rot auf, das bald in Braun übergeht.

Gibt man zu der Lösung in konzentrierter Schwefelsäure einige Tropfen 1%iger Lösung von seleniger Säure, so färbt sie sich in der Kälte langsam dunkelrot, beim Erwärmen wird sie braun.

Mandelin's Reagens gibt keine eindeutige Färbung. Die kalt bereitete Lösung ist braunrot und wird allmählich schmutzig grün, beim Erwärmen dunkelbraun.

Arsensäurehaltige Schwefelsäure löst in der Kälte farblos, beim Erwärmen rotbraun.

Marquis' Reagens löst in der Kälte unter schwacher Blaufärbung, beim Erwärmen wird die Lösung rotbraun.

Gibt man zu der farblosen Lösung in konzentrierter Schwefelsäure etwas Wismutsubnitrat, so färbt sich die Lösung schmutzig rot, auf Zusatz von wenig Wasser entsteht eine rein rote Farbe, durch viel Wasser wird die Lösung gelb. Erwärmt man aber die schwefelsaure, mit Wismutsubnitrat versetzte Lösung, so wird sie farblos, während die Morphin enthaltende Lösung bei gleicher Behandlung braun wird. Es geht hieraus hervor, daß die völlige Oxydation unter Bildung farbloser Verbindungen beim Isobebeerin viel leichter stattfindet, als beim Morphin.

Die genau neutralisierte Lösung des Isobebeerins in verdünnter Salzsäure gibt mit Eisenchlorid keine Blaufärbung (wie das Morphin), sondern eine gelbgrüne Färbung, die beim Erwärmen erst schmutzig rot, dann rein grün wird.

Die folgenden Reaktionen des Isobebeerins gleichen völlig denen des Morphins:

Eine Verreibung des Alkaloids mit Zucker wird durch konzentrierte Schwefelsäure rot gefärbt.

Aus einer Kaliumferricyanid und Eisenchlorid enthaltenden Lösung fällt auf Zusatz des Alkaloides Berlinerblau.

Aus einer mit Schwefelsäure angesäuerten Lösung von jodsaurem Kalium scheidet sich auf Zusatz des Alkaloids Jod aus.

In bezug auf die Reduktionsreaktionen verhalten sich Bebeerin und β -Bebeerin ebenso wie Isobebeerin, charakteristische Farbenreaktionen aber geben sie nicht, sondern nur gelbe bis grünbraune Färbungen.

Dibenzoyl-isobebeerin: $C_{18}H_{19}(COC_6H_5)_2NO_3$.

2 g Isobebeerin wurden mit 10 g Benzoesäureanhydrid sechs Stunden im geschlossenen Rohr auf 160° erhitzt. Der Inhalt des Rohres stellt nach dem Erkalten ein sprödes Harz dar, das sich in

wenig Aether löst, aus dieser Lösung wird aber durch weiteren Aetherzusatz ein flockiger Niederschlag gefällt. Dieser wird zur Entfernung des Benzoessäureanhydrids mit viel Aether ausgewaschen und in Alkohol gelöst. Auf reichlichen Wasserzusatz entsteht in der alkoholischen Lösung eine milchige Trübung, aber keine Fällung. Erst auf Zusatz von Salzsäure findet Zusammenballung statt, und es fällt ein hellgelber, flockiger Niederschlag aus. Wird dieser in Alkohol gelöst, so hinterbleiben beim Eindunsten körnige, hellgelbe Krystalle, die bei 225° schmelzen. In Säuren und Alkalien ist die Verbindung unlöslich, ebenso in Aether, hingegen leicht löslich in Alkohol, Benzol und Chloroform. In konzentrierter Schwefelsäure löst sie sich mit intensiv roter Farbe, während die Acetylverbindungen mit konzentrierter Schwefelsäure rotviolette Lösungen geben¹⁾.

0,1526 g Substanz gaben 0,4247 g CO_2 und 0,0777 g H_2O .

0,1071 g Substanz gaben 0,2958 g CO_2 und 0,0538 g H_2O .

0,1243 g Substanz gaben 3,0 ccm N ($B = 761$ mm, $t = 27^{\circ}$).

Berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{NO}_5$:	Gefunden:		
C 75,7	75,9	75,3	—
H 5,7	5,7	5,6	—
N 2,7	—	—	2,7

Methyl-isobebeerin: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}(\text{OCH}_3)_2(\text{NCH}_3)$.

Die Methylierung des Isobebeerins erfolgte durch Einwirkung von Diazomethan im Status nascens. 3 g Isobebeerin wurden in 10 ccm Methylalkohol suspendiert, hierauf wurden 2 g Nitrosomethylurethan und allmählich unter Umschütteln 20 ccm methylalkoholischer Normal-Kalilauge hinzugefügt. Nach mehrstündigem Stehen wurden noch zweimal je 0,5 g Nitrosomethylurethan und 4 ccm der methylalkoholischen Kalilauge hinzugegeben. Nach mehreren Stunden wurde aus der Lösung durch Wasserzusatz ein gelber Niederschlag gefällt. Die Reinigung der methylierten Base erfolgt am besten durch fraktionierte Fällung der Benzollösung durch Petroläther, der zuerst braune Verunreinigungen und sodann das Methyl-isobebeerin als blaßgelben Niederschlag fällt. Die Verbindung ist im Gegensatz zum Isobebeerin amorph. In Alkalien ist sie unlöslich, schwer löslich in Aether und Alkohol, leichter in Chloroform und Benzol. Sie besitzt keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern zersetzt sich bei etwa 225° .

0,1742 g Substanz gaben 0,4659 g CO_2 und 0,1105 g H_2O .

0,1458 g Substanz gaben 5,6 ccm N ($B = 756$ mm, $t = 20^{\circ}$).

¹⁾ Dieses Archiv 251, 142.

Berechnet für $C_{19}H_{23}NO_3$:	Gefunden:
C 72,9	72,9
H 7,3	7,1
N 4,5	4,4

Wird das Methyl-isobebeerin in wenig Chloroform gelöst und mit Methyljodid auf dem Wasserbade erwärmt, so fällt allmählich ein krystallisierter Niederschlag, der aus heißem Wasser in farblosen Nadeln erhalten wird, die bei 294° schmelzen. Diese Verbindung ist identisch mit dem sogleich zu beschreibenden Methyl-isobebeerin-methyljodid.

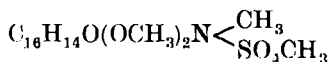
Methyl-isobebeerin-methyljodid: $C_{16}H_{14}O(OCH_3)_2N(CH_3)_2J$.

Die gleichzeitige Methylierung des Hydroxyls des Isobebeerins und die Anlagerung von Methyljodid erfolgt beim Kochen des Isobebeerins mit Jodmethyl in alkalischer Lösung. Während das Isobebeerin in Alkohol fast unlöslich ist, löst es sich in alkoholischer Natronlauge leicht auf. 6 g Isobebeerin wurden in eine Lösung von 0,5 g metallischem Natrium in 20 g Methylalkohol eingetragen und 5 g Methyljodid hinzugefügt. Es entsteht eine klare Lösung, aus der sich beim Kochen auf dem Wasserbade nach wenigen Minuten ein Krystallbrei ausscheidet. Dieses Jodmethylat ist in kaltem Wasser wenig, in heißem ziemlich reichlich löslich und bildet, aus Wasser umkrystallisiert, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 294° . Wenige Grade höher zersetzt sich die Verbindung unter starkem Aufblähen.

0,2098 g Substanz gaben	0,4085 g CO_2	und	0,1071 g H_2O .
0,1985 g Substanz gaben	0,3870 g CO_2	und	0,1008 g H_2O .
0,1233 g Substanz gaben	0,0629 g AgJ.		

Berechnet für $C_{20}H_{26}NO_3J$:	Gefunden:
C 52,8	53,1 53,1 --
H 5,7	5,7 5,7 --
J 27,9	--- -- 27,6

Wie es früher für das Bebeerin¹⁾ festgestellt wurde, so erfolgt auch beim Isobebeerin durch Einwirkung von Dimethylsulfat auf die natronhaltige Lösung sowohl Methylierung des Hydroxyls, wie Anlagerung des Dimethylsulfats an den Stickstoff. Es entsteht also hierbei das Methyl-isobebeerin-dimethylsulfat:



¹⁾ Dieses Archiv 249, 416.

Seine Darstellung erfolgte auf dem Wege, den P s c h o r r¹⁾ bei der Methylierung des Morphins eingeschlagen hat. 3 g Isobebeerin wurden in 20 ccm Normal-Kalilauge gelöst, in Eiswasser gestellt und häufig geschüttelt. Nach zwei Stunden war völlige Klärung eingetreten. Es wurden in Abständen von einer halben Stunde noch dreimal je 5 ccm Normal-Kalilauge und 2 ccm Dimethylsulfat hinzugefügt. Die Lösung gibt mit Kaliumjodid eine weiße Fällung des Methyl-isobebeerin-methyljodids. Wird der Niederschlag aus Wasser umkrystallisiert, so erhält man dieselben bei 294° schmelzenden Nadeln, wie bei der Methylierung durch Methyljodid.

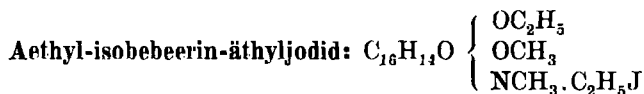
Isobebeerin-äthyljodid: $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot C_2H_5J$.

Isobebeerin wird in Chloroformlösung mit einem Ueberschuß von Aethyljodid gekocht. Es fällt allmählich ein Niederschlag aus, der in heißem Wasser leicht löslich ist und sich beim Erkalten in kugelförmig zusammenstehenden Nadeln abscheidet. Bei 264—265° schmilzt die Verbindung unter Zersetzung.

0,1050 g Substanz gaben 0,2022 g CO₂ und 0,0526 g H₂O.

0,1123 g Substanz gaben 0,0576 g AgJ.

Berechnet für $C_{20}H_{26}NO_3J$:	Gefunden:
C 52,8	52,5 —
H 5,7	5,6 —
J 27,9	— 27,7



Läßt man Aethyljodid auf die alkalische Lösung des Isobebeerins einwirken, so wird das Hydroxyl äthyliert und gleichzeitig lagert sich Aethyljodid an den Stickstoff an. 2 g Isobebeerin wurden in 15 ccm alkoholischer ½-N.-Kalilauge gelöst und mit 2 g Aethyljodid eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Beim Erkalten fällt nichts aus, aber auf Zusatz von Wasser fällt ein krystallinisches, gelbliches Pulver. Die Verbindung ist in Alkohol leicht, in kaltem Wasser sehr schwer löslich und scheidet sich beim Erkalten der heißen wässerigen Lösung als sehr voluminöser, aus sehr feinen Nadeln bestehender Niederschlag aus. Sie schmilzt bei 240°.

0,1432 g Substanz gaben 0,2867 g CO₂ und 0,0801 g H₂O.

0,1257 g Substanz gaben 0,0599 g AgJ.

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 44, 2635.

Berechnet für $C_{22}H_{20}NO_2J$:	Gefunden:
C 54,7	54,6
H 6,2	6,3
J 26,2	25,7

α -Methyl-isobebeerinmethin: $C_{16}H_{13}O(OCH_3)_2N(CH_3)_2$.

Wir gewannen diese Base zuerst durch Kochen des Methylisobebeerin-methyljodids mit Natronlauge. 5 g des Jodmethylats wurden in 150 g Wasser gelöst und 15 g Aetznatron hinzugefügt, worauf die Lösung sechs Stunden im Oelbade gekocht wurde. Die Methinbase scheidet sich hierbei krystallinisch aus. Wird sie aus Alkohol umkrystallisiert, so erhält man sie in farblosen Stäbchen vom Schmelzpunkt 211° . Die Ausbeute ist bei dieser Darstellung nur gering, da sich das Jodmethylat nur sehr langsam umsetzt und sich schließlich bei fortgesetztem Kochen Ammoniakgeruch bemerkbar macht, mithin weitergehende Zersetzungen stattfinden. Mehr Erfolg hatten wir, als wir an Stelle des Jodmethylats das Chlormethylat der Reaktion unterwarfen, die dann viel schneller und ohne störende Nebenreaktionen verläuft. Es wurde zu diesem Zweck die Lösung des Jodmethylats mit Silberchlorid geschüttelt und das Filtrat mit Natronlauge gekocht. Dasselbe α -Methyl-isobebeerinmethin entsteht auch bei der Spaltung durch Natriumamalgam. Auch hier benutzten wir nach dem Vorgange Emde's¹⁾ das Chlorid. Dampf man die wässrige Lösung des Methylisobebeerinmethylchlorids ein, so hinterbleibt es als eine zähe, in Wasser sehr leicht lösliche Masse. Das aus 5 g des Jodids gewonnene Chlorid wurde in 50 ccm Wasser gelöst und in die erwärmte Lösung wurden nach und nach 100 g 5%iges Natriumamalgam unter häufigem Schütteln eingetragen. Die Methinbase scheidet sich hierbei als weiße, auf der Flüssigkeit schwimmende Masse ab.

Das bei 211° schmelzende α -Methyl-isobebeerinmethin ist optisch inaktiv. Aus der heiß gesättigten alkoholischen Lösung fällt es nur unvollkommen aus, die Ausfällung wird daher zweckmäßig durch Wasserzusatz vervollständigt. Man erhält es dann in in Büscheln zusammenstehenden Nadeln.

Die erste und vierte der folgenden Analysen ist mit der aus dem Jodid durch Natronlauge erhaltenen Base ausgeführt worden, die zweite und dritte mit der aus dem Chlorid durch Natriumamalgam gewonnenen.

¹⁾ Liebigs Annalen 891, 89.

0,1687 g Substanz gaben 0,4527 g CO₂ und 0,1133 g H₂O.
 0,1220 g Substanz gaben 0,3278 g CO₂ und 0,0790 g H₂O.
 0,1739 g Substanz gaben 0,4697 g CO₂ und 0,1259 g H₂O.
 0,1814 g Substanz gaben 4,5 cern N (B = 759 mm, t = 20°).

Berechnet für C ₂₀ H ₂₅ NO ₃ :		Gefunden:			
C	73,4	73,2	73,3	73,6	—
H	7,6	7,5	7,2	8,0	—
N	4,3	—	—	—	4,5

In konzentrierter Schwefelsäure löst sich das α -Methyl-isobebeerinmethin farblos, beim Erwärmen wird die Lösung kirschrot. Die anderen Alkaloidreaktionen sind wenig charakteristisch. Die kalt bereiteten Lösungen in konzentrierter Schwefelsäure mit oxydierenden Agentien sind hellbraun bis rot, nur die Lösung in seleniger Säure enthaltender Schwefelsäure ist blauviolett, beim Erwärmen werden sie sämtlich rot.

Salze des α -Methyl-isobebeerinmethins.

Hydrochlorid, C₂₀H₂₅NO₃.HCl. Die Base löst sich nur langsam in verdünnter Salzsäure. Beim Erkalten der Lösung krystallisiert das Salz in großen, farblosen Nadeln. Es kann aus angesäuertem Wasser leicht umkrystallisiert werden. Bei 282° zersetzt es sich.

0,1124 g Substanz gaben 0,0440 g AgCl.

Berechnet für C ₂₀ H ₂₅ NO ₃ .HCl:		Gefunden:	
Cl	9,8	9,7	

Sulfat, (C₂₀H₂₅NO₃)₂H₂SO₄. Wird die Base in der zur Bildung des neutralen Sulfats erforderlichen Menge heißer Normal-Schwefelsäure gelöst, so fällt das Salz beim Erkalten in büschelförmig zusammenstehenden Nadeln aus. Bei 295° beginnt es sich zu bräunen und zersetzt sich oberhalb 305°.

0,1114 g Substanz gaben 0,0343 g BaSO₄.

Berechnet für (C ₂₀ H ₂₅ NO ₃) ₂ H ₂ SO ₄ :		Gefunden:	
SO ₄	12,8	12,7	

Perchlorat, C₂₀H₂₅NO₃.HClO₄. Dieses Salz erhält man am leichtesten durch Zusatz von Ueberchlorsäure zu der alkoholischen Lösung der Base. Es fällt dann in farblosen Stäbchen aus. Nur aus sehr viel Wasser läßt es sich umkrystallisieren. Bei 285° bräunt es sich und zersetzt sich wenige Grade höher.

0,1015 g Substanz gaben 0,0346 g AgCl (bei der Bestimmung nach Carius).

Berechnet für C ₂₀ H ₂₅ NO ₃ .HClO ₄ :		Gefunden:	
Cl	8,3	8,4	

Pikrat, $C_{20}H_{25}NO_3 \cdot C_6H_2(OH)(NO_2)_3$. Versetzt man die alkoholische Lösung der Base mit alkoholischer Pikrinsäurelösung, so fällt ein gelber, krystallinischer Niederschlag aus, der in Alkohol und in Wasser kaum löslich ist. Ein geeignetes Lösungsmittel ließ sich nicht finden, er wurde daher nur mit Alkohol und Wasser gewaschen. Das Salz schmilzt dann bei $202-204^\circ$.

0,1074 g Substanz gaben 9,6 ccm N (B = 765 mm, t = 24°).

Berechnet für $C_{26}H_{28}N_4O_{10}$:	Gefunden:
N 10,1	10,0

β -Methyl-isobebeerinmethin: $C_{16}H_{13}O(OCH_3)_2N(CH_3)_2$.

Während die Aufspaltung des Methyl-isobebeerin-methylchlorids durch Natriumamalgam eindeutig verläuft, indem sie nur zu der bei 215° schmelzenden Methinbase führt, entsteht bei der Spaltung durch Natronlauge noch eine isomere Verbindung, das β -Methyl-isobebeerinmethin. Die Menge, in der diese Verbindung entsteht, tritt gegenüber der α -Verbindung sehr zurück, so daß wir uns mit ihrer Charakterisierung durch einige Salze begnügen mußten. Die β -Verbindung ist die in Alkohol leichter lösliche und findet sich daher beim Umkrystallisieren der α -Verbindung in der Mutterlauge. Die beim Eindampfen der Mutterlauge hinterbleibende geringe Krystallmasse war stets bräunlich gefärbt, doch gelang es die Verbindung aus ihrer Lösung in Pyridin durch vorsichtige Fällung mit Wasser in farblosen Nadeln zu erhalten. Sie schmilzt bei 185° . Gegen konzentrierte Schwefelsäure zeigt sie ein von der α -Verbindung abweichendes Verhalten. Während diese beim Erwärmen mit Schwefelsäure eine kirschrote Lösung gibt, wird die Lösung der β -Verbindung beim Erwärmen vorübergehend grüngelb, dann ebenfalls kirschrot, dann plötzlich rein blau. Die Lösung in verdünnter Schwefelsäure entfärbt Kaliumpermanganat ebenso leicht, wie die α -Verbindung.

0,1411 g Substanz gaben 5,8 ccm N (B = 750 mm, t = 24°).

Berechnet für $C_{26}H_{26}NO_3$:	Gefunden:
N 4,3	4,5

Während das α -Methyl-isobebeerinmethin optisch inaktiv ist, ist die β -Verbindung, wie das Isobebeerin, *rechtsdrehend*. 0,14 g der Base, in Pyridin zu 10 ccm gelöst, rufen im dm-Rohr bei 20° eine Drehung von $+2,4^\circ$ hervor. Hieraus berechnet sich

$$[\alpha]_D^{20} = +171,4^\circ.$$

Das spezifische Drehungsvermögen des Isobebeerins, ebenfalls in Pyridinlösung beobachtet, beträgt $+68,4^{(1)}$, die Drehung hat

¹⁾ Dieses Archiv 250, 690.

also durch die Aufspaltung und den Eintritt einer Doppelbindung eine bedeutende Steigerung erfahren.

Salze des β -Methyl-isobebeerinmethins.

Hydrochlorid, $C_{20}H_{25}NO_3 \cdot HCl$. In verdünnter Salzsäure löst sich die Base zunächst auf, aber bald krystallisiert das salzsaure Salz in rhombischen Täfelchen aus. In kaltem Wasser ist es schwer löslich.

0,2010 g Substanz gaben 0,0765 g $AgCl$.

Berechnet für $C_{20}H_{25}NO_3 \cdot HCl$:	Gefunden:
Cl 9,8	9,4

Sulfat, $C_{20}H_{25}NO_3 \cdot H_2SO_4$. Auch in verdünnter Schwefelsäure löst sich die Base, um bald darauf als Sulfat in sternförmig zusammenstehenden Nadeln wieder auszufallen. Wie die Analyse zeigt, liegt das saure Sulfat vor.

0,2225 g Substanz gaben 0,1231 g $BaSO_4$.

Berechnet für $C_{20}H_{25}NO_3 \cdot H_2SO_4$:	Gefunden:
SO_4 22,7	22,6

Perchlorat, $C_{20}H_{25}NO_3 \cdot HClO_4$. Dieses Salz wurde ebenso gewonnen, wie das Perchlorat der α -Base. Es läßt sich aus viel heißem Wasser umkrystallisieren und fällt dann in sternförmig angeordneten Nadeln aus.

0,1298 g Substanz gaben 0,0430 g $AgCl$.

Berechnet für $C_{20}H_{25}NO_3 \cdot HClO_4$:	Gefunden:
Cl 8,3	8,2

α -Methyl-isobebeerinmethin-methyljodid: $C_{18}H_{13}O(OCH_3)_2N(CH_3)_3J$.

Zur Ueberführung in das Jodmethylat wurde das α -Methyl-isobebeerinmethin in methylalkoholischer Lösung mit einem Ueberschuß von Methyljodid eine Stunde am Rückflußkühler gekocht. Beim Erkalten fällt das Jodmethylat in rhombischen Tafeln aus. Ebenso fällt es beim Umkrystallisieren aus heißem Wasser, in dem es nur wenig löslich ist. Sein Schmelzpunkt liegt sehr hoch. Oberhalb 300° färbt es sich dunkel, ist aber bei 325° noch nicht geschmolzen.

0,1066 g Substanz gaben 0,2087 g CO_2 und 0,0572 g H_2O

0,1238 g Substanz gaben 0,0614 g AgJ .

Berechnet für $C_{18}H_{13}O \cdot CH_3J$:	Gefunden:
C 53,7	53,4
H 6,0	6,0
J 27,0	26,8

α -Methyl-isobebeerin-methylchlorid: $C_{16}H_{13}O(OCH_3)_2N(CH_3)_3Cl$.

Zur Ueberführung in das Chlorid wurde das Jodid in heißem Wasser gelöst und durch Schütteln mit Silberchlorid entjodet. Das Filtrat hinterläßt beim Eindampfen eine in Wasser leicht lösliche Krystallmasse. In wenig heißem Wasser gelöst krystallisiert die Verbindung bei langsamem Erkalten in langen, schmalen Stäbchen. Ihr Schmelzpunkt liegt oberhalb 310° .

0,1050 g Substanz gaben 0,2551 g CO_2 und 0,0706 g H_2O .

0,1145 g Substanz gaben 0,0428 g $AgCl$.

Berechnet für $C_{20}H_{28}NO_3 \cdot CH_3Cl$:	Gefunden:
C 66,6	66,3
H 7,5	7,5
Cl 9,4	9,3

Spaltung des Methyl-isobebeerinmethin-methyljodids und -chlorids.

1. Spaltung in Trimethylamin und die Verbindung $C_{18}H_{18}O_3$.

Der Versuch, das Methyl-isobebeerinmethin-methyljodid durch Silberoxyd in die Ammoniumbase überzuführen, mißlang, da die Verbindung durch Silberoxyd oxydiert wird. Für die Spaltung des Jodmethylats erwies sich folgendes Verfahren geeignet: 3,5 g des Jodids wurden in fast 2 Liter Wasser gelöst und mit 7 g Aetzkali mehrere Stunden gekocht. Unter Entwicklung basischer Dämpfe, die in verdünnte Salzsäure geleitet wurden, schied sich allmählich ein krystallinischer Körper aus, der sich aber noch als stickstoff- und jodhaltig erwies und daher noch Jodmethylat enthielt. Von diesem wurde er durch wiederholtes Auskochen mit Wasser befreit. Um die hinterbleibende stickstoff- und jodfreie Substanz in gut krystallisiertem Zustande zu erhalten, erwies es sich am geeignetsten, sie in Pyridin zu lösen und Wasser bis zur Trübung hinzuzugeben. Es fällt dann allmählich ein Niederschlag von seidenglänzenden, federfahnenähnlichen Krystallen. Erheblich glatter verläuft die Spaltung bei Anwendung des Chlorids. Infolge der größeren Löslichkeit des Chlorids genügt hier eine viel geringere Wassermenge und die Reaktion ist in viel kürzerer Zeit beendet. Das Reaktionsprodukt ist in beiden Fällen dasselbe, die in glänzenden Nadelchen krystallisierende Verbindung $C_{18}H_{18}O_3$ vom Schmelzpunkt 256° . In Alkohol und in Wasser löst sie sich nicht, in Aceton und Eisessig wenig, leichter in Pyridin und Chloroform. Auch in konzentrierter Schwefelsäure löst sie sich nicht, die Schwefelsäure bleibt farblos, aber die Verbindung selbst färbt sich rot.

0,1100 g Substanz gaben 0,3114 g CO₂ und 0,0643 g H₂O.
 0,1621 g Substanz gaben 0,4573 g CO₂ und 0,1015 g H₂O.

Berechnet für C ₁₈ H ₁₈ O ₃ :	Gefunden:
C 76,6	77,2 76,9
H 6,4	6,5 6,8

Das bei der Spaltung entweichende Amin war in eine verdünnte Salzsäure enthaltende Vorlage geleitet worden. Die salzsaure Lösung wurde mit Kalilauge alkalisch gemacht, die Base nochmals überdestilliert und wiederum in Salzsäure aufgefangen. Diese Lösung wurde durch Eindampfen konzentriert und ein Teil mit Platinchlorid versetzt. Es schieden sich allmählich gelbe, unregelmäßig abgestumpfte Oktaeder aus, die vor der Analyse mit Alkohol gewaschen wurden. Sie stellen das Platindoppelsalz des Trimethylamins dar.

0,1184 g Substanz gaben 0,0435 g Pt.

Berechnet für [N(CH ₃) ₃] ₂ .H ₂ PtCl ₆ :	Gefunden:
Pt 36,9	36,7

Der andere Teil der salzsauren Lösung desamins wurde mit Goldchlorid versetzt, worauf das Golddoppelsalz allmählich ausfiel. Es wurde beim Umkrystallisieren aus heißem Wasser in farnkrautartig verzweigten Krystallen erhalten, die sich bei 249° zersetzen.

0,1054 g Substanz gaben 0,0521 g Au.

Berechnet für N(CH ₃) ₃ .HAuCl ₄ :	Gefunden:
Au 49,4	49,4

2. Spaltung in Trimethylamin und die Verbindung C₁₈H₂₀O₃.

Eine um zwei Atome Wasserstoff reichere Verbindung, C₁₈H₂₀O₃, entsteht bei der Spaltung des Methyl-isobebeerinmethinmethylchlorids durch Natriumamalgam. Das aus 5 g des Jodids durch Umsetzung mit Silberchlorid gewonnene Chlorid wurde in 50 g Wasser gelöst. Die Lösung wurde auf dem Wasserbade nach und nach mit 100 g 5%igem Natriumamalgam versetzt. Schon die ersten Mengen hiervon verursachen eine weiße Trübung und bald scheidet sich an der Oberfläche der Flüssigkeit ein fester Körper ab. Um das entweichende Trimethylamin in einfacher Weise auffangen zu können, wurde die Operation in einem Destillierkolben vorgenommen, durch dessen nach unten gebogenes, seitlich angeschmolzenes Rohr das entweichende Gas in verdünnte Salzsäure geleitet wurde. In dieser Lösung wurde das Trimethylamin wiederum durch das Goldsalz identifiziert. Nachdem alles Natriumamalgam in die Lösung eingetragen war, wurde noch zwei Stunden

erwärmt, sodann vom Quecksilber abgegossen und die Ausfällung abfiltriert. Diese stellt eine graue, pulverige Substanz dar, die wiederholt mit verdünnter Salzsäure und hierauf mit wenig Alkohol ausgekocht wurde. Als Lösungsmittel erwiesen sich Chloroform, Pyridin, Eisessig und Aceton. Auch in heißem Alkohol ist die Verbindung etwas löslich und fällt beim Erkalten in rhombischen Blättchen aus, ebenso wird sie beim Umkrystallisieren aus Eisessig erhalten, fällt man sie hingegen aus der Pyridinlösung durch vorsichtigen Wasserzusatz, so erhält man sehr feine Nadeln. Sie schmilzt erst bei 325°.

0,1258 g Substanz gaben 0,3497 g CO₂ und 0,0787 g H₂O.

0,1075 g Substanz gaben 0,2988 g CO₂ und 0,0636 g H₂O.

0,1214 g Substanz gaben 0,3376 g CO₂ und 0,0697 g H₂O.

Berechnet für C ₁₈ H ₂₀ O ₃ :	Gefunden:		
C 76,0	75,8	75,8	75,9
H 7,1	7,0	6,6	—

Bromadditionsprodukt C₁₈H₂₀O₃Br₂.

Läßt man auf je eine Molekel der in Chloroform gelösten Verbindung C₁₈H₂₀O₃ eine Molekel Brom einwirken, so fällt ein gelber, körniger Niederschlag, für den sich Pyridin als einziges Lösungsmittel ergab. Da aber die Möglichkeit vorlag, daß Pyridin in der Wärme bromwasserstoffabspaltend auf die Verbindung einwirkt, so wurde sie nur durch Auswaschen gereinigt. Sie schmilzt unter Zersetzung bei 228—230°. Wie die Analyse zeigt, besitzt sie die Zusammensetzung C₁₈H₂₀O₃Br₂.

0,1220 g Substanz gaben 0,1037 g AgBr.

Berechnet für C ₁₈ H ₂₀ O ₃ Br ₂ :	Gefunden:
Br 36,0	36,2

Eine bromreichere Verbindung ließ sich nicht herstellen, auch aus der wasserstoffärmeren Verbindung C₁₈H₁₈O₃ ließ sich durch Einwirkung von Brom kein einheitlicher Körper gewinnen.

Oxydation der Verbindung C₁₈H₂₀O₃.

Von den beiden stickstofffreien Endprodukten des Abbaus des Isobebeerins, C₁₈H₁₈O₃ und C₁₈H₂₀O₃, stand uns nur die zweite in genügender Menge zur Verfügung um einen Oxydationsversuch auszuführen. 1 g der Verbindung wurde in 75 g über Kaliumpermanganat destilliertem Aceton gelöst. Innerhalb einer Stunde ließen wir in diese Lösung eine solche von 1 g Kaliumpermanganat in 40 g Wasser eintropfen, während die Flüssigkeit durch eine

Turbine in Bewegung gehalten wurde. Anfangs verschwand die rote Farbe des Kaliumpermanganats schnell, nachdem aber die ganze Menge eingetragen war, blieb eine schwache Rotfärbung auch nach zwei Stunden noch bestehen. Das ausgeschiedene Mangan-superoxyd wurde abgesaugt und mit Wasser ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden eingeengt und hierauf mit Schwefelsäure angesäuert, wobei ein weißer, amorpher Niederschlag ausfiel. Beim Schütteln mit Aether ging nur sehr wenig der Fällung in diesen über. Der Rest wurde auf einem Filter gesammelt und nach dem Auswaschen getrocknet. Er löste sich in Sodalösung und fiel aus dieser beim Ansäuern wiederum in weißen Flocken aus. Auch in Pyridin und Eisessig ist die Verbindung löslich, doch konnte sie auch aus diesen Lösungsmitteln nicht krystallisiert erhalten werden. Da unser Material zu weiteren Untersuchungen nicht ausreichte, so mußten wir uns mit der Feststellung begnügen, daß bei der Oxydation eine Säure entsteht. Der in Aether lösliche Teil des Oxydationsproduktes hinterblieb beim Verdunsten des Aethers ebenfalls als weiße, amorphe Masse, die in Sodalösung unlöslich ist. Da sie mithin nicht die Natur einer Säure besitzt, so ist sie vermutlich als ein Zwischenprodukt der Oxydation, vielleicht als das entsprechende Glykol, aufzufassen. Wir müssen die Untersuchung dieser Verbindungen verschieben, bis uns neues Material zur Verfügung steht.

Die pharmakologische Untersuchung des Isobebeerins und einiger seiner Derivate.

Ueber diese Untersuchungen, die im hiesigen pharmakologischen Institut unter Leitung des Herrn Prof. Kochmann von Herrn Medizinalpraktikant G a b b e ausgeführt wurden, und über die an anderer Stelle ausführlich berichtet werden wird, ging uns folgender zusammenfassender Bericht zu.

1. Das aus der Pareirawurzel isolierte Isobebeerin besitzt beim Frosch eine zentral lähmende Wirkung, die auch bei Fischen zu beobachten ist.

2. Bei Kaninchen bestehen die allgemeinen Vergiftungserscheinungen ebenfalls in einer zentralen Lähmung.

3. Bei Gaben, die bei Kaninchen schon eine zentrale motorische Lähmung bedingen, kommt es zu einer Erregung des Atemzentrums, die durch eine Zunahme der Atemgröße und Vertiefung des einzelnen Atemzuges zum Ausdruck kommt. Erst nach größeren Gaben tritt eine Schädigung ein, die schließlich zur vollkommenen Lähmung führen kann.

4. Der Kreislauf wird durch Gaben, die schon eine Lähmung bedingen, nicht geschädigt, da der Blutdruck und die Erregbarkeit des vasomotorischen Zentrums keine wesentlichen Veränderungen erleiden; erst größere Gaben lähmen den nervus vagus und die Zirkulation, diese, wie es scheint, besonders durch Schädigung des Herzens, was durch Versuche am Froschherzen auch bewiesen wird.

5. Dem Isobebeerin kommt eine diuretische Wirkung nicht zu.

6. Beim fiebernden Kaninchen wird durch das Alkaloid eine Entfieberung nicht erzielt.

7. Bei Hunden scheint die Wirkung im wesentlichen eine ähnliche zu sein nur mit dem Unterschied, daß die Tiere weniger empfindlich sind als die Kaninchen und infolgedessen größere Gaben vertragen.

8. Das Jodmethylat des Isobebeerins ebenso wie das Methylisobebeerin-jodmethylat und das Aethylisobebeerin-jodäthylat besitzen als quartäre Basen beim Frosch eine curareartige Wirkung, die bei dem ersten Präparat auch für das Kaninchen bestätigt wird.

9. Gaben des Jodmethylats, die eine vollkommene Lähmung der motorischen Nervenapparate im Muskel bedingen, lassen die Zirkulation im wesentlichen unversehrt. Die Erregbarkeit des Vagus wird allerdings vermindert und durch große Gaben aufgehoben.

Die Frage, ob das Isobebeerin in der Pareirawurzel der Träger der etwaigen therapeutischen Wirkung ist, muß nach den vorstehend beschriebenen Tierversuchen für die diuretische und antipyretische Wirkung verneint werden. Die weitere Frage, ob sich das Alkaloid therapeutisch verwenden ließe, muß vorläufig unentschieden bleiben; man könnte daran denken es als Narkoticum zu geben, das in wirksamen lähmenden Gaben des Atemzentrum nicht allein unbehelligt läßt, sondern sogar erregt.

Die untersuchten Derivate, besonders das Jodmethylat des Isobebeerins, lassen sich, wie auch andere quartäre Basen, wegen ihrer curareartigen Wirkung zu Versuchszwecken als Ersatz des Curare verwenden.
