

Beiträge zur Kenntnis der Nikotinsäurederivate.

I. Mitteilung.

Von

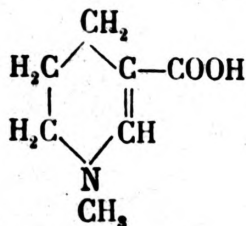
E. Winterstein und A. B. Weinlagen.

(Aus dem Agrikulturchemischen Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich.)

(Der Redaktion zugegangen am 5. Juli 1917.)

In unserem Laboratorium sind schon seit längerer Zeit Untersuchungen über Homologe und Derivate des Trigonellins angestellt worden, wobei wir einige Beobachtungen machten, die es wünschenswert erscheinen ließen, die Angaben von Jahns¹⁾ über die Synthese des Arecaidins nachzuprüfen. Jahns, der Entdecker des Trigonellins und der Arecanusalkaloide, gibt an, daß er durch Reduktion von N-Methyl-Nicotinsäuremethylester mit Zinn und Salzsäure ein Gemisch von N-Methyltetrahydronicotinsäure (Arecaidin) und N-Methylhexahydronicotinsäure erhalten habe. Durch Behandlung des Gemisches mit Chloroform konnten diese beiden Basen getrennt werden. Bei Durchsicht der Literatur gewinnt man den Eindruck, daß diese Synthese als eine Darstellungsmethode angesehen wird.

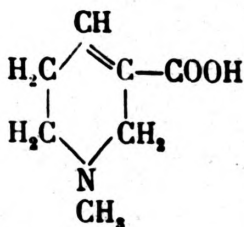
Im Zusammenhang mit diesen Versuchsergebnissen stellte Jahns sodann für das Arecaidin folgende Formel auf:



An Hand theoretischer Betrachtungen über die optischen Eigenschaften und der neutralen Reaktion des Arecaidins wurde

¹⁾ Arch. f. Pharm., Bd. 229, S. 669 (1891).

diese Formel von H. Meyer¹⁾ modifiziert und nachstehendes Formelbild aufgestellt:



Diese Auffassung über die Konstitution des Arecaidins ist dann in glänzender Weise durch die originelle Synthese von Wohl und Johnson²⁾ bestätigt worden. Die Lage der Doppelbindung wurde hierbei einwandfrei festgestellt.

Im Nachstehenden machen wir nun einige Angaben über Reduktionsversuche des Trigonellins.

Reduktionsversuche.

Durch 5 stündiges Erhitzen von 25,3 g nikotinsaurem Kalium (welches aus natürlichem Nikotin gewonnen worden war),³⁾ mit 44,5 g Jodmethyl und 25 ccm trockenem Methylalkohol auf 150° im Rohr, und nachträgliches Schütteln mit Chlorsilber wurden 22,5 g Nikotinsäuremethylesterchlormethylat erhalten. Die Gesamtmenge wurde mit Zinn und Salzsäure 36 Stunden gekocht. Es wurde festgestellt, daß mehr Zinn verbraucht worden war, als die vollständige Reduktion des angewandten Esters benötigt hätte. Das Zinn wurde durch Schwefelwasserstoff ausgefällt; das Filtrat zur Trockene verdampft, und das Chlor durch Schütteln mit Silberoxyd entfernt. Hierbei trat ein intensiver Geruch nach Methylamin auf. Nachdem das überschüssige Silber mittels Schwefelwasserstoff entfernt worden war, wurde das Filtrat wieder zur Trockene verdampft, und dabei 15 g eines sirupartigen Rückstandes erhalten, welcher nach Jahns neben Trigonellin und anderen Nebenprodukten aus Tetrahydro- und Hexahydro-N-methylnikotinsäure bestehen sollte.

¹⁾ Monatsh. f. Chem., Bd. 21, S. 940 und Bd. 23, S. 22.

²⁾ B. 40, S. 4712.

³⁾ Durch Oxydation des Nikotins mittels Salpetersäure. A. Pictet und Sußdorf, C. 1898, I, 677.

Es wurde nun eine Stunde mit heißem Chloroform extrahiert, um vorhandene Hexahydroverbindung zu entfernen. Der Chloroformauszug hinterließ beim Eindampfen nur etwa 1,5 g einer braunen, öligen Masse. Diese bestand zu großem Teil aus Schwefelverbindungen und anderen nicht definierbaren Nebenprodukten, so daß daraus eine Hexahydroverbindung nicht isoliert werden konnte. Die daraus isolierten Platin- und Gold-doppelsalze zersetzten sich unter 100°.

Der bei der Chloroformextraktion verbliebene Rückstand wurde nun mit absolutem Alkohol extrahiert, um Trigonellin usw. zu entfernen. Fast die gesamte Menge ging hier in Lösung. Beim Verdampfen hinterließ der Alkoholauszug eine in gelblichen Nadeln auskrystallisierende Verbindung, das Trigonellin, welches, durch Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt, den Schmelzpunkt 215—216° zeigte. Es wurden etwa 12 g rohes Trigonellin erhalten.

Nach der Chloroform- und der Alkoholextraktion waren dann nur etwa 0,2 g eines schwach gefärbten, weißen körnigen Rückstandes ungelöst zurückgeblieben. Diese Substanz sollte nach Jahns die mit dem Arecaidin identische Tetrahydroverbindung sein. Die erhaltenen 0,2 g würden (auf die 22,5 g Ausgangsmaterial berechnet) gegebenenfalls eine Ausbeute von etwa 1% vorstellen. Soweit die geringe Ausbeute dieses erlaubte, wurde die Verbindung zwecks Vergleich mit Arecaidin näher untersucht.

Die Verbindung ist in Wasser leicht löslich, in organischen Lösungsmitteln hingegen schwer oder unlöslich. Der Schmelzpunkt wurde bei 220° gefunden, und folgte dann gleich Zersetzung und Verkohlung. Arecaidin zeigt das gleiche Verhalten. Aus der Art des Schmelzens geht ferner hervor, daß ungelöst gebliebenes Trigonellin nicht vorliegen konnte.

Das Platindoppelsalz. Dieses Doppelsalz wurde in der Form von orangefarbenen feinen Nadeln erhalten, welche unter Zersetzung bei 227—229° schmelzen. In wässriger Lösung erwärmt, zersetzt die Verbindung sich unter Abscheidung von Platin. Im Gegensatz hierzu (Jahns¹⁾ und Wohl, B. 40, S. 4712) krystallisiert das Platindoppelsalz des Arecaidins in Oktaedern,

¹⁾ loc. cit.

ist beim Erhitzen mit Wasser beständig und schmilzt unter Zersetzung bei 225—226°.

Das Golddoppelsalz. Dieses Doppelsalz wurde aus verdünnter Salzsäure umkrystallisiert, immer nur feinkrystallinisch erhalten. Das trockene Salz schmilzt bei 197—199°. Das Golddoppelsalz des Arecaidins (Wohl, B. 40, S. 4712) bildet vierseitige Prismen vom Schmelzpunkt 197—198°.

Ferner wurde das Verhalten der bei der Reduktion erhaltenen Base gegenüber einer Anzahl von Alkaloidreagentien untersucht, und vergleichshalber parallel hierzu dieselben Reaktionen mit natürlichem Arecaidin ausgeführt. Es wurde jeweils eine ca. 2%ige Chlorhydratlösung verwandt. Interesse halber wurden mit denselben Reagentien auch noch einige andere Nikotinsäurederivate geprüft (natürliches Arecolin, Arecaidin-Homologes,¹⁾ Hexahydrotrigonellin und Nikotinsäure selbst), mit der Absicht, somit ein Bild über das Verhalten der Nikotinsäurederivate im allgemeinen gegenüber diesen Reagentien zu gewinnen. Es zeigte sich, daß die verschiedenen Verbindungen gegenüber den Reagenzien, sich ähnlich verhielten, daß aber Nikotinsäure (n. b. die einzige der untersuchten Verbindungen, welche am Stickstoff nicht alkyliert ist), gegenüber alle den anderen deutliche Unterschiede aufwies, welche sich vornehmlich in dem Verhalten gegenüber Brückschem Reagens, Jod-Jodkalium, Phosphorwolframsäure und Kaliumplatin-Sulfocyanid zeigen.

Auf Grund aller dieser Befunde kann kaum behauptet werden, daß das erhaltene Reduktionsprodukt mit Arecaidin identisch war. Obwohl der Schmelzpunkt der Verbindung und diejenigen des Platin- und des Golddoppelsalzes mit den entsprechenden beim Arecaidin annähernd alle übereinstimmen, waren doch beachtenswerte Unterschiede in den Krystallformen und Eigenschaften der Platindoppelsalze zu konstatieren. Die Schmelzpunkte allein können hier nicht zur Identifizierung dienen, denn bekanntlich zeigen verwandte Nikotinsäurederivate hierin meistens große Ähnlichkeit. Fernerhin, obwohl das Reduktions-

¹⁾ Chloräthylat der Nikotinsäure, welches mit Wasserstoff und Platin-katalyten geschüttelt worden war, bis es 4 Atome Wasserstoff absorbiert hatte. Vgl. im Anhang zu dieser Arbeit.

	Arecaidin ¹⁾ (natürliches)	Reduktions- produkt der Synthese nach Jahns	Arecolin (natürliches)	Arecaidin Homologes	Hexahydro- trigonellin	Nikotinsäure (neutr. Na-Salz)
Phosphorwolfram- säure	Starke weiße Fällung, lösl. im Überschuß, leicht lösl. in lauwarm. Wasser, fällt kryst. wieder aus, i. Gegenw. v. etw. Schwefelsäure schwerer löslich	Starke weiße Fällung, selbst in kochendem Wasser unlösl., unlösl. im Überschuß	Starke weiße Fällung, unlösl. im Überschuß, in heißem Wasser löslich, fällt krystallin. wieder aus	Starke weiße Fällung, unlösl. im Überschuß, durch kochendes Wasser zersetzt, wobei graue Substanz ungelöst bleibt	Weisse Fällung, unlösl. im Überschuß, in heißem Wasser	Schw. weiße Fäll., nur m. Überschuß entsteht eine starke Fällung, schwacherwärmt lösl., Gegenw. v. Schwefels. verringert die Löslichkeit etwas
Phosphor- molybdänsäure	Starke gelbe Fällung, im Überschuß löslich	Starke gelbe Fällung, im Überschuß löslich	Starke gelbe Fällung, im Überschuß nicht lösl.	Starke gelbe Fällung, im Überschuß nicht lösl.	Starke gelbe Fällung, im Überschuß löslich	Starke gelbe Fällung, im Überschuß nicht lösl.
Kieselwolfram- säure	Sehr schwere starke Fällung, im Überschuß b. Verreiben lösl.	Sehr schwere stark. Fällung, im Überschuß beim Verreiben löslich	Weisse Fällung, im Überschuß nicht löslich	Starke weiße Fällung, leicht löslich im Überschuß	Starke weiße Fällung, leicht löslich im Überschuß	Amorphod.kolloidale weiße Fällung, leicht im Überschuß lösl.
Wismut- Kaliumjodid	Undeutl. dunkle Fällung, geht bald über in dunkle, kurze, stumpfe Krystalle	Undeutl. dunkle Fällung, geht bald über in längliche, spitze, fast farblose Nadeln	Dunkle Fällung, wird nicht krystallinisch	Dunkle Fällung, wird nicht krystallinisch	Dunkle Fällung, wird nicht krystallinisch	Helle fleischfarb. Fällung, leicht löslich im Überschuß, i. siedend. Wasser unlöslich
Brücksches Reagens	Starke Fällung, löslich im Überschuß	Starke Fällung, löslich im Überschuß	Gelbliche verschmierte Fällg., nicht löslich im Überschuß	Weisse Fällung, leicht löslich in Spur von Überschuß	Weisse Fällung, in wenig Überschuß löslich	(Nichts)

¹⁾ Es wurde keine Reaktion wahrgenommen bei: Pikrolonsäure, Esbachs Reagens, Almensche Lösung, Cadmium-Kaliumjodid, Mörners Reagens, Aldehydschwefelsäure, Vanadinschwefelsäure und Nitroprussidnatrium.

(Fortsetzung.)

	Arecaidin ¹⁾ (natürliches)	Reduktions- produkt der Synthese nach Jahns	Arecolin (natürliches)	Arecaidin Homologes	Hexahydro- trigonellin	Nikotinsäure (neutr. Na-Salz)
Cadmium- borowolframmat	Starke weiße Fällung, leicht löslich in wenig Überschuß	Starke weiße Fällung, leicht löslich in wenig Überschuß	Mischung ver- schleiert erst, u. sodann schwere weiße Fällung, leicht löslich im Überschuß	Starke weiße Fällung, leicht löslich in Spur von Überschuß	Starke weiße Fällung, leicht löslich in wenig Überschuß	Weißer Fällung, leicht in Über- schuß löslich
Jod-Jodkalium	Ölige dunkle Fällung (blinde Probe m. Wasser blieb klar)	Ölige dunkle Fällung	Ölige dunkle Fällung	Ölige dunkle Fällung	Dunkle Fällung, öliger und von un- deutl. Färbung	(Nichts)
Kalium-Platin- Sulfocyanid	Gelbe Fällung, löslich in der Wärme, fällt schlecht wieder aus	Gelbe Fällg., lösl. in der Wärme, fällt zieml. bald amorph wieder aus	Gelbe Fällung, in der Wärme löslich, fällt amorph wieder aus	Gelbe Fällung, welche sich mo- mentan wieder löst	Gelbe Fällung, welche sich gleich wieder auflöst	(Nichts)
Selenige Säure in konz. Schwefelsäure (Mecke)	Hellgelbe deutl. Fällung, durch ausscheidendes Selen (?) schnell dunkler werdend	(Nichts)	(Nichts)	(Nichts)	(Nichts)	(Nichts)
Molybdän- Schwefelsäure	Deutliche Gelb- färbung	(Nichts)	(Nichts)	(Nichts)	(Nichts)	(Nichts)
Salpeter- Schwefelsäure	Deutliche Gelb- färbung	(Nichts)	(Nichts)	(Nichts)	Schwach gelbl. Färbung	(Nichts)

¹⁾ Es wurde keine Reaktion wahrgenommen bei: Pikrolonsäure, Esbachs Reagens, Almensche Lösung, Cadmium-Kaliumjodid, Mörners Reagens, Aldehydschwefelsäure, Vanadinschwefelsäure und Nitroprussidnatrium.

produkt sich in seinem Verhalten gegenüber vielen Alkaloidreagentien kaum oder garnicht vom Arecaidin unterscheidet, so treten doch bei einigen Reagentien auch hier wieder ganz deutliche Unterschiede zutage, wie z. B. in dem Verhalten gegenüber Phosphorwolframsäure, Wismut-Kaliumjodid, Meckes Reagens, Molybdänschwefelsäure und Salpeterschwefelsäure. Neben großer Ähnlichkeit bestehen somit trotzdem deutliche Unterschiede. Es ist wohl möglich, daß ein dem Arecaidin isomeres Produkt entstanden ist, welches sich nur durch die Lage der Doppelbindung von demselben unterscheidet. Die minimale Ausbeute erlaubte keine weitere Untersuchung.

Unter genau denselben Versuchsbedingungen wurden noch zwei Reduktionen in etwas kleinerem Maßstabe ausgeführt. Beide Male wurden nur Spuren der beschriebenen Verbindung erhalten. Wir sahen uns daher veranlaßt, noch eine Anzahl von Reduktionsversuchen unter veränderten Bedingungen auszuführen, welche hier jedoch nur kurz erwähnt seien. In einem Fall wurde mit der 8fachen Menge des benötigten Zinns und Salzsäure 5 Tage bei einer 50° nicht überschreitenden Temperatur auf dem Wasserbade reduziert. Wir erhielten in diesem Falle nur minimale Mengen eines in Chloroform und in Alkohol unlöslichen grauen Rückstandes, aus welchem keine Doppelsalze isoliert werden konnten. Außerdem wurde je ein Reduktionsversuch mit Natrium und Alkohol, und mit Natrium und Amylalkohol vorgenommen. Das Reduktionsgemisch wurde mit rauchender Salzsäure neutralisiert, Alkohol zugefügt und dann Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet. Das ausgeschiedene Kochsalz (welches keine organische Substanz enthielt) wurde abfiltriert, der Alkohol verdunstet, mit Phosphorwolframsäure gefällt und die Basen mittels Baryt gewonnen. Es gelang auch hier nicht, Arecaidin aus dem Basengemisch zu isolieren.

Versuchsreihe: Durch Reduktion von Trigonellin mit Wasserstoff und Katalyten. Es war zu erwarten, daß durch die leicht durchführbare Reduktion einer Lösung von Trigonellin mit Wasserstoff und einem Platin-Katalyten die Anlagerung von 4 Wasserstoffatomen erzielt werden könnte. Ob hierdurch Arecaidin entstehen würde, war jedoch nicht

vorauszusehen. Über die Methode siehe unter anderen Willstätter.¹⁾

Das verwendete Trigonellinchlorhydrat war synthetisch aus Nikotin gewonnen worden und zeigte aus Alkohol umkrystallisiert den Schmelzpunkt 257—258°. Das Chlorhydrat wurde in mit Salzsäure angesäuerter wässriger Lösung mit Wasserstoff und Platin geschüttelt, und wurde die Reduktion unterbrochen, nachdem 4 Atome Wasserstoff absorbiert worden waren.²⁾ Das durch Eindampfen der Flüssigkeit erhaltene Reduktionsprodukt wurde zwecks Reinigung aus wässriger Lösung mittels Alkohol gefällt. Das so erhaltene Chlorhydrat schmolz bei 255—257° unter Aufschäumen und Zersetzung. Die Verbindung entfärbt Permanganatlösung, enthält also noch Doppelbindung.

0,1600 g gaben 0,1305 g AgCl

Gefunden: 20,18% Cl

Berechnet $C_7H_{11}NO_2HCl$ (Arecaidin)³⁾: 20,00% Cl.

Aus dem Schmelzpunkt des Chlorhydrates kann auch kein Schluß gezogen werden, da sowohl das Trigonellinchlorhydrat wie das Arecaidinchlorhydrat (B. 40, S. 4712) bei 257—258° schmelzen.

Das Platindoppelsalz. Dieses Doppelsalz bildete sich beim Reduktionsprodukt nur in konzentrierter Lösung nach schwachem Erwärmen. Aus Wasser krystallisiert es in länglichen Rhomben und Prismen, einzeln und zu Büscheln konzentrisch vereinigt. Es schmilzt unter Schäumen, aber ohne Verkohlung bei 222—223°.

0,1438 g vakuumtrocken gaben 0,0070 g H_2O

0,1368 g 110°-trocken gaben 0,0387 g Pt

Gefunden: 28,29% Pt 4,87% H_2O

Berechnet $(C_7H_{11}NO_2HCl)_2PtCl_4$ (Arecaidin): 28,21% Pt

2 Krystallwasser: 4,94% H_2O .

¹⁾ B. 41, S. 1475; B. 45, S. 1472.

²⁾ Wir benützten hierzu einen von uns konstruierten einfachen Apparat, welcher die Ablesung des absorbierten Wasserstoffs mit genügender Genauigkeit gestattete.

³⁾ Tetrahydronikotinsäure-Chlorhydrat (das entmethylierte Produkt) würde enthalten 21,68% Cl. Ein Mehr- oder Mindergehalt einiger Wasserstoffatome würde auf den Chlorgehalt keinen merklichen Unterschied ausüben.

Die Bestimmung gibt natürlich keinen Aufschluß über die Natur des Reduktionsproduktes. Auch sagt der gefundene Schmelzpunkt wenig, denn er liegt sowohl demjenigen des Trigonellindoppelsalzes (216--218°, Arch. Pharm. Bd. 229, S. 686), sowie demjenigen des Arecaidins (225—226°, Wohl, B. 40, S. 4712) äußerst nahe. Auffallend ist jedoch, daß das Platindoppelsalz des Arecaidins (Wohl, l. c.), im Gegensatz zu dem hier vorliegenden, in «prachtvollen gelben Oktaedern» krystallisiert, welche wasserfrei sind, während das unsrige 2 Moleküle Krystallwasser enthielt. Auch das Trigonellinplatindoppelsalz krystallisiert wasserfrei.

Das Golddoppelsalz. Dieses Salz entsteht sogleich auf Zusatz von Goldchlorid und stellt, aus verdünnter Salzsäure umkrystallisiert, gelbe, haardünne Nadeln vor, welche sich zum Teil zu Büscheln vereinigen. Aus stark konzentrierter Lösung bildet es prismatische Nadeln und Prismen. Der Schmelzpunkt (unscharf) wurde bei 190—193° gefunden.

Die freie Base. Die Base wurde aus dem Chlorhydrat mittels Silberoxyd hergestellt. Beim Verdunsten der wässerigen Lösung hinterblieb ein gelblich gefärbtes Öl. Nur sehr langsam bildeten sich sehr kleine prismatische Nadeln, welche teilweise konzentrisch zu Büscheln und teilweise parallel aneinander gelagert waren. Durch starkes Einengen einer alkoholischen Lösung wurde die Base auch in der Form von ganz dünnen viereckigen Plättchen erhalten. Da die Base nicht ohne stets anhaftendes Öl erhalten werden konnte, wurde keine Schmelzpunktsbestimmung gemacht. Die Base ist in Wasser leicht, in Alkohol schwerer und in Äther sehr schwer löslich. An die Möglichkeit einer oxydierenden Wirkung des Silberoxyds denkend, wurde die Base in einem anderen Fall mittels Phosphorwolframsäure aus dem Chlorid hergestellt, doch war das Ergebnis dasselbe wie mittels Silberoxyd.

Der Methylester des Reduktionsproduktes. Aus den vorgenannten Ergebnissen ist nicht ersichtlich, ob bei der Reduktion des Trigonellins Arecaidin entstanden war. Daher wurde das Reduktionsprodukt mit Methylalkohol und Salzsäure verestert, denn wenn es mit Arecaidin identisch wäre, so

müßte der Methylester mit Arecolin identisch sein. Das Chlorhydrat des Veresterungsproduktes wurde als helles Öl erhalten, indem es mittels Äther ausgefällt wurde. Selbst bei starker Kühlung krystallisierte dieses Öl nicht. Arecolin-Chlorhydrat¹⁾ hingegen ist krystallinisch und schmilzt bei 157°.

Das Golddoppelsalz. Dieses Doppelsalz des Methyl-esters bildet sich leicht und stellt, aus verdünnter Salzsäure umkrystallisiert, feine Nadeln vom Schmelzpt. 134—135° vor. Hierzu sei bemerkt, daß das Golddoppelsalz des Arecolins dadurch charakterisiert ist, daß es ein nicht erstarrendes Öl vorstellt. Hierin liegt somit ein deutlicher Beweis, daß unser Reduktionsprodukt mit Arecaidin nicht identisch ist.

0,2001 g gaben 0,0886 g Au. 0,2678 g gaben 0,1925 g CO₂ und 0,0527 g H₂O

Berechnet für C₈H₁₃NO₂—HCl—AuCl₃ (Arecolin oder Isomeres):

39,82 % Au 19,4 % C 2,8 % H

Gefunden: 39,80 % Au 19,60 % C 2,2 % H.

Das Platindoppelsalz. Dieses Doppelsalz wurde aus Wasser umkrystallisiert in der Form von bei 192—193° schmelzenden dicken Nadeln erhalten, wohingegen das Platindoppelsalz des Arecolins rhombische Krystalle bildet, welche unter Aufschäumen bei 176° schmelzen.

Das N-Monomethylderivat des Reduktionsproduktes. Dieses Derivat wurde hergestellt, um einen Vergleich desselben mit dem entsprechenden Arecaidinderivat, dem Arecaidin-Methylbetain,²⁾ möglich zu machen. Zu diesem Zweck wurde 1 g der Base mit 1 Äquivalent Jodmethyl und etwas Methylalkohol zwei Stunden im Rohr auf 140—150° erhitzt. Das gebildete Jodmethylat wurde in das Chlormethylat übergeführt, und daraus wurde das Platindoppelsalz dargestellt. Der Analyse zufolge war das Monomethylderivat entstanden.

0,1658 g gaben 0,00000 g H₂O und 0,0452 g Pt.

Gefunden: 27,25 % Pt

Berechnet (C₈H₁₃NO₂HCl)₂PtCl₄: 27,11 % Pt.³⁾

¹⁾ Arceolinchlorhydrat gewannen wir in quantitativer Ausbeute durch Verestern von Arecaidin aus Arecanüssen.

²⁾ Willstätter, B. 35, S. 615.

³⁾ Arecaidin-Methylbetain oder isomere Verbindung.

Aus Wasser krystallisiert das Doppelsalz in Formen, welche eine Kombination von Oktaeder und Hexaeder vorstellen. Es schmilzt bei 254° unter Zersetzung. Mit dem entsprechenden Doppelsalz des aus natürlichem Arecaidin hergestellten Methylbetains verglichen,¹⁾ zeigte diese Verbindung sich somit hinsichtlich Schmelzpunkt, Krystallform usw. als absolut übereinstimmend, und sei ausdrücklich hervorgehoben, daß der Mischschmelzpunkt sich auch als 254° herausstellte.

Das Golddoppelsalz krystallisiert aus verdünnter Salzsäure in kurzen dicken Prismen, welche unscharf bei etwa $225\text{--}230^{\circ}$ schmelzen. Dieses Doppelsalz weicht somit in der Krystallform stark von dem entsprechenden des Arecaidin-Methylbetains ab, denn letzteres erhielten wir ausnahmslos in kleinen dünnen Schuppen oder Blättchen, welche sich jeweils zu immer wieder rechtwinklig abzweigenden, astartigen, größeren Gebilden vereinigt hatten. Auch nach Willstätter krystallisiert dieses Golddoppelsalz in «Blättchen».

Das Pikrat krystallisierte aus Wasser in konzentrisch vereinigten Nadeln, während wir beim Pikrat des Arecaidin-Methylbetains rhombenförmige Plättchen erhielten. Das Quecksilbersalz aus Wasser umkrystallisiert schmilzt bei $205\text{--}208^{\circ}$, wohingegen dasjenige des Arecaidin-Methylbetains bei $174\text{--}176^{\circ}$ schmolz.

Obwohl aus dieser Untersuchung hervorgeht, daß zwischen dem von uns erhaltenen Reduktionsprodukt des Trigonellins und dem natürlichen Arecaidin in mancher Beziehung große Ähnlichkeit besteht (vgl. die Platin- und Golddoppelsalze des Reduktionsproduktes, und vornehmlich das Platindoppelsalz dessen N-Monomethylderivates), so wurden doch bei anderen Derivaten (vgl. unter anderem das Gold- und das Platindoppelsalz vom Monomethylester des Reduktionsproduktes) deutliche und ausschlaggebende Unterschiede verzeichnet, welche

¹⁾ Das Arecaidin-Methylbetain stellten wir aus Arecaidin (bzw. aus Arecolin) dar, nach den Angaben von Willstätter, B. 30, S. 729 und B. 36, S. 615. Willstätter beschreibt genanntes Platindoppelsalz allerdings als «Täfelchen von spitzer Rhombenform».

entschieden beweisen, daß das Reduktionsprodukt mit Arecaidin doch nicht identisch ist.

Es ist auch von einigem Interesse festzustellen, daß das hier durch Reduktion des Trigonellins erhaltene Produkt nicht mit der Base identisch ist, welche wir beim Durchführen der Jahnschen Synthese (siehe oben) erhielten, was schon aus der verschiedenen Löslichkeit der beiden Basen selbst hervorgeht, denn während die erstere in Alkohol sich immerhin ganz gut löst, ist die letztere (vergleiche deren Darstellungsmethode, Jahnsche Synthese) darin praktisch unlöslich. Diese Verschiedenheit wird ferner durch die sich unterscheidenden Eigenschaften der Platin- und der Golddoppelsalze bestätigt.

Es sei ferner bemerkt, daß Vorversuche über den gleichen Gegenstand (im hiesigen Laboratorium durch Herrn Dr. Hänslers ausgeführt) die Ergebnisse unserer Versuche bestätigen.

Anhang.

Die Nikotinsäure, welche im Laufe dieser Arbeit zur Benutzung gelangte, wurde, wie bemerkt, nach dem Verfahren von Pictet und Sußdorf durch Oxydation von Nikotin hergestellt. Hierzu sei bemerkt, daß wir bei der Herstellung jeweils ein krystallinisches, aber bisher nicht näher untersuchtes Nebenprodukt erhielten. Trigonellin stellten wir durch Methylierung der Nikotinsäure dar, und zwar sowohl mit Jodmethyl wie mittels Methylsulfat.

Es wurden 10 g Nikotinsäure mit 12 g Jodmethyl und etwas Alkohol drei Stunden im Rohr auf 150° erhitzt. Das durch Alkohol gereinigte Reaktionsprodukt wurde mit Silberoxyd geschüttelt, überschüssiges Silber ausgefällt, und das Filtrat mit Salzsäure eingedampft. Das erhaltene Chlorhydrat wurde aus Alkohol gereinigt und zeigte dann den Schmelzpunkt 257—258°. Ein anderes Mal wurden je ein Molekül Nikotinsäure und Dimethylsulfat unter Rühren zusammen auf 120—140° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in Wasser gelöst, mit Baryt neutralisiert, filtriert, und nach Entfärbung mittels Tierkohle mit Salzsäure eingedampft. Das Produkt zeigte sich mit dem oben genannten identisch.

Hexahydrotrigonellin. Trigonellin wurde durch Schütteln mit Wasserstoff und einem Platin-Katalysator vollständig reduziert. In wässriger Lösung reduziert, nahmen 3 g des Chlorhydrates sehr bald die nötigen 0,103 g Wasserstoff auf, worauf die Absorption aufhörte. Das Reduktionsprodukt entfärbt Permanganatlösung nicht. Der Verdampfungsrückstand obiger Lösung (eine sirupöse Masse, welche wenig Tendenz zum Krystallisieren zeigte) wurde gereinigt, indem wiederholt mit Aceton verrieben, erhitzt und extrahiert wurde. Das so gereinigte Chlorhydrat bestand aus einer rein weißen, körnigen Masse und zeigte den Schmelzpunkt 175—178°. Analyse weiter unten.

Das Platindoppelsalz wurde aus Wasser feinkrystallinisch erhalten. Schmelzpunkt desselben ist 216° mit Zersetzung. Das Golddoppelsalz bildete sich etwas schwerer. Es zeigte den Schmelzpunkt 158—159°. Nach diesen Befunden liegt somit Hexahydrotrigonellin vor.^{1) 2)}

Versuch: Veresterung von Hexahydrotrigonellin. Trockenes Hexahydrotrigonellin-Chlorhydrat wurde in der üblichen Weise durch Einleitung von Salzsäuregas in eine trockene methylalkoholische Lösung (Erwärmen, Wiedereinleitung, Stehen usw.) zwecks Veresterung behandelt. Ein Teil des Alkohols wurde dann abgedampft, und der Rest im Exsikkator entfernt. Es hinterblieb eine wachsartige Masse, welche durch wiederholte Extraktion mit Aceton gereinigt wurde. Die so erhaltene weiße körnige Substanz zeigte den Schmelzp. 175—178°, und wurde die anscheinende Identität mit dem Ausgangsmaterial durch die Analyse bestätigt.

0,2899 g gaben 0,2296 g AgCl.

Gefunden:	19,57% Cl
Berechnet für $C_7H_{13}NO_2-HCl$ (Hexahydrotrigonellin):	19,75% Cl
$C_8H_{15}NO_2-HCl$ (der Methylester):	18,32% Cl.

¹⁾ Arch. d. Pharm., Bd. 229, S. 686 (Jahns).

²⁾ K. Heß und Leibbrandt, B. 50, S. 388, stellten Hexahydrotrigonellin dar, indem sie Nikotinsäure durch Schütteln mit Wasserstoff und Platin reduzierten und nachträglich die Methylgruppe anlagerten. Sie isolierten in Form des Methylesters und beschreiben vornehmlich dieses Derivat.

Das Chlorhydrat ist in Chloroform, Benzol, Äther und Aceton schwer löslich. Die Untersuchung der Platin- und Golddoppelsalze bestätigte fernerhin den Befund, daß eine Veresterung nicht stattgefunden hatte. Es fällt auf, daß Heß und Leibbrand hingegen ihr Produkt verestern konnten, was sie dadurch bewerkstelligten, daß sie die im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknete Verbindung 24 Stunden mit methylalkoholischer Salzsäure am Rückflußkühler kochten. Wir hingegen hatten in methylalkoholische Lösung 3 Stunden trockene Salzsäure eingeleitet, dann 45 Minuten auf 40—50° erhitzt, 12 Stunden stehen lassen, und dann nochmals 2 Stunden lang Salzsäure eingeleitet und wieder 5 Stunden stehen lassen. Es scheint somit, daß das Hexahydrotrigonellin sich nur unter den erstgenannten Bedingungen verestern läßt. Daher versuchten wir noch zweimal nach der von uns eingeschlagenen Methode zu verestern, und zwar unter absolutem Ausschluß von Feuchtigkeit. Beide Male fand keine Veresterung statt, was aus den Eigenschaften der isolierten Platin- und Golddoppelsalze hervorgeht. Das Platinsalz zeigte den Schmelzpunkt 216°, das Golddoppelsalz 158°. Die entsprechenden Doppelsalze des Hexahydrotrigonellins haben die nämlichen Schmelzpunkte (Arch. f. Pharm., Bd. 229, S. 686.), während das Golddoppelsalz des Esters (Heß und Leibbrandt) bei 105° schmilzt.

Arecaidin-Äthylhomologes. Dieses Homologe (oder Isomere) wurde erhalten, indem 20 g Kaliumnikotinat mit 39 g Jodäthyl (2 Mol.) und etwas Alkohol 7 Stunden auf 150° erhitzt wurden. Das Reaktionsgemisch, eine dunkle schmierige Masse, wurde in Wasser gelöst, die Lösung filtriert, mit Äther ausgeschüttelt, und die dunkle Lösung 2 Tage mit Chlorsilber geschüttelt. Die Lösung des Chlorids wurde zur Trockene verdampft, und der Rückstand mit Alkohol ausgezogen. Das gereinigte Chlorid besteht aus Nadeln vom Schmelzpunkt 238°. Das Chlorid wurde nun durch Schütteln mit Wasserstoff und einem Platin-Katalyten reduziert, bis 4 Atome pro Molekül absorbiert worden waren. Das Chlorid dieses Reduktionsproduktes zeigte den Schmelzpunkt 230—231°.

Berechnet für $C_8H_{15}NO_2-Cl$: C 50,40% H 6,82%
Gefunden: C 50,90% H 5,50%.

Es wurde ferner versucht, dieses Produkt mit Salzsäure und Methylalkohol zu verestern; aber es wurde das Ausgangsmaterial unverestert zurück erhalten. Einige Angaben über das Verhalten dieser Verbindung gegenüber Alkaloidreagentien befinden sich in einer tabellarischen Zusammenstellung solcher Reaktionen auf Seite (174 u. 175).
