

Alkaloide enthaltende Drogen.

Unter Alkaloiden¹⁾ versteht man stickstoffhaltige, häufig durch kräftige physiologische Wirkung ausgezeichnete Pflanzenstoffe von basischem Charakter. Enger gefaßt hat man als Alkaloide alle stickstoffhaltigen Pflanzenprodukte bezeichnet, welche den Stickstoff in ringförmiger Anordnung tragen.

Die Alkaloide sind teils flüssig (Coniin, Nikotin), teils fest. Im allgemeinen sind sauerstofffreie Alkaloide flüssig und flüchtig²⁾, sauerstoffhaltige Alkaloide dagegen fest, meist gut kristallisierend und in der Regel nur unter Zersetzung flüchtig.

In Wasser sind die Alkaloide mit wenigen Ausnahmen schwer löslich oder unlöslich. Die meisten lösen sich in Alkohol, viele in Äther, Amylalkohol, Benzol, Chloroform und Essigäther. Die Löslichkeit bei ein und demselben Alkaloid hängt oft davon ab, ob es amorph oder kristallisiert ist und ob es aus seinen Salzen vor kürzerer oder vor längerer Zeit freigemacht wurde. Die Lösungen reagieren gegen Lackmus alkalisch und schmecken meist intensiv bitter.

¹⁾ Guareschi-Kunz-Krause, Einführung in das Studium der Alkaloide, Berlin 1896. Pietet-Wolffenstein, Die Pflanzenalkaloide, Berlin 1900. Brühl, Hjelt und Aschan, Die Pflanzenalkaloide, Braunschweig 1900. (Sonder-Abdruck aus Roscoe-Schorlemmers Lehrbuch der org. Chemie. Achter Band.) Scholtz, Der künstliche Aufbau der Alkaloide. Ahrens Sammlung chem. und chem.-techn. Vorträge, Bd. II, Stuttgart 1898. Skraup, Artikel „Alkaloide“ in Realenzyklopädie der gesamten Pharmazie, Berlin und Wien 1904, Bd. I, 406. J. Schmidt, Über die Erforschung der Konstitution und die Versuche zur Synthese wichtiger Pflanzenalkaloide, Stuttgart 1900. J. Schmidt, Die Alkaloidchemie in den Jahren 1900 bis 1904, Stuttgart 1904. J. Schmidt, Die Alkaloidchemie in den Jahren 1904 bis 1907, Stuttgart 1907. Chausse, De la constitution des alcaloïdes végétaux, Lyon 1899. Clautriau, Nature et signification des alcaloïdes végétaux, Bruxelles 1900.

²⁾ Sauerstofffreie, kristallisierbare Alkaloide sind das Conessin (Wrightin) $C_{24}H_{40}N_2$ aus den Samen von *Wrightia antidysenterica* und das Aribin $C_{22}H_{20}N_4 + 8H_2O$ aus der Rinde von *Arariba rubra*.

Mit Säuren bilden die Alkaloide Salze, mit Metallchloriden, Platin- und Goldchlorwasserstoffsäure Doppelverbindungen, die häufig schwer löslich und gut kristallisierbar sind.

Die Mehrzahl der Alkaloide ist optisch aktiv, und zwar sind die meisten linksdrehend. Die Drehungsrichtung ändert sich in einigen Fällen bei der Überführung in Salze (Narkotin dreht in neutraler Lösung nach links, in saurer Lösung nach rechts), durch anhaltendes Erhitzen der Salze mit Wasser kann unter Umständen die optische Aktivität aufgehoben werden (Nikotin). Das spezifische Drehungsvermögen wird häufig durch die Natur des Lösungsmittels und die Konzentration beeinflusst.

Die meisten Alkaloide sind bis jetzt aus Phanerogamen, und zwar aus dikotyledonen Pflanzen isoliert worden. Von Kryptogamen sind nur einige Pilz- und Lycopodiumarten durch größeren Alkaloidgehalt bemerkenswert. Unter den Monokotyledonen sind fast nur die Colchicaceen alkaloidführend, unter den Dikotyledonen sind namentlich reich an Alkaloiden die Ordnungen der Ranales (Ranunculaceae, Berberidaceae, Menispermaceae), der Rhoeadales (Papaveraceae, Fumariaceae), ferner die Contortae (Loganiaceae, Apocynaceae, Asclepiadaceae), die Tubiflorae und die Rubiaceae. Selten ist dasselbe Alkaloid über mehrere Pflanzenfamilien verbreitet (Berberin). Alkaloide aus Pflanzen derselben Familie zeigen meist Beziehungen zueinander, enthält eine Pflanze mehrere Alkaloide gleichzeitig, so sind dieselben in ihrer Zusammensetzung oft ähnlich.

In der Pflanze können die Alkaloide in allen Organen enthalten sein, häufig finden sie sich in Wurzeln, Früchten, Samen und Rinden. Reich an Alkaloiden sind die in kräftiger Entwicklung befindlichen Gewebe¹⁾.

Die meisten Alkaloide sind in der Pflanze nicht frei vorhanden, sondern in Form von Salzen. Besonders häufig sind sie an Äpfelsäure und an Gerbsäuren gebunden. Auch sind sie als Salze besonderer, z. T. für die betreffenden Pflanzen charakteristische, Säuren wie Mekonsäure, Fumarsäure, Akonitsäure, Chelidonsäure, Milchsäure gebunden. Als salzbildende Säure ist auch Schwefelsäure aufgefunden worden.

¹⁾ Über Lokalisation usw. der Alkaloide siehe: Errera, Maistriaux und Clautriaux, Localisation et signification des alcaloïdes, Bruxelles 1887. Barth, Arch. d. Pharmac. 236 (1898) 354. Feldhaus, Arch. d. Pharmac. 243 (1905) 328. Elfstrand, Studien öfver alkaloid localisation, Upsala 1895. Clautriaux, Nature et signification des alcaloïdes végétaux, Bruxelles 1900.

Bezüglich der Entstehung der Alkaloide in den Pflanzen wird die Ansicht vertreten, daß sie durch Zerfall stickstoffhaltiger Gewebestandteile wie Eiweiß, Chlorophyll und nachträgliche Kondensation der Zerfallprodukte mit andern in den Pflanzen vorhandenen Verbindungen gebildet werden¹⁾).

In bezug auf die physiologische Bedeutung der Alkaloide macht sich die Ansicht geltend, daß sie als Abfallprodukte des pflanzlichen Stoffwechsels zu betrachten sind. Durch die Aufspeicherung in peripheren Teilen, wie in der Samenschale, in den äußern Teilen der Wurzel, in der Rinde und in den Blättern scheint ihnen zugleich eine gewisse Bedeutung als Schutzstoffe gegen Beschädigung durch Tiere zuzukommen²⁾).

Zum Nachweis der Alkaloide benutzt man ihre Fähigkeit, mit den Halogenverbindungen von Metallen charakteristische Doppelverbindungen einzugehen oder aus Lösungen durch gewisse Reagentien in Form von Verbindungen, die in Wasser und in verdünnten Säuren schwer löslich sind, ausgefällt zu werden. Derartige Fällungsreagentien — allgemeine Alkaloidreagentien — sind:

Jod-Jodkalium (Bouchardats Reagens) erzeugt braune, pulverige oder flockige Niederschläge.

Jod-Jodwasserstoffsäure (Selmis Reagens) erzeugt mit gewissen Alkaloiden kristallisierte Niederschläge.

Brom-Bromkalium gibt gelblich gefärbte, meist amorphe Niederschläge.

Kaliumquecksilberjodid (Mayers oder Valsers Reagens) gibt mit den meisten Alkaloiden in neutraler oder schwach salzsaurer Lösung weißliche bis gelbliche Niederschläge, die zunächst amorph sind und z. T. allmählich kristallinisch werden.

Kaliumwismutjodid (Dragendorffs Reagens) erzeugt in angesäuerten Alkaloidlösungen gelbe bis rote, oft kristallinisch werdende Niederschläge.

Kaliumcadmiumjodid (Marmés Reagens) liefert weißlich-gelbe Niederschläge, die oft kristallinisch werden.

Kaliumantimonjodid erzeugt ähnliche Fällungen wie Kaliumcadmiumjodid.

¹⁾ Pietet, Pharmaz. Zeitg. 50 (1905) 896, 908.

²⁾ Vgl. Schmidt, Apoth.-Zeitg. 22 (1907) 911.

Phosphormolybdänsäure (Sonnenscheins Reagens) fällt die meisten Alkaloide in Form amorpher, hell oder braungelb gefärbter Niederschläge, die häufig, durch Reduktion der Molybdänsäure, blaue oder grüne Färbung annehmen. Einzelne Niederschläge lösen sich in Ammoniak mit charakteristischer Farbe.

Phosphorwolframsäure (Scheiblers Reagens) gibt mit Alkaloidsalzlösungen gelbliche Niederschläge.

Pikrinsäure fällt zahlreiche Alkaloide selbst aus stark schwefelsaurer Lösung in Form von gelben, teils amorphen, teils kristallinen Niederschlägen.

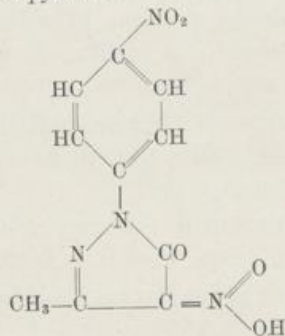
Pikrolonsäure¹⁾ erzeugt in Alkaloidlösungen kristallinische Niederschläge von Pikrolonaten die z. T. einen charakteristischen Schmelz- oder Zersetzungspunkt besitzen.

Als Reagentien auf Alkaloide werden ferner benutzt Tannin, Quecksilberchlorid, Kaliumsulfocyanat, Natriumsulfantimoniat, Natriumsulfarseniat usw.

Die quantitative Ermittlung der Alkaloide kann in vielen Fällen durch Titration der in geeigneter Weise dargestellten Alkaloidlösung geschehen. Einige Alkaloide lassen sich in Form ihrer Pikrate, Pikrolonate oder als Perjodide bestimmen.

Zur Gewinnung der Alkaloide aus den Pflanzen werden die in denselben enthaltenen Alkaloidsalze durch Alkalien oder Säuren zerlegt. Bei der Darstellung von flüchtigen Alkaloiden unterwirft man

¹⁾ Pikrolonsäure ist nach Knorr (B. 30 (1897) 917) aufzufassen als p-Nitrophenyl 3-methyl 4-isonitro 5-pyrazolon



Über die Verwendbarkeit der Pikrolonsäure zur Wertbestimmung narkotischer Drogen usw. siehe Matthes und Rammstedt, Arch. d. Pharm. 245 (1907) 112. Rammstedt, Inaug.-Dissert., Jena 1907.

die Pflanzenteile nach geeigneter Vorbereitung unter Zusatz von Alkalien der Destillation mit Wasserdampf und gewinnt aus dem Destillat das Alkaloid durch Ausschütteln mit Lösungsmitteln, Überführen in Sulfat, Oxalat. Nicht flüchtige Alkaloide werden meist mit angesäuertem Wasser oder Alkohol extrahiert. Aus den eingengten und gereinigten Extraktionsflüssigkeiten können die Alkaloide durch Zusatz von Alkalien (Kalk, Magnesia usw.) oder durch Fällungsmittel (Tannin, Phosphormolybdänsäure) als Niederschläge, die wieder zerlegt werden, ausgeschieden werden.

Zur Ermittlung der Konstitution der Alkaloide werden die mannigfaltigsten Methoden der organischen Chemie benutzt¹⁾. Eine der ersten Aufgaben bei der Erforschung der Konstitution von Alkaloiden ist die Untersuchung auf Verseifbarkeit. Beim Erhitzen mit Wasser, Säuren oder Alkalien zerfallen zahlreiche Pflanzenbasen in einen stickstoffhaltigen, den eigentlichen alkaloidischen Bestandteil und in einen stickstofffreien Spaltling. Das stickstofffreie Spaltungsprodukt ist in seltenen Fällen — bei den sog. Glykoalkaloiden (Solamin) — eine Zuckerart. Gewöhnlich ist es eine Säure, deren Karboxyl entweder mit der basischen Gruppe oder einem alkoholischen Hydroxyl des stickstoffhaltigen Spaltungsstückes in Verbindung stand. Piperin zerfällt z. B. bei der Hydrolyse (s. S. 28) in das sauerstofffreie und stickstoffhaltige Piperidin und in die stickstofffreie Piperinsäure; die Bindung beider Spaltlinge ist diejenige eines Säureamids. Atropin läßt sich in Tropasäure und Tropin verseifen.

Einblick in die Konstitution ermöglicht unter Umständen der durchgreifende Abbau mit Hilfe der Zinkstaubdestillation, der Alkalischemelze, der Erhitzung mit Brom oder anderer energischer Prozesse, bei denen oft unter Wasserstoffentziehung, mitunter auch unter Zerkümmerung des Moleküls eine beständige Muttersubstanz herausgeschält wird. Als Hauptprodukt der Zinkstaubdestillation des Morphins wird Phenanthren gebildet; Coniin geht bei der Destillation mit Zinkstaub in Conyryn (α -Propylpyridin) über. Aus Cinchonin entsteht beim Erhitzen mit Alkali Chinolin. Auch Verschmelzen der Alkaloide mit Harnstoff hat schon wertvolle Aufschlüsse geliefert²⁾.

Zur Bestimmung der an Sauerstoff gebundenen Methylgruppen bedient man sich der Einwirkung von Jodwasserstoffsäure, zur Er-

¹⁾ Nach Willstätter, Über die Methodik zur Ermittlung der chemischen Konstitution der Alkaloide. B. d. d. pharmac. Gesellsch. 13 (1903) 50.

²⁾ Frerichs, Archiv d. Pharm. 241 (1903) 259.

mittlung der am Stickstoff hängenden Alkyle des Verfahrens durch Erhitzen der jodwasserstoffsäuren Salze mit Jodwasserstoff und Jodammonium, das Alkyl als Jodid abzuspalten und durch Umsetzung mit Silbernitrat zu bestimmen.

Zur Aufklärung der Konstitution gehört ferner die Untersuchung der Funktion des Sauerstoffes, vor allem die Umwandlung der Alkaloide, welche ein alkoholisches Hydroxyl enthalten in ihre Anhydroverbindungen durch Einwirkung wasserentziehender Mittel wie Essigsäure — Schwefelsäure (Bildung von Tropicin aus Tropin) oder sukzessive Behandlung mit Phosphorchloriden und alkoholischem Kali (Cinchen und Chinen aus Cinchonin und Chinin). Häufig sind die so entstehenden ungesättigten Verbindungen den ursprünglichen Alkaloiden an Reaktionsfähigkeit überlegen, so daß sie vorteilhaft dem weiteren Abbau zugrunde gelegt werden können.

Für die Bestimmung von Alkohol- und Phenol-Hydroxyl dienen die allgemein üblichen Methoden der Acetylierung und Benzoylierung. Nur in seltenen Fällen (Hygrin, Methylgranatonin, Narcein) gehört der Sauerstoff der Carbonylgruppe eines Ketons an, welche mit Hydroxylamin oder Phenylhydrazin bestimmt wird. Öfters gelingt es Alkamine durch gelinde Oxydation in die entsprechende Carbonylverbindung (Tropinon aus Tropin) zu verwandeln, deren gesteigerte Reaktionsfähigkeit die Ortsbestimmung des Substituenten, der ursprünglichen Hydroxylgruppe, ermöglicht.

Der Oxydation bieten die Alkaloide eine Reihe verschiedenartiger Angriffspunkte wie Äthylenbindung $\text{>C} = \text{C}<$, Karbinol-

gruppen z. B. $\text{>C} \begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{matrix}$, Methylimidgruppen >N-CH_3 und andere.

Von den verschiedenartigen Oxydationsmitteln liefern namentlich Kaliumpermanganat, Chromsäure, Salpetersäure, Wasserstoffsuperoxyd Abbauprodukte, welche sich zum weiteren Studium eignen. Kaliumpermanganat greift namentlich die doppelten Bindungen des Kohlenstoffes an, wobei es zunächst Hydroxyle addiert. Die Additionsprodukte, Glykole, werden am sichersten durch Chromsäure weiter oxydiert und an der Stelle der ursprünglichen Doppelbindung gesprengt. Wasserstoffsuperoxyd oxydiert am Stickstoff und öffnet den Ring. Permanganat hat bei gesättigten Basen von aliphatischer Natur die eigentümliche Wirkung, welche man in der Tropinreihe öfters beobachtete, die Methylgruppe vom Stickstoff wegzuoxydieren.

Zur Herauslösung des Stickstoffes aus dem Molekül bedient man sich der sog. erschöpfenden Methylierung. Die Alkaloide werden durch Behandlung mit Jodmethyl in quaternäre Ammoniumsalze bzw. in Derivate des Ammoniumhydroxydes übergeführt und diese durch Erhitzen aufgespalten (s. S. 32). Es gelingt dadurch, das dem betreffenden Alkaloid zugrunde liegende Kohlenstoffgerüst zu enthüllen.

Eine ähnliche Aufspaltung cyklischer Basen gelingt mit Hilfe von Phosphorhaloiden, die man auf Acidyderivate der betreffenden Verbindungen einwirken läßt (vgl. S. 20)¹⁾.

Ihrer chemischen Konstitution nach lassen sich die als Alkaloide in engerem Sinne definierten Verbindungen in folgende Gruppen einteilen:

1. Alkaloide der Pyridin- bzw. der Piperidin-Gruppe.
Coniin und andere Schierlingsalkaloide, Piperin, Arecolin
und andere Areca-Alkaloide.
Trigonellin, Nikotin usw.
2. Alkaloide der Pyrrolidin-Gruppe.
Atropin und andere Solanaceen-Alkaloide.
Kokain und andere Koka-Alkaloide.
3. Alkaloide der Chinolin-Gruppe.
Chinin und andere China-Alkaloide.
Strychnin, Brucin.
4. Alkaloide der Isochinolin-Gruppe.
Papaverin, Narkotin, Narcein, Laudanosin, Laudanin.
Hydrastin, Berberin.
5. Alkaloide der Phenanthren-Gruppe.
Morphium, Kodein, Thebain.
6. Alkaloide der Glyoxalin-Gruppe.
Pilocarpin.
7. Alkaloide der Purin-Gruppe.
Xanthin, Koffein, Theobromin, Theophyllin usw.

Gewisse Alkaloide lassen sich der einen wie der andern Gruppe zuteilen. Atropin und Kokain z. B., die sowohl einen Pyridin- als auch einen Pyrrolidinkern enthalten, könnten auch der Pyridingruppe eingereiht werden.

¹⁾ Braun, B. 37 (1904) 2915, 3210, 3583, 3588. 38 (1905) 850, 2203, 3108.
39 (1906) 4110.

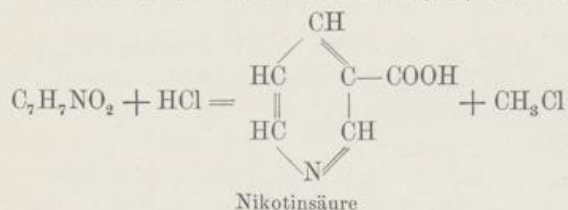
Semen Faeni graeci.

Trigonella Foenum graecum L. — Leguminosae — Papilionatae — Trifolieae.

Bestandteile: Trigonellin, Cholin, fettes Öl, Lecithin¹⁾.

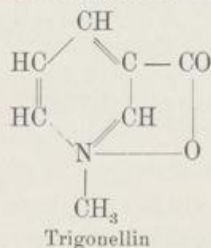
*Trigonellin*²⁾, $C_7H_7NO_2$, kristallisiert aus Alkohol in farblosen, flachen Prismen, welche beim Erhitzen auf 200° sich zersetzen. Es ist sehr leicht löslich in Wasser, leicht löslich in heißem Alkohol, unlöslich in Äther, Chloroform und Benzol. Die Lösungen reagieren neutral.

Beim Erhitzen mit Salzsäure auf $260\text{--}270^\circ$ wird Trigonellin zerlegt in Chlormethyl und Nikotinsäure (β -Pyridinkarbonsäure):



Durch Einwirkung von Barythydrat bei 120° wird Methylamin gebildet.

Die Konstitution des Trigonellins entspricht der Formel



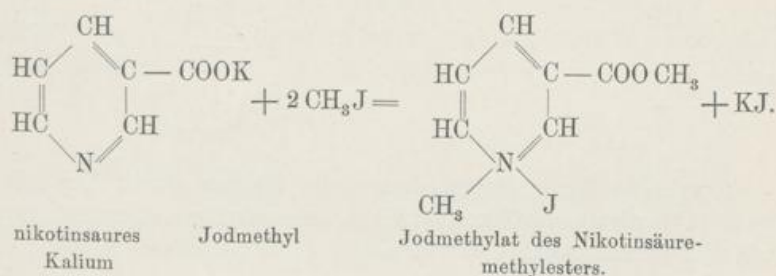
d. h. derjenigen des Methylbetaïns³⁾ der Nikotinsäure.

¹⁾ Außer den genannten Bestandteilen enthalten die Samen Schleim, Protein-stoffe, Phytosterin. Das in Pflanzen weit verbreitete Phytosterin entspricht dem tierischen Cholesterin, welches als einwertiger, einfach ungesättigter, zu den Terpenen in Beziehung stehender Alkohol betrachtet wird. (Über Cholesterin vgl. Windaus, Arch. d. Pharm. **246** (1908) 117.

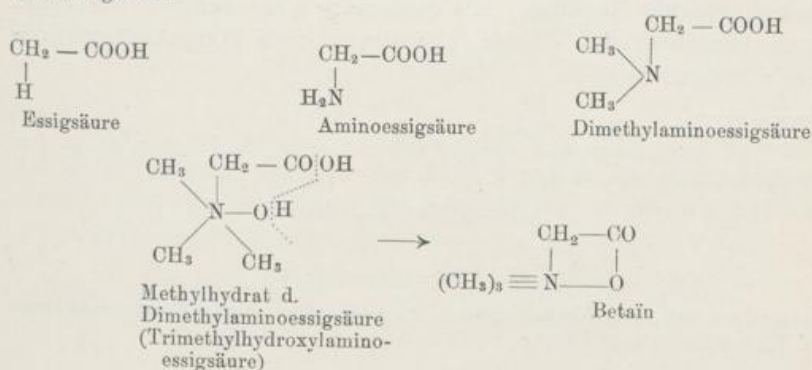
²⁾ Jahns, B. **18** (1885) 2518, **20** (1887) 2840. Trigonellin ist außer im Bockshornsamensamen nachgewiesen worden in den Samen von *Pisum sativum*, *Cannabis sativa*, *Avena sativa*, *Strophantus hispidus* und *Strophantus Kombé*, (Schulze und Frankfurt, B. **27** (1894) 769. Thoms, B. **31** (1898) 207, 404.)

³⁾ Als Betaïne bezeichnet man innere Anhydride der Methylhydroxyd-Verbindungen gewisser Säuren. Der Typus dieser Verbindungen ist das Betaïn (in

Synthetisch¹⁾ läßt sich Trigonellin gewinnen durch Erhitzen von nikotinsaurem Kalium²⁾ und Jodmethyl und darauffolgende Behandlung mit Silberoxyd:



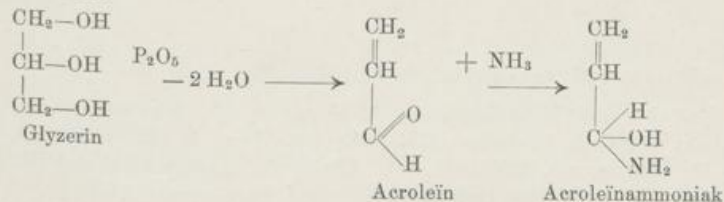
Beta vulgaris, Baumwollsaamen usw.), das Anhydrid des Methylhydrates der Dimethylaminoessigsäure:

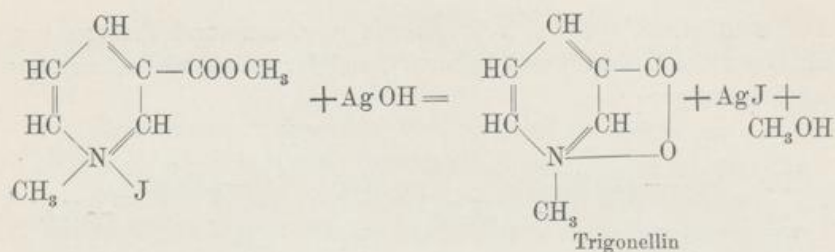


¹⁾ Hantzsch, B. 19 (1886) 31.

²⁾ Nikotinsäure kann nach folgenden Reaktionen dargestellt werden:

Pyridin $\xrightarrow{\text{rauchende Schwefelsäure}}$ β -Pyridinsulfosäure $\longrightarrow$ β -Cyanpyridin $\xrightarrow{\text{Verseifen}}$ Nikotinsäure.
 Natriumsalz mit Cyankalium destilliert $\longrightarrow$ β -Cyanpyridin $\xrightarrow{\text{Verseifen}}$ Nikotinsäure.
 Sie entsteht ferner durch Oxydation von β -Picolin, das durch Erhitzen von Glycerin mit Phosphorpentoxyd und Acetamid oder Ammoniumphosphat dargestellt werden kann. (Hesekiel, B. 18 (1885) 3091.) Die Bildung des β -Picolins verläuft folgendermaßen

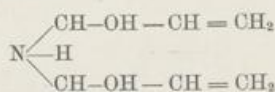




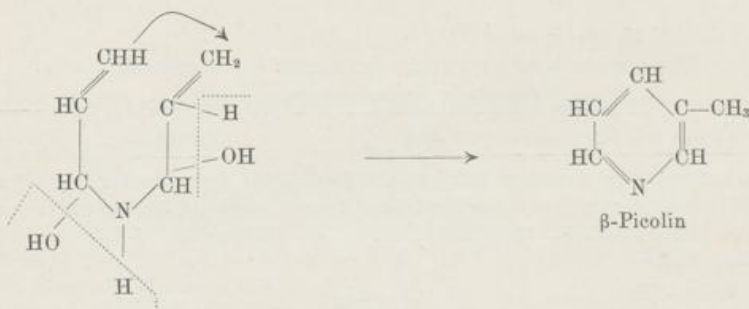
Trigonellin kann ferner dargestellt werden durch Oxydation eines Methylhydrates des Nikotins (Nikotinisomethylammoniumhydroxyd) mit Kaliumpermanganat¹⁾.

*Cholin*²⁾, $\text{C}_5\text{H}_{15}\text{NO}_2$, (Sinkalin, Bilineurin, Amanitin), ist eine nicht kristallisierbare, syrupöse, hygroskopische Substanz von stark alkalischer Reaktion. Als quaternäre Base bildet Cholin Salze unter Wasseraustritt. Seine Konstitution als Trimethoxyäthylammoniumhydroxyd

ein Molekül Acroleinammoniak vereinigt sich mit einem Molekül Acrolein zu dem hypothetischen Zwischenprodukt

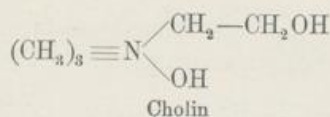


aus welchem sich unter Abspaltung von $2\text{H}_2\text{O}$, Wanderung eines Wasserstoffatoms und Ringschluß β -Picolin bildet:

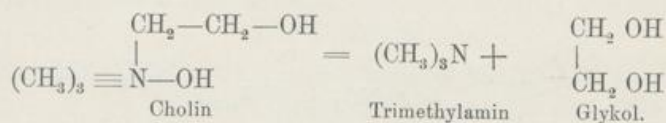


¹⁾ Pictet und Genequand, B. 30 (1897) 2122.

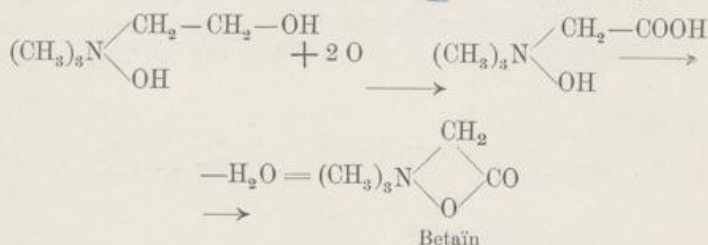
²⁾ Babo und Hirschbrunn, A. 84 (1852) 10. Schmiedeberg und Harnack, Chemisch. Centralbl. 1875, 629. Strecker, A. 123 (1862) 353; 148 (1848) 76. Struve, A. 330 (1904) 374. Cholin ist eine im Tier- und Pflanzenorganismus sehr verbreitete Verbindung.



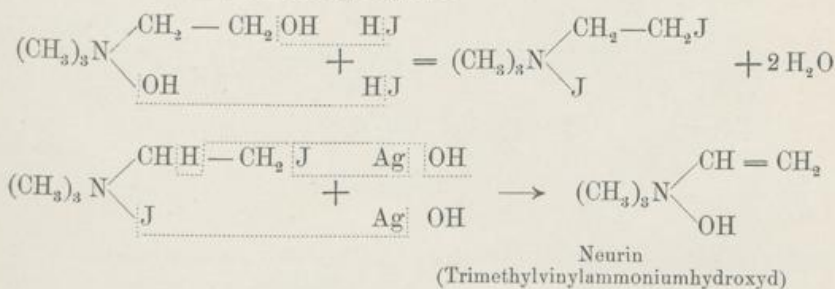
läßt sich aus den Spaltungsprodukten ableiten, welche eine konzentrierte wäßrige Lösung beim Kochen liefert:



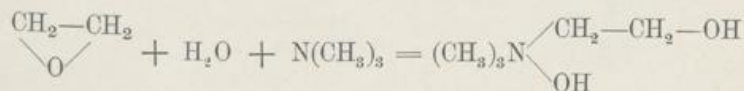
Durch Oxydation wird Cholin in Betaïn übergeführt¹⁾:



Durch Einwirkung von Jodwasserstoff entsteht das Jodid und aus diesem durch feuchtes Silberoxyd Neurin, das, im Gegensatz zum unschädlichen Cholin, äußerst giftig ist:



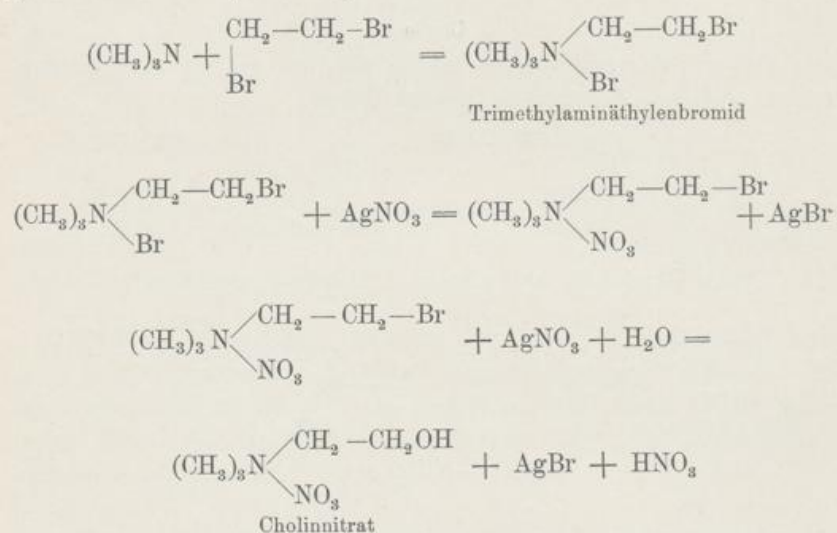
Synthetisch kann Cholin dargestellt werden durch Einwirkung von Trimethylamin auf eine konzentrierte wäßrige Lösung von Aethylenoxyd²⁾



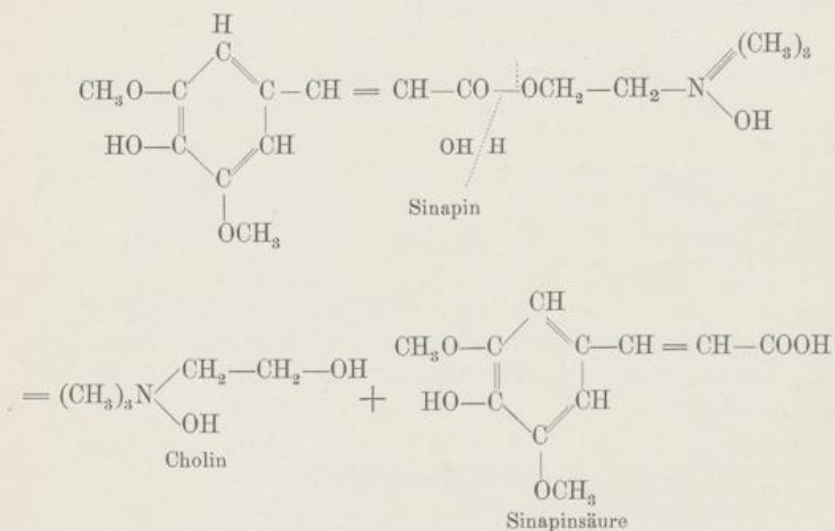
¹⁾ Liebreich, B. 2 (1869) 13.

²⁾ Würtz, Compt. rend. 65 (1867) 1015.

oder durch Behandlung des aus Trimethylamin und Aethylenbromid gebildeten Trimethylaminäthylenbromids mit Silbernitrat ¹⁾:



Cholin entsteht neben Sinapinsäure bei der Spaltung des Sinapins (s. b. Sem. Sinap.) durch wäßrige Alkalien:



¹⁾ Bode, A. 267 (1892) 273. Arch. Pharm. 229 (1891) 469.

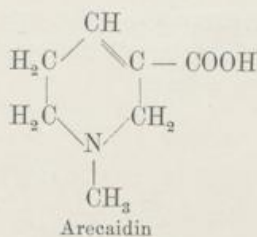
Beim Zerfall der im tierischen und pflanzlichen Organismus weitverbreiteten Lecithine¹⁾ entsteht ebenfalls Cholin.

Semen Arecae.

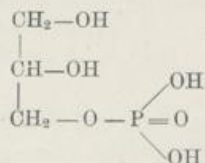
Areca Catechu L. — Palmae — Ceroxyloideae — Arecinae.

Bestandteile: Arecaidin, Arecolin, Guvacin, Arecain, Cholin (S. 10), Fett, Gerbstoff.

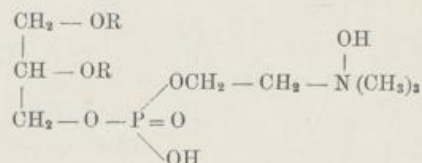
— *Arecaidin*²⁾, $C_7H_{11}NO_2$, bildet farblose Tafeln mit einem Mol. Kristallwasser, das bei 100° entweicht. Entwässert schmilzt es bei $223-224^\circ$ unter Zersetzung. Es ist leicht löslich in Wasser, schwer löslich in absolutem Alkohol, unlöslich in Äther, Chloroform und Benzol. Die konzentrierte wäßrige Lösung reagiert schwach sauer. Das Arecaidin besitzt die Struktur einer Methyltetrahydronikotinsäure:



¹⁾ Als Lecithin bezeichnet man die Ester der Glycerinphosphorsäure



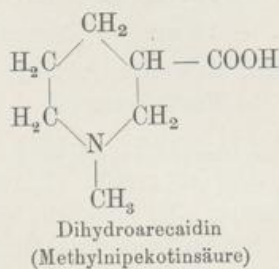
mit Fettsäuren (Stearin-, Palmitin-, Ölsäure) und Cholin. Die Lecithine sind nach folgendem Schema zusammengesetzt



wobei R die Radikale der genannten Fettsäuren bedeuten.

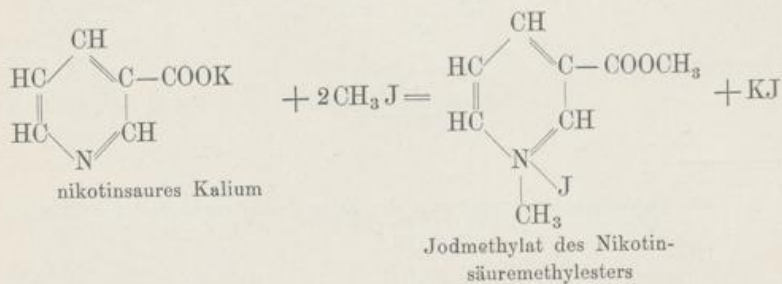
²⁾ Jahns, B. 21 (1888) 3404, B. 23 (1890) 2972, B. 24 (1891) 2615. Arch. Pharm. 229 (1891) 669.

Bei der Reduktion nimmt Arecaidin 2 Atome Wasserstoff auf und geht über in Dihydroarecaidin, das wie die Synthese ergibt als Methylpiperidin- β -karbonsäure (Methylnipekotinsäure)

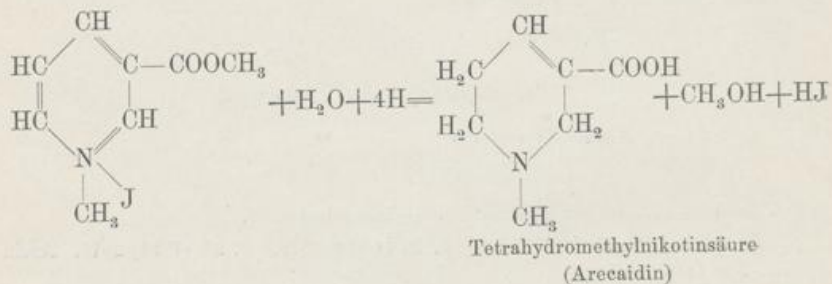


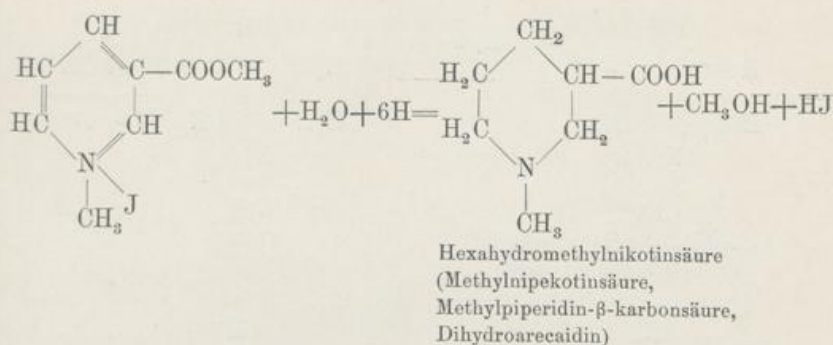
aufzufassen ist.

Die Synthese des Arecaidins geht vom Kaliumsalz der Nikotinsäure aus, das beim Behandeln mit Methyljodid das Jodmethylat des Nikotinsäuremethylesters liefert:



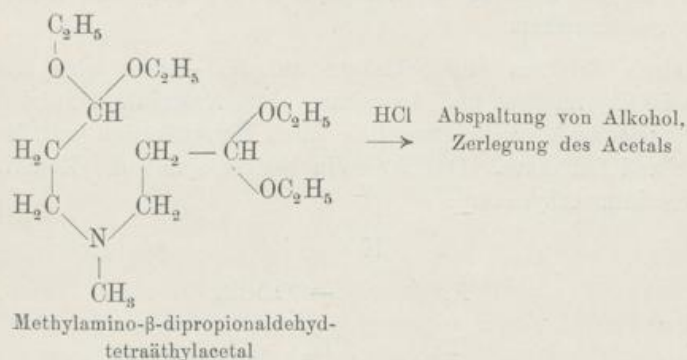
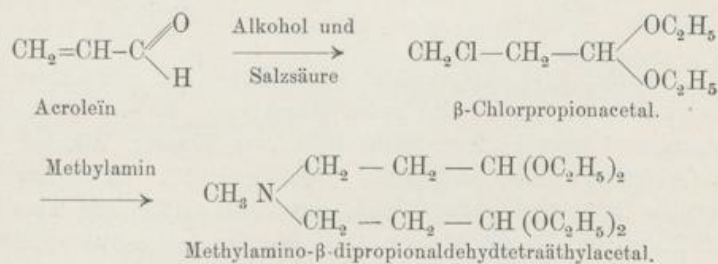
Durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure entsteht unter gleichzeitiger Verseifung des Esters ein Gemenge von Hexahydromethylnikotinsäure und Tetrahydromethylnikotinsäure:





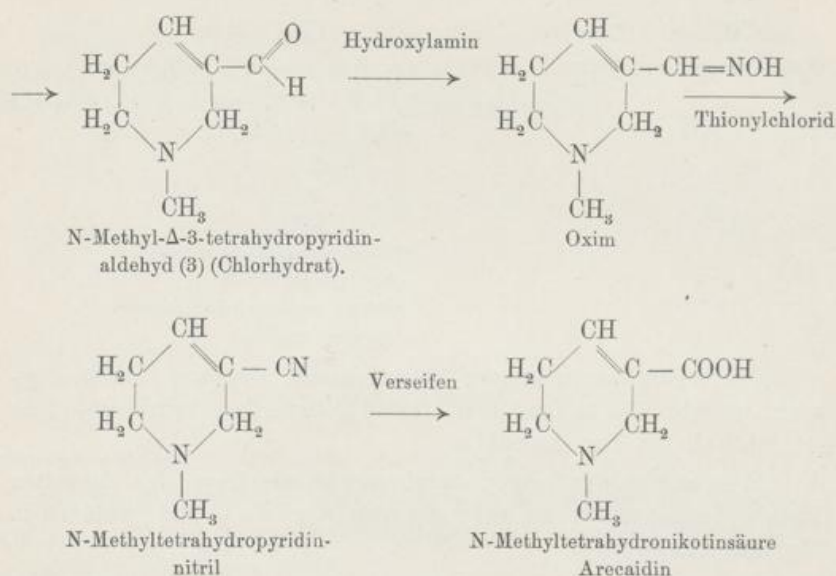
Die beiden Verbindungen können durch absoluten Alkohol getrennt werden. Die in absolutem Alkohol lösliche Tetrahydroverbindung ist identisch mit dem Arecaidin.

Eine andere Synthese¹⁾, durch welche die Lage der doppelten Bindung festgelegt wurde, geht aus vom Acrolein²⁾ und verläuft in folgenden Reaktionen:



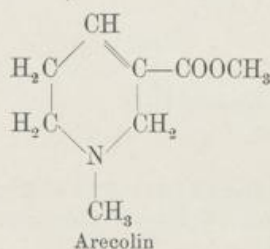
¹⁾ Wohl und Johnson, B. 40 (1907) 4712. Meyer, B. 41 (1908) 131. Chem. Centralbl. 1908, I, 652. Monatsh. f. Chemie 23 (1902) 22.

²⁾ Aus Glycerin und Borsäure.

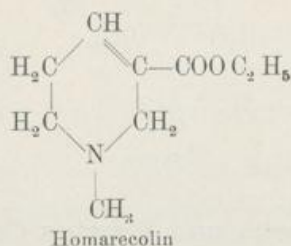


Arecolin, $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2$, bildet eine farb- und geruchlose, ölige Flüssigkeit von stark alkalischer Reaktion. Es ist flüchtig, mit Wasserdampf destillierbar, leicht löslich in Wasser, Alkohol, Äther und Chloroform. Der Siedepunkt liegt bei 209° . Die neutral reagierenden Salze sind leicht löslich, zum Teil zerfließlich, aber meist kristallisierbar. Da die übrigen Alkaloide der Areca-Nuß wirkungslos sind, so ist das Arecolin als der physiologisch wirksame Bestandteil der Droge anzusehen.

Durch Erhitzen mit Salzsäure auf $150\text{--}160^\circ$ wird Arecolin zerlegt in Chlormethyl und Arecaidin. Aus Arecaidin läßt sich umgekehrt wieder Arecolin darstellen durch Esterifikation mit Methylalkohol und Salzsäure. Das Arecolin besitzt somit die Konstitution des Arecaidinmethylesters:



Durch Esterifikation des Arecaidins mit Äthylalkohol statt mit Methylalkohol entsteht das Homarecolin.

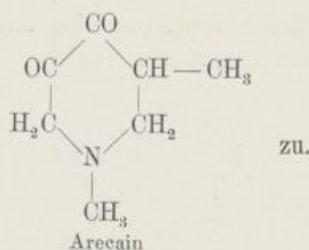


Guvacin, $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2$, (von Guvaca, altindische Bezeichnung der Arecapalme) scheint in einigen Handelssorten das Arecain zu vertreten. Es bildet kleine farblose, glänzende, luftbeständige Kristalle, die in Wasser leicht, in verdünntem Weingeist etwas schwerer löslich, in absolutem Alkohol, Äther, Chloroform und Benzol unlöslich sind. Die wäßrige Lösung reagiert neutral. Gegen 265° färbt sich Guvacin dunkel und schmilzt bei $271\text{--}272^\circ$ unter Zersetzung. Mit Säuren bildet es gut kristallisierende Salze von saurer Reaktion, die in Wasser und verdünntem Weingeist leicht, in starkem Alkohol schwer löslich sind. Die Konstitution



bedarf noch der Bestätigung.

Arecain, $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, bildet farblose, luftbeständige Kristalle, die in Wasser und verdünntem Weingeist löslich, in absolutem Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol unlöslich sind. Bei 100° verlieren sie ihr Kristallwasser und schmelzen unter Aufschäumen bei $213\text{--}214^\circ$. Die wäßrige Lösung reagiert neutral. Mit Säuren verbindet sich Arecain zu sauer reagierenden, kristallisierbaren Salzen. Arecain kann aus Guvacin dargestellt werden durch Methylierung, z. B. durch Erhitzen mit methylschwefelsaurem Kalium. Unter Zugrundelegung der für das Guvacin vorgeschlagenen Struktur, kommt dem Arecain die Konstitution

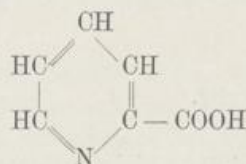


Herba und Fructus Conii.

Conium maculatum L. — Umbelliferae — Apioideae — Smyrnieae.
Bestandteile¹⁾: d-Coniin, Methylconiin, Conydrin, Pseudoconydrin,
γ-Conicein²⁾ Aepfelsäure, Kaffeesäure (in den Früchten)³⁾.

*d-Coniin*⁴⁾, C₈H₁₇N, ist eine farblose, fast geruchlose, stark alkalisch reagierende Flüssigkeit, welche bei 165,7—165,9° (759 mm) siedet. Das spezifische Gewicht beträgt 0,8438 (19°), die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{19} = 15,7^\circ$. In der Kälte erstarrt das Coniin zu einer Kristallmasse, welche bei —2° schmilzt. In Wasser ist es wenig löslich (1:90), die kalt gesättigte Lösung trübt sich beim Erwärmen. In Alkohol ist es leicht löslich, ebenso in Äther und Aceton, weniger leicht in Chloroform.

Bei der Destillation des salzsauren Coniins mit Zinkstaub entsteht eine wasserstoffärmere Base, das Conydrin C₈H₁₁N⁵⁾, welche bei der Oxydation in α-Pyridinkarbonsäure (α-Picolinsäure)



¹⁾ Nach Modrakowsky (Polnisches Archiv f. biol. u. mediz. Wissenschaften, 1905, Bd. III) enthalten die Coniumfrüchte Hesperidin (s. b. Cort. Citri), vgl. Mitlaacher, Sep.-Abdruck aus Zeitschr. des allg. oesterr. Apotheker-Vereins, 1908, S. 23.

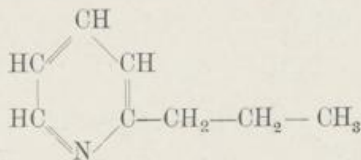
²⁾ Trennung der Coniumalkaloide, siehe Braun, B. 38 (1905) 3108.

³⁾ Hofmann, B. 17 (1884) 1922.

⁴⁾ Nach de Sanctis (Chem. Centralbl. 1895, I, 435) soll Coniin auch in Sambucus nigra enthalten sein. Giesecke, Arch. Pharm. [1] 20 (1827) 111. Geiger, Magazin f. Pharmazie 35, 72, 259. Liebig, Magazin f. Pharmazie 36, 159. Gerhardt, Comptes rend. 1849, 373. Semmler, B. 37 (1904) 2428.

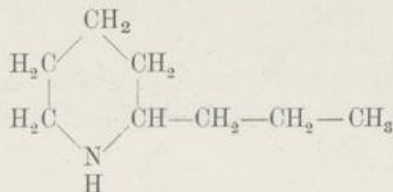
⁵⁾ Hofmann, B. 17 (1884) 825.

übergeht. Das Conyryn selbst, ein Homologes des Pyridins, besitzt die Struktur des α -Propylpyridins:



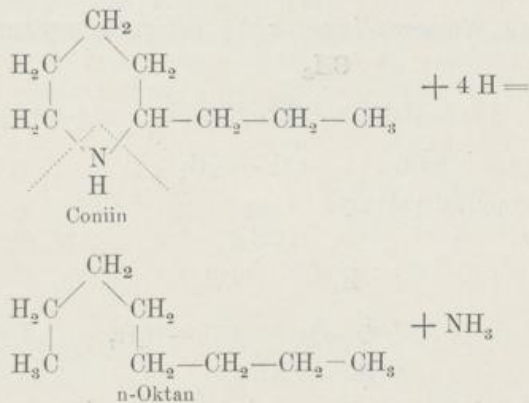
Conyryn = α -n-Propylpyridin

und das um 6 Wasserstoffatome reichere Coniin diejenige des Hexahydro- α -propylpyridins (α -Propylpiperidin):



Coniin,
Hexahydro- α -propylpyridin, α -Propylpiperidin.

Die Überführung des Coniins in das Conyryn gelingt auch durch Erhitzen des Coniins in Eisessiglösung mit essigsaurem Silber¹⁾. Das Conyryn läßt sich in Coniin zurückführen durch Erhitzen mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure²⁾. Bei weiterer Behandlung mit Jodwasserstoffsäure liefert das Coniin normales Oktan und Ammoniak³⁾:

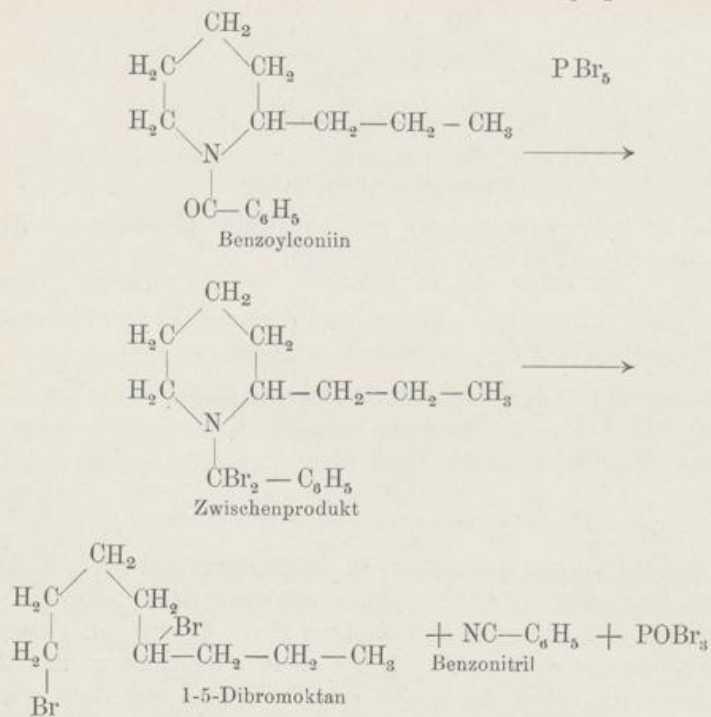


¹⁾ Tafel, B. 25 (1892) 1619.

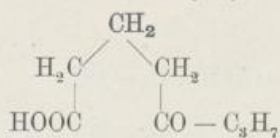
²⁾ Hofmann, B. 17 (1884) 831.

³⁾ Hofmann, B. 18 (1885) 13.

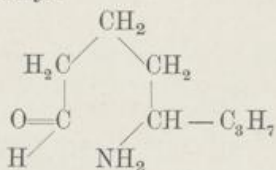
In ähnlicher Weise kann die Benzoylverbindung des Coniins durch Einwirkung von Bromphosphor zu Dibromoktan aufgespalten werden ¹⁾:



Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd ²⁾ liefert Butyrylbuttersäure



und Aminopropylvaleraldehyd

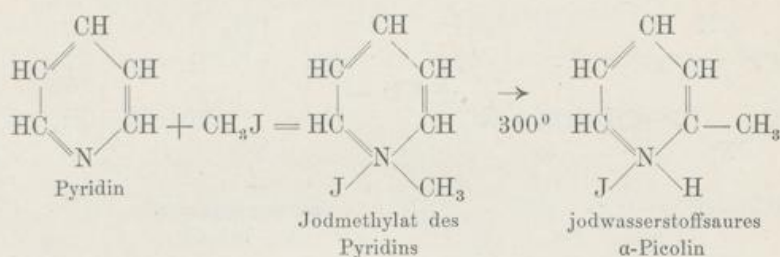


der durch Reduktion mit Zink und Salzsäure wieder in Coniin übergeführt werden kann.

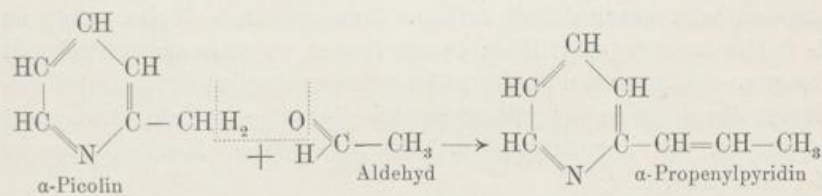
¹⁾ Braun und Schmitz, B. 39 (1906) 4365.

²⁾ Wolffenstein, B. 28 (1895) 1460.

Synthese¹⁾ des Coniins: Durch Erhitzen auf 300° wird das Jodmethyladditionsprodukt des Pyridins in das jodwasserstoffsäure α -Picolin übergeführt:

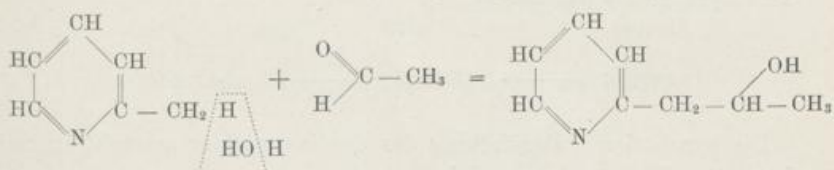


Das aus dem jodwasserstoffsäuren Salze freigemachte α -Picolin liefert, mit Paraldehyd auf 250–260° erhitzt, α -Propenylpyridin²⁾.

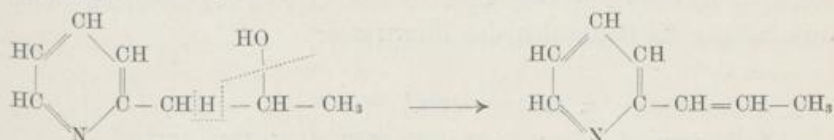


¹⁾ Ladenburg, B. 19 (1886) 439, 2578, B. 22 (1889) 1403, B. 27 (1894) 3062, B. 28 (1895) 163, 1991, B. 30 (1897) 485.

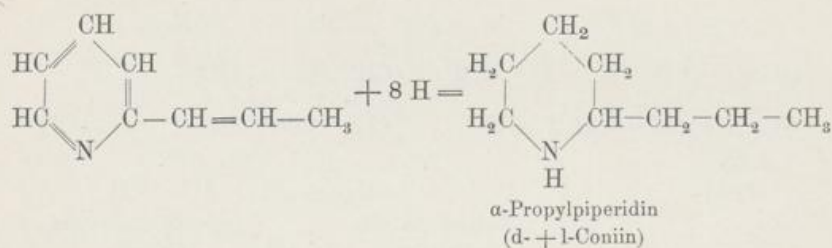
²⁾ α -Propenylpyridin kann auch auf folgende Weise dargestellt werden: (Ladenburg, B. 39 (1906) 2488): α -Picolin wird mit Aldehyd und Wasser auf 150° erhitzt; es entsteht Methylpicolylalkin (in der Pyridinreihe bezeichnet man als Alkine oder Alkamine in der Seitenkette hydroxylierte Derivate),



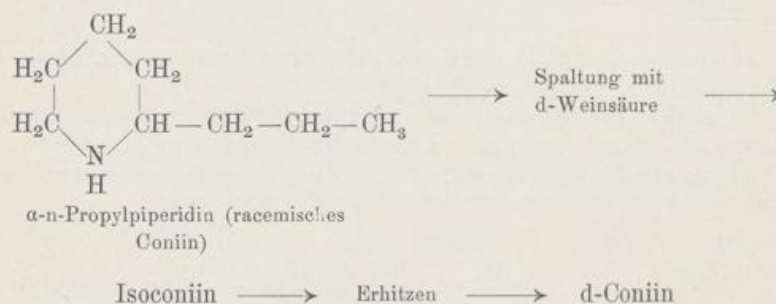
das durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure ein Molekül Wasser verliert und in Propenylpyridin übergeht:



Durch Reduktion mit Natrium und Alkohol entsteht aus dem α -Propenylpyridin das α -Propylpiperidin d. h. inaktives, racemisches Coniin:



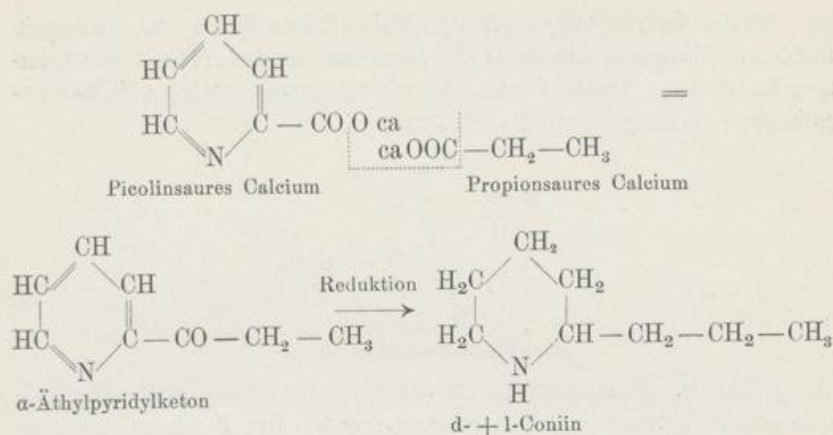
Die Spaltung des racemischen Coniins gelingt durch fraktionierte Kristallisation des Bitartrates. Das d- weinsaure d- Coniin scheidet sich aus der Lösung des rechtsweinsauren inaktiven Coniins zuerst aus und wird durch Alkali zerlegt. Das auf diese Weise erhaltene d- Coniin ist dem natürlichen Coniin isomer, es unterscheidet sich von ihm nur durch ein um ca. 4° größeres Drehungsvermögen. Durch Erhitzen dieses Isoconiins mit oder ohne Zusatz von Kalihydrat, geht es in das, mit der natürlichen Base vollkommen übereinstimmende d-Coniin über¹⁾:



Die synthetische Darstellung des Coniins gelingt auch²⁾ durch trockene Destillation eines molekularen Gemenges von propionsaurem und picolinsaurem Calcium, Reduktion des entstandenen α -Aethylpyridylketons zu inaktivem α -Propylpiperidin und Aktivierung desselben durch fraktionierte Kristallisation des Bitartrates:

¹⁾ Ladenburg, B. 39 (1906) 2486.

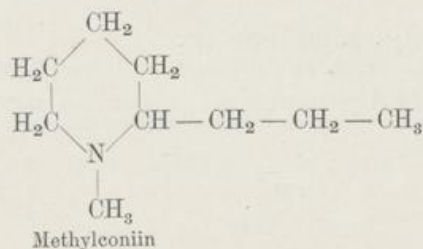
²⁾ Engler und Bauer, B. 24 (1891) 2530, B. 27 (1894) 1775.



*Methylconiin*¹⁾, C₉H₁₉N, scheint in beiden optisch aktiven Modifikationen vorzukommen. Es bildet eine farblose, nach Coniin riechende Flüssigkeit.

Die linksdrehende Modifikation²⁾ siedet bei 175,6° (767 mm), besitzt das spez. Gewicht von 0,8349 (20°) und ein spez. Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{20} = -81,92^\circ$. Die rechtsdrehende Modifikation³⁾ siedet bei 173—174° (767 mm), besitzt das spez. Gewicht von 0,8318 (24,3°) und ein spez. Drehungsvermögen von $[\alpha]_D^{24,3} = +81,33^\circ$.

Methylconiin kann dargestellt⁴⁾ werden durch Erhitzen von Coniin mit einer wäßrigen Lösung von methylschwefelsaurem Kalium auf 100°, es besitzt die Struktur:



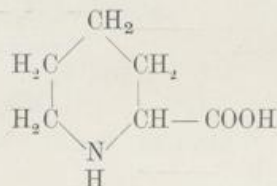
1) Kekulé und v. Planta, A. 89 (1854) 150, Braun, B. 38 (1905) 3110.

2) Ahrens, B. 35 (1902) 1331.

3) Wolffenstein, B. 27 (1894) 2614.

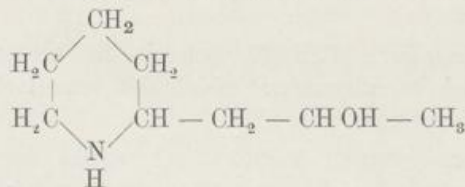
4) Passon, B. 24 (1891) 1678.

*Conydrin*¹⁾ (Conhydrin) $C_8H_{17}ON$ kristallisiert aus Ather in farblosen Blättchen, die bei 118° schmelzen und bei $225-226^\circ$ unzersetzt siedend. Durch Oxydation mit Chromsäure wird es in α -Pipicolinsäure (hexahydrierte Picolinsäure)



α -Pipicolinsäure

übergeführt²⁾. Das Conydrin ist daher als α -Oxypropylpiperidin aufzufassen, und zwar als Pipecolylmethylalkin³⁾ der Formel:



Conydrin

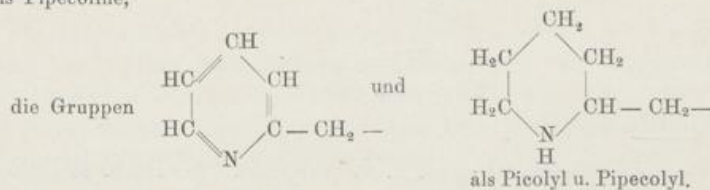
*Pseudoconydrin*⁴⁾ ist dem Conydrin sehr wahrscheinlich stereoisomer. Es bildet ein zerfließliches, kristallinisches Pulver vom Schmelzpunkt $101-102^\circ$ und Siedepunkt $229-231^\circ$. Es ist wie das Conydrin rechtsdrehend.

γ -Conicein⁵⁾, $C_8H_{15}N$, ist eine, bei $171-172^\circ$ (746 mm) siedende, optisch inaktive Flüssigkeit, die sich beim Aufbewahren dunkel färbt.

¹⁾ Wertheim, A. 100 (1856) 328.

²⁾ Willstätter, B. 34 (1901) 3166. Löffler, B. 37 (1904) 1879, Chemiker Zeitg. 1907, No. 42, 543.

³⁾ Die den Picolinen entsprechenden Homologen des Piperidins bezeichnet man als Pipecoline,



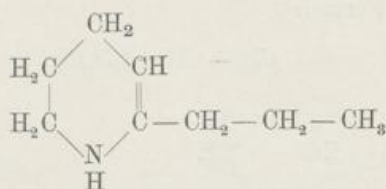
als Picolyl u. Pipecolyl.

⁴⁾ Merck, B. 24 (1891) 1671.

⁵⁾ Wolffenstein, B. 28 (1895) 302. B. 29 (1896) 1956. v. Braun und Steindorff, B. 38 (1905) 3094.

Das spez. Gewicht beträgt 0,8825 (22,5°). Die Giftwirkung ist ungefähr 18 mal stärker als diejenige des Coniins.

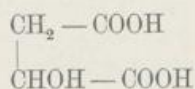
Es besitzt die Struktur



γ -Conicein
 α , n-Propyltetrahydropyridin

und kann dargestellt werden aus Chlorconiin und aus Bromconiin durch Einwirkung von Alkali¹⁾.

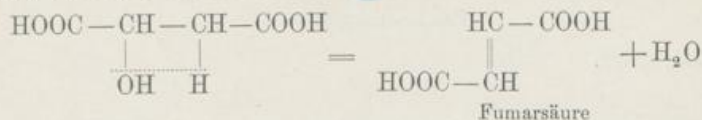
— *Äpfelsäure*, $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_5$, (Monoxybernsteinsäure) gehört zu den am meisten verbreiteten Pflanzensäuren. Sie besitzt die Struktur



und ist in den Pflanzen als linksdrehende Modifikation enthalten.

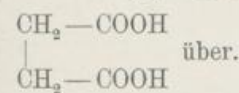
Sie bildet zerfließliche Nadeln vom Schmelzpunkt 100° und ist in Wasser und in Alkohol leicht, in Äther wenig löslich.

Wird sie längere Zeit auf 140—150° erhitzt oder mit Natronlauge gekocht, so bildet sich *Fumarsäure*



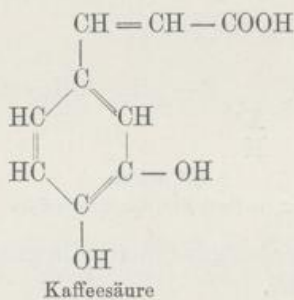
beim schnellen Erhitzen auf höhere Temperatur entsteht *Maleinsäure-*

anhydrid $\begin{array}{c} \text{HC} - \text{CO} \\ || \quad \diagdown \\ \text{HC} - \text{CO} \end{array} \text{O}$; durch Reduktion geht sie in Bernsteinsäure

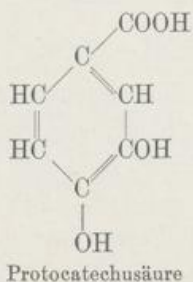


¹⁾ Hofmann, B. 18 (1885) 111. Lellmann, B. 22 (1889) 1001. Durch Wasserabspaltung aus Conhydrin und Pseudoconhydrin können verschiedene strukturisomere Coniceine dargestellt werden.

— *Kaffeesäure*, $C_9H_8O_4$, (3,4-Dioxyzimmtsäure) ist in zahlreichen Pflanzen aufgefunden worden¹⁾. Sie bildet glänzende strohgelbe, stark sauer reagierende Prismen oder Blättchen vom Schmelzpunkt 213° und entspricht der Formel:



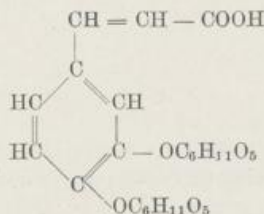
Eisenchlorid färbt die wäßrige Lösung grün, nach Zusatz von Natriumkarbonat rotviolett bis dunkelrot. Durch Salpetersäure entsteht Oxalsäure, beim Schmelzen mit Kaliumhydroxyd Protocatechusäure



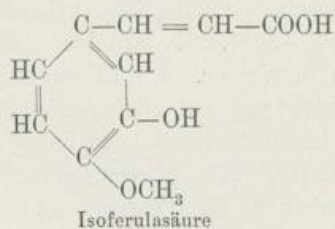
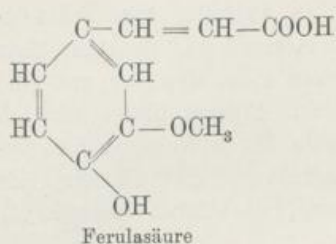
und Essigsäure.

¹⁾ Czapek, Biochemie der Pflanzen II, 561.

Kaffeesäure entsteht durch Spaltung der in den Samen, Blüten und Blättern von *Coffea arabica*, den Blättern von *Ilex paraguayensis*, den Samen von *Strychnos nux vomica* und in vielen andern Pflanzen enthaltenen sog. Kaffeegerbsäure. Die Kaffeegerbsäure wurde früher als Glykosid von der Formel

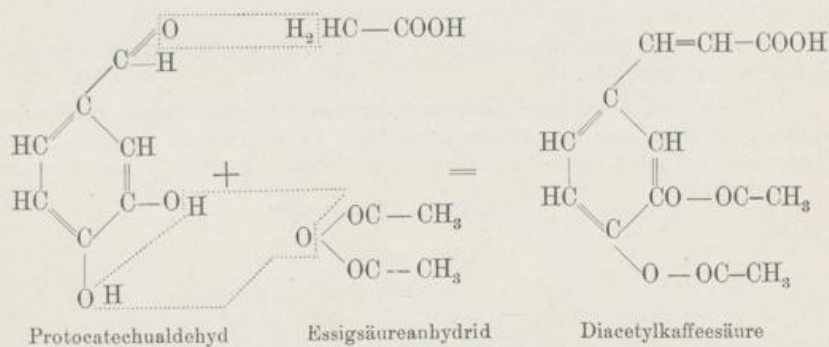


Durch Methylierung entstehen aus der Kaffeesäure die in der *Asa foetida* enthaltene Ferulasäure (Schmelzpunkt 169°) und die Isoferulasäure (Hesperitinsäure) (Schmelzpunkt 228°):



Letztere ist zuerst durch Spaltung des Glykosides Hesperidin (s. b. Cort. Citri) erhalten worden.

Synthetisch kann die Kaffeesäure dargestellt werden durch Erhitzen eines Gemisches von Protocatechualdehyd, Essigsäureanhydrid und Natriumacetat und Zerlegen der gebildeten Diacetylkaffeesäure mit Alkali:



aufgefaßt. Graf (Zeitschr. f. angew. Chem. 1901, 1077) konnte aus Kaffeegebersäure keinen Zucker abspalten. Nach Untersuchungen von Gorter (A. 358 (1908) 327, A. 359 (1908) 217) ist die Kaffeegebersäure kein einheitlicher Körper, sondern ein Gemisch von Chlorogensäure (s. b. Coffea), Coffalsäure (s. b. Coffea) und andern Substanzen.

Piper nigrum und album.

Piper nigrum L. — Piperaceae.

Bestandteile¹⁾: Piperin, ätherisches Öl (enthält Phellandren), Harz.

*Piperin*²⁾, $C_{17}H_{19}NO_3$, kristallisiert in Prismen vom Schmelzpunkt 128—129°. Es ist leicht löslich in Alkohol und in Äther, fast unlöslich in Wasser. Die Lösungen reagieren nicht alkalisch und sind ohne Einwirkung auf das polarisierte Licht. Piperin bildet nur mit konzentrierten Mineralsäuren Salze, die aber durch Wasser sofort zer setzt werden. Mit konzentrierter Schwefelsäure gibt Piperin eine gelbe, sofort in Rot übergehende Färbung, die durch Zusatz von Wasser verschwindet.

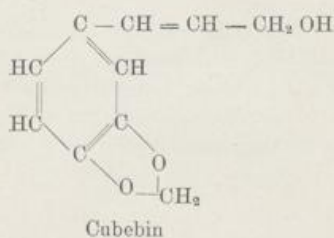
Durch Kochen mit alkoholischem Kali spaltet sich Piperin in Piperinsäure und Piperidin³⁾.

Die Piperinsäure⁴⁾, $C_{12}H_{10}O_4$, kristallisiert in Nadeln vom Schmelzpunkt 216—217°; sie liefert bei der Oxydation Piperonal und Piperonylsäure:

¹⁾ Johnstone (Chem. News. 58 (1889) 233) glaubte als Bestandteil des Pfeffers auch Piperidin gefunden zu haben. Diese Angabe wurde von Kayser (Zeitschr. f. öffentl. Chemie 10 (1904) 137) bestritten. Pictet und Court isolierten in neuester Zeit (B. 40 (1907) 3776) eine Base, die wahrscheinlich als ein C-Methylpyrrolin zu betrachten ist.

²⁾ Oerstedt, Schweiggers Journ. f. Chem. u. Physik, 29 (1819) 80. Regnault, A. 24 (1837) 315.

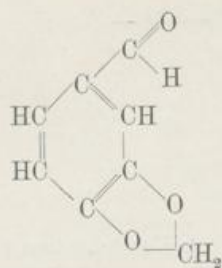
Piperin ist in zahlreichen Piperarten nachgewiesen worden (Czapek, Biochemie II, 282). Es fehlt aber den Früchten von Piper Cubeba, welche Cubebin, den Methylenäther des 3-4-Dioxy-Zimmtalkohols, enthalten, es besitzt die Konstitution:



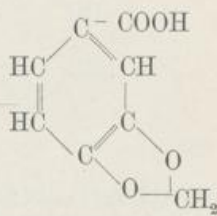
Über die Konstitution des Cubebins vgl. auch Mameli, Chem. Zeitg. 1908, No. 4; Pharmaz. Zeitg. 1908, No. 11, S. 109.

³⁾ Babo und Keller, Journ. f. prakt. Chemie 72 (1857) 53.

⁴⁾ Fittig, A. 152 (1869) 35, 56, 168 (1873) 93, 216 (1883) 171, 227 (1885) 31.

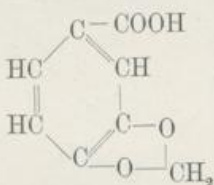


Piperonal

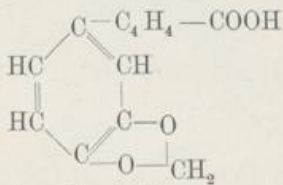


Piperonylsäure

Die Piperinsäure enthält im Vergleich zur Piperonylsäure die Gruppe C_4H_4 mehr. Diese Gruppe liegt zwischen Karboxyl und Benzolkern:



Piperonylsäure

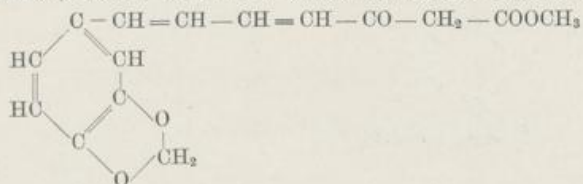


Piperinsäure

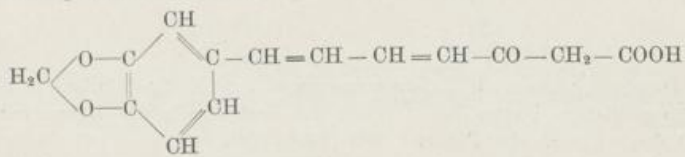
Für die Gruppe C_4H_4 ist die Struktur $—CH=CH—CH=CH—$ ermittelt worden ¹⁾, die Piperinsäure ²⁾ besitzt somit die Konstitution:

¹⁾ Regel, B. 20 (1887) 414.

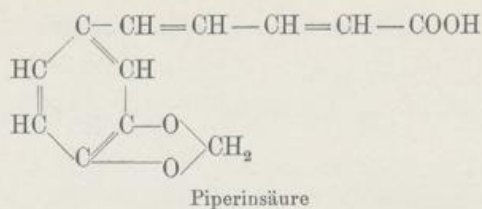
²⁾ In Beziehung zur Piperinsäure steht das Methysticin (prismat. Nadeln vom Schmelzpunkt 137°) aus der Wurzel von *Piper methysticum* (Kawa), welches nach Pomeranz (Monatsh. f. Chemie 10 (1889) 783) folgende Struktur besitzen soll:



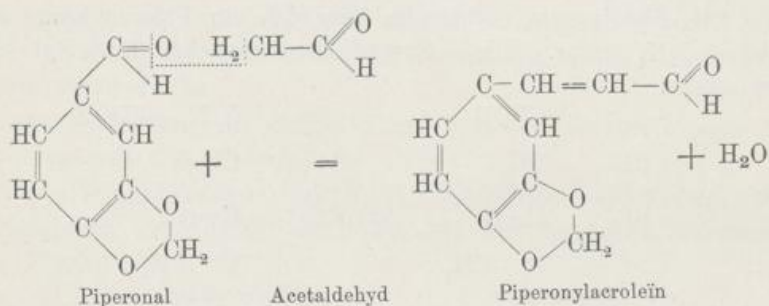
Durch Erhitzen mit Kalilauge wird es verseift, es entsteht Methysticinsäure, welche beim Erhitzen über ihren Schmelzpunkt (180°) oder beim Kochen mit verdünnten Säuren Kohlensäure abspaltet und in Methysticol (flache Prismen vom Schmelzpunkt 143°) übergeht:



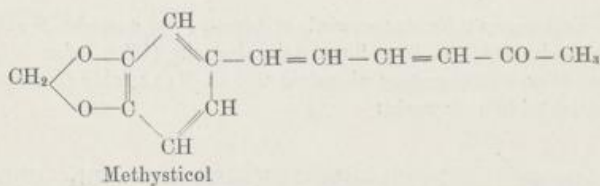
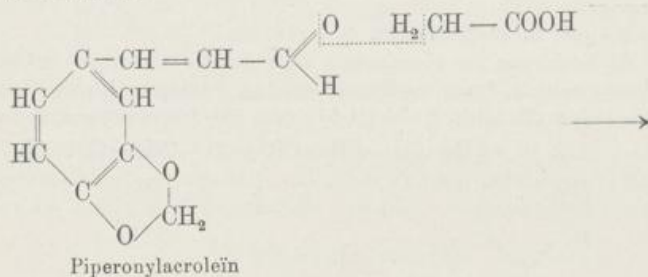
Methysticinsäure



Synthese¹⁾ der Piperinsäure: Durch Kondensation von Piperonal mit Acetaldehyd durch verdünnte Sodalösung entsteht Piperonylacrolein

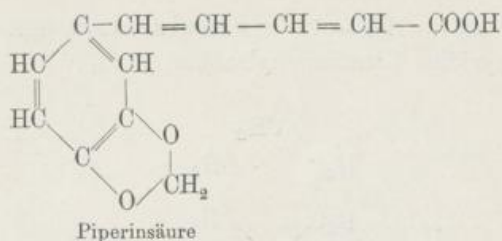


und aus diesem durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat Piperinsäure:

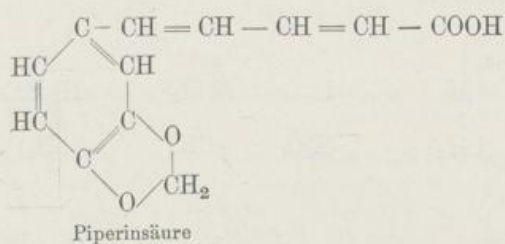
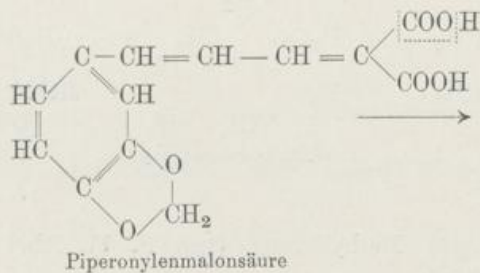
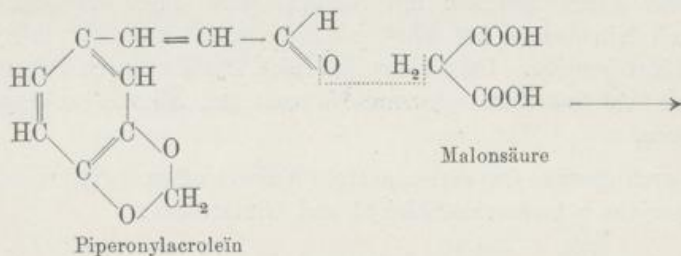


Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat wird Methysticinsäure in Piperonal und Piperonylsäure übergeführt. (Über die Bestandteile der Kawawurzel vergl. Winzheimer. Arch. der Pharmac. 246 (1908) 338).

¹⁾ Ladenburg und Scholtz, B. 27 (1894) 2958.



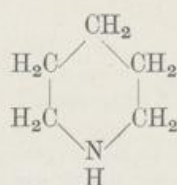
Auch durch Kondensation des Piperonylacroleins mit Malonsäure entsteht, indem sich aus der zuerst gebildeten Piperonylenmalonsäure Kohlensäure abspaltet, Piperinsäure¹⁾:



Piperidin, $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}$, das basische Spaltungsprodukt des Piperins ist eine farblose Flüssigkeit vom spezifischen Gewicht 0,88 (0°) und

¹⁾ Scholtz, B. 28 (1895) 1187.

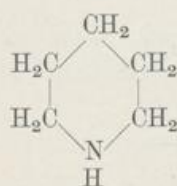
vom Siedepunkt 105°. Bei — 17° erstarrt es. Es besitzt die Struktur des Hexahydropyridins (Pentamethylenimid)



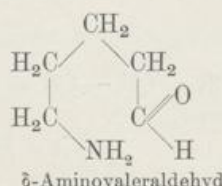
Piperidin

und kann durch Erhitzen mit Schwefelsäure oder Arsensäure auf 300°, mit Nitrobenzol auf 250°, mit Silberacetat auf 180° in Pyridin übergeführt werden. Umgekehrt läßt sich Pyridin durch Behandlung mit Zinn und Salzsäure oder mit Natrium und Alkohol zu Piperidin reduzieren.

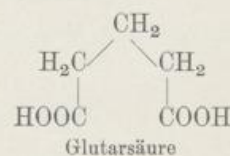
Durch gewisse Oxydationsmittel (Wasserstoffsperoxyd¹⁾) entsteht aus Piperidin δ-Aminovaleraldehyd und Glutarsäure:



Piperidin

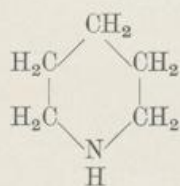


δ-Aminovaleraldehyd

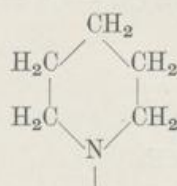


Glutarsäure

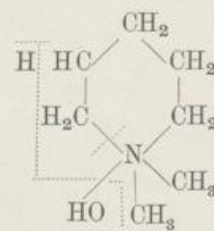
Erschöpfende Methylierung (vgl. S. 7) führt zu Piperylen (α-Methylbutadiën):



Piperidin

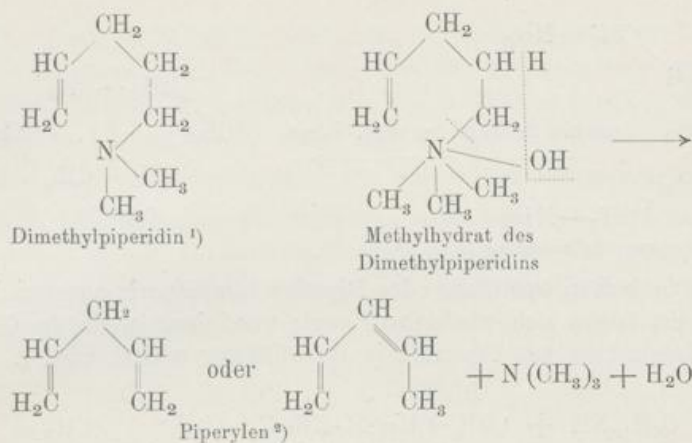


Methylpiperidin

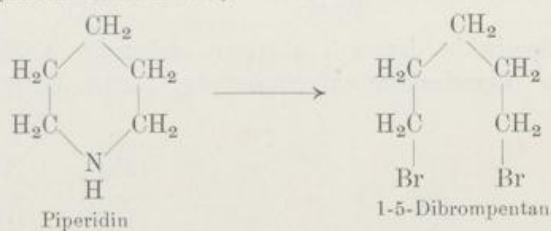


Methylpiperidin-
methylhydroxyd

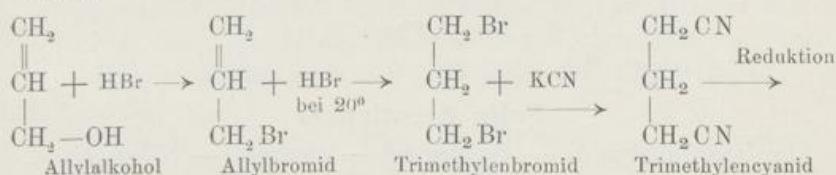
¹⁾ Wolfenstein, B. 25 (1892) 2777.



Durch Benzoylierung und Behandlung mit Phosphorpentachlorid oder Phosphorpentabromid läßt sich Piperidin in 1-5-Dichlor- bzw. 1-5-Dibrompentan überführen³⁾:



Synthetisch⁴⁾ kann Piperidin durch folgende Reaktionen erhalten werden:



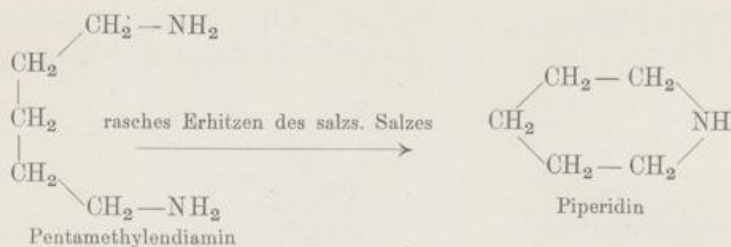
¹⁾ Der Name „Dimethylpiperidin“ ist die Folge einer unrichtigen Vorstellung über die Konstitution. Die Verbindung ist richtiger zu bezeichnen als Δ_4 -Pentenyl-dimethylamin oder als Butallylkarbindimethylamin, vgl. J. Schmidt, Lehrbuch der organ. Chemie, Stuttgart 1906, S. 525 u. 604.

²⁾ Thiele, B. 33 (1900) 666.

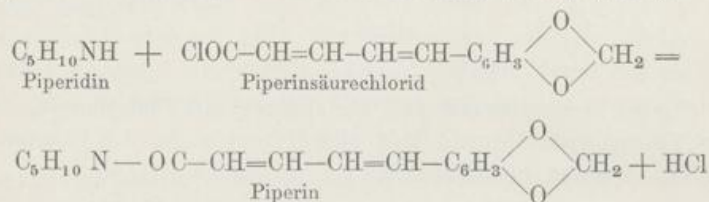
³⁾ Braun, B. 37 (1904) 3588. Die beiden Halogenatome werden bei der Behandlung mit Cyankalium durch die Cyangruppen ersetzt; das entstandene Dicyanid liefert beim Verseifen Pimelinsäure.

⁴⁾ Ladenburg, B. 18 (1885) 2956, 3100.

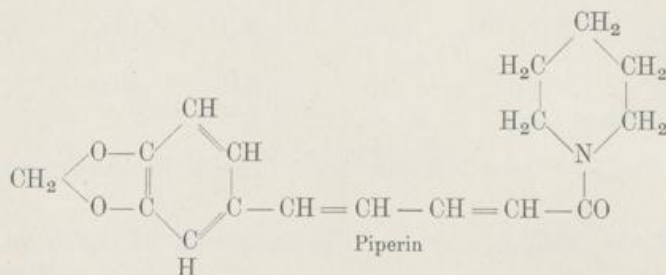
Oesterle, Grundriß der Pharmakochemie.



Die beiden Spaltlinge des Piperins, die Piperinsäure und das Piperidin, lassen sich wieder zu Piperin vereinigen, wenn das Chlorid der Piperinsäure mit Piperidin in Benzollösung erhitzt wird¹⁾:



Das Piperin ist demnach als eine amidartige Verbindung von Piperidin und Piperinsäure aufzufassen und besitzt die Struktur:



Folia Nicotianae.

Nicotiana Tabacum L. — Solanaceae — Cestreae — Nicotianinae.
Bestandteile²⁾: Nikotin, Nikotein, Nikotimin, Nikotellin, Pyrrolidin, N-Methylpyrrolin, Aepfelsäure (s. S. 25), Zitronensäure.

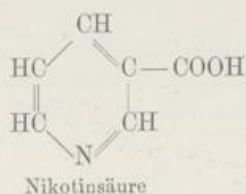
— *Nikotin*, $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$, ist eine farblose, fast geruchlose Flüssigkeit, welche bei -30° noch nicht erstarrt und bei 246° (730 mm)

¹⁾ Rügheimer, B. 15 (1892) 1390.

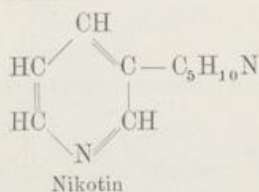
²⁾ Vauquelin, Annal. chim. Tome 71 (1809) 139. Posselt u. Reimann, Geigers Magaz. Pharm. 24 (1828) 138. Melsens, A. 49 (1844) 353. Barral, Ann. chim. phys. (3) Tome 20 (1847) 345. Pictet, Arch. d. Pharm. 1906, 375. Pictet und Court, B. 40 (1907) 3771.

siedet. Das spez. Gewicht beträgt bei 15° 1,01, es steigt bei Wasserezusatz und erreicht bei einem Gehalt von 33,3% Wasser sein Maximum von 1,04. Nikotin ist hygroskopisch und in Wasser sowie in den gewöhnlichen Lösungsmitteln leicht löslich. Die freie Base ist linksdrehend ($[\alpha]_D^{20} = -166,39^\circ$), die Salze sind rechtsdrehend. Die optische Aktivität geht aber verloren, wenn eine wäßrige Lösung des Hydrochlorids oder des Sulfates 40 Stunden lang auf 200° erhitzt wird.

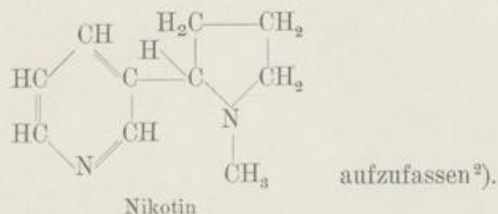
Durch Oxydation mit Chromsäure¹⁾ geht Nikotin in Nikotinsäure (β -Pyridinkarbonsäure)



über, es ist daher als Pyridinderivat zu betrachten, das in der β -Stellung die Gruppe $-\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$ enthält:



Durch Einwirkung von Brom entstehen aus Nikotin Dibromkotonin $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ und Dibromtikonin $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Die Zersetzungsprodukte, welche diese Verbindungen mit Alkalien liefern, gaben den Anlaß, das Nikotin als ein Kondensationsprodukt von Pyridin mit Methylpyrrolidin, d. h. als 1-Methyl-2- β -Pyridylpyrrolidin von der Formel



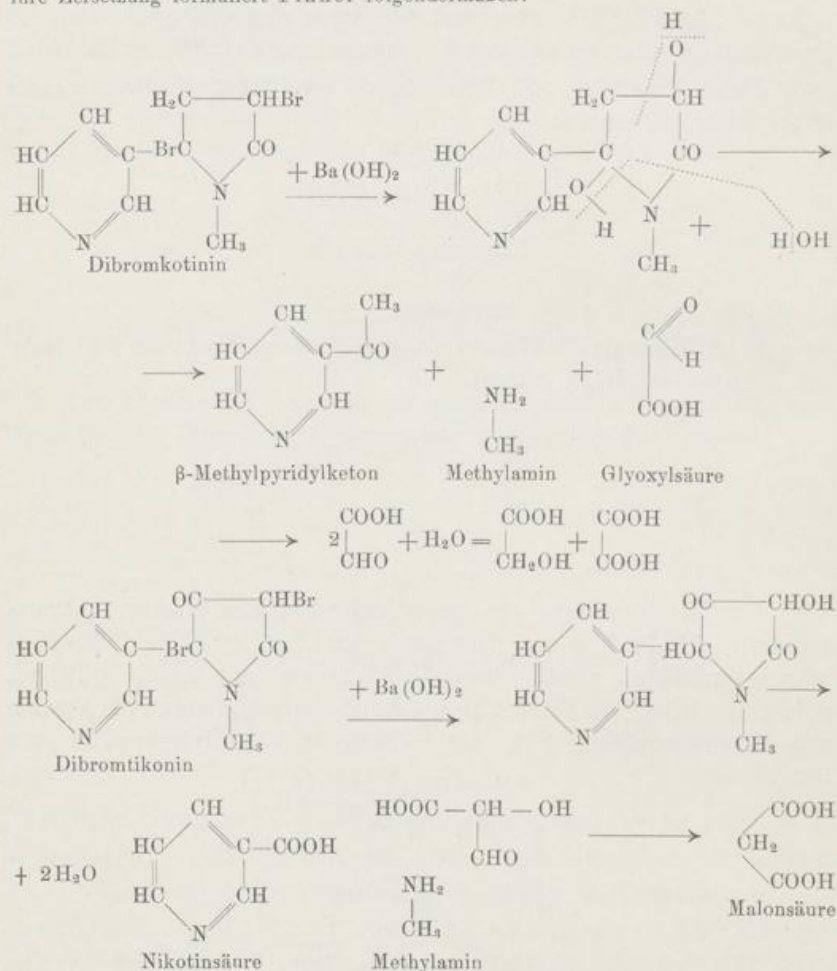
¹⁾ Huber, A. 141 (1867) 271.

²⁾ Pinner, B. 26, (1893), 292.

Aus dem Dibromkotonin entsteht: Methylamin, Oxalsäure und die Verbindung $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}$ wahrscheinlich β -Methylpyridylketon. Aus dem Dibromtikonin entstehen:

Durch schwache Oxydationsmittel wie Ferricyankalium¹⁾, Silberoxyd²⁾ oder Silberacetat³⁾ geht Nikotin unter Verlust von 4 Wasserstoffatomen über in Nikotyrin,

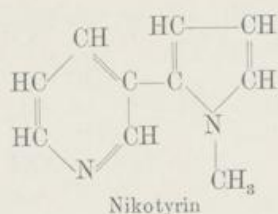
Methylamin, Malonsäure, Nikotinsäure. Die Konstitution dieser Verbindungen und ihre Zersetzung formuliert Pinner folgendermaßen:



¹⁾ Cahours und Etard, Compt. rend. 90 (1880) 275, 92 (1881) 1079.

²⁾ Blau, B. 27 (1894) 2535. Pietet (B. 33 (1905) 1951) hat nachgewiesen, daß bei der Einwirkung von Silberoxyd auf Nikotin außer Nikotyrin als Hauptprodukt, wenigstens noch drei andere Körper entstehen, u. a. auch N-Methylpyrrolidin.

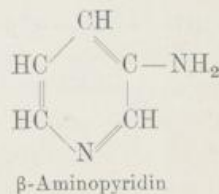
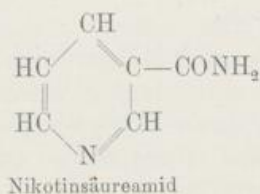
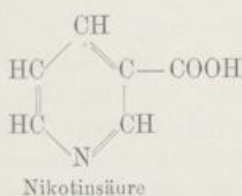
³⁾ Tafel, B. 25 (1892) 1619.



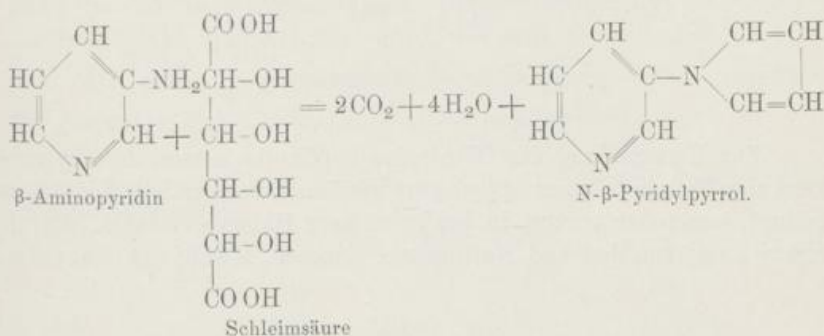
eine farblose ölige, optisch inaktive Flüssigkeit vom Siedepunkt 281°.

Die Synthese ¹⁾ des Nikotins zerfällt in folgende drei Abschnitte: Synthese des Nikotyryns, Umwandlung des Nikotyryns in inaktives Nikotin durch Reduktion, Spaltung des inaktiven Nikotins.

Zur Darstellung des Nikotyryns ²⁾ wird Nikotinsäure über das Nikotinsäure-Amid mit Hilfe der Hofmannschen Reaktion ³⁾ in β -Aminopyridin übergeführt:



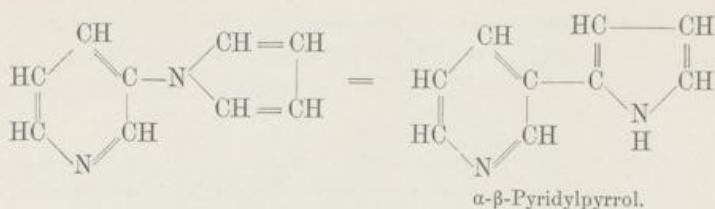
Durch Erhitzen des β -Aminopyridins mit Schleimsäure entsteht N- β -Pyridylpyrrol, das sich beim Erhitzen auf höhere Temperatur (Destillation durch schwach glühende Röhren) in α - β -Pyridylpyrrol umlagert:



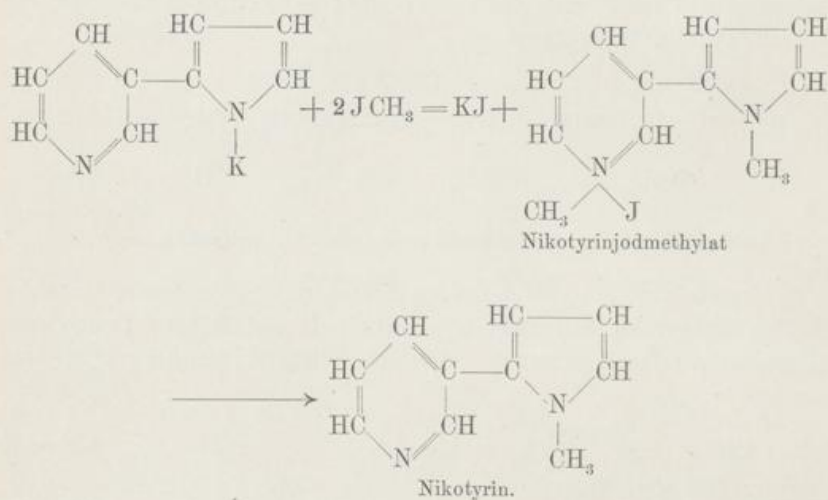
¹⁾ Pictet und Rotschy, B. 37 (1904) 1225.

²⁾ Pictet und Crepieux, B. 28 (1895) 1905. 31 (1898) 2018.

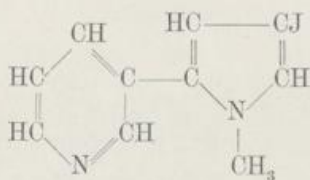
³⁾ $R - CONH_2 + Br_2 + KOH = R - CONHBr + KBr + H_2O$.
 $R - CONHBr + 3 KOH = R - NH_2 + KBr + K_2CO_3 + H_2O$.



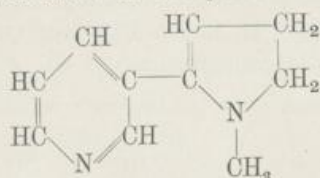
Das Kalisalz des α-β-Pyridylpyrrols liefert mit Jodmethyl ein Jodmethylat, das mit dem Jodmethylat des Nikotyris identisch ist. Destillation mit Kalk entzieht ein Molekül Jodmethyl und führt es in Nikotyrin über:



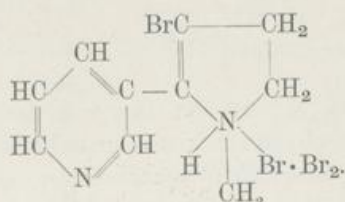
Zur Umwandlung des Nikotyris in Nikotin müssen dem Pyrrolkern vier Wasserstoffatome angelagert werden. Diese partielle Reduktion gelingt, wenn man vorerst in den Pyrrolkern Halogen einführt. Durch Einwirkung von Jod und Natronlauge entsteht Monojodnikotyrin,



das durch Zinn und Salzsäure zu Dihydronikotyrin¹⁾



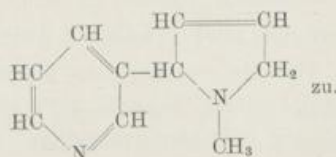
reduziert wird. Mit Brom behandelt, liefert das Dihydronikotyrin ein Perbromid,



das sich mit Zinn und Salzsäure weiter zu Tetrahydronikotyrin reduzieren läßt. Diese Verbindung stellt das optisch inaktive Nikotin dar; sie läßt sich in die beiden optisch aktiven Modifikationen zerlegen durch Behandlung mit einer konzentrierten wäßrigen Lösung von Rechts-Weinsäure. Es scheiden sich rechtsdrehende Kristalle des Rechts-Bitartrates des Links-Nikotins aus, welche bei der Zerlegung mit Alkali eine linksdrehende, mit dem natürlichen Nikotin identische Base liefern²⁾.

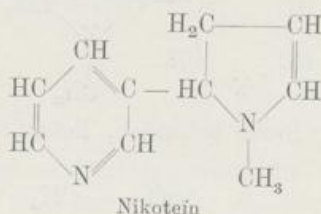
Nikotein, $C_{10}H_{12}N_2$, ist wie das Nikotin eine farblose, stark alkalische Flüssigkeit, die sich in jedem Verhältnis mit Wasser mischt und bei -80° noch nicht fest wird. Der Geruch erinnert an Petersilie, der Siedepunkt liegt bei $266-267^\circ$; das spez. Gewicht beträgt 1,077 (bei 12°), das spez. Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{17} = -46^\circ$. Die Salze des Nikoteins sind wie die Base selbst linksdrehend.

¹⁾ Nach Pictet (Arch. d. Pharm. 1906, 386) kommt dem Dihydronikotyrin vielleicht die Struktur:



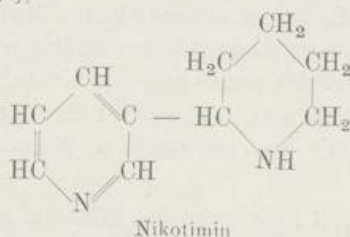
²⁾ Das Rechts-Nikotin stimmt in bezug auf Siedepunkt und spez. Gewicht mit l-Nikotin überein. Das spez. Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{20} = +163,7^\circ$. Es ist ungefähr zweimal weniger giftig als das Links-Nikotin.

Durch Erhitzen der wäßrigen Lösung mit Silberoxyd tritt Isomerisation des Nikoteins ein, indem Dihydronikotyrin entsteht. Dem Nikotein selbst wird die Konstitution



zugeschrieben.

Nikotimin, $C_{10}H_{14}N_2$, ist ein Isomeres des Nikotins und demselben in Geruch und physikalischen Eigenschaften sehr ähnlich. In seinen chemischen Eigenschaften unterscheidet es sich dagegen als sekundäre Base deutlich vom Nikotin (ditertiäre Base). Es besitzt wahrscheinlich die Konstitution eines Piperidylpyridins (hexahydrogenisiertes Dipyridyl),



diejenige also, welche man früher dem Nikotin zuschrieb.

Nikotellin, $C_{10}H_8N_2$, bildet kleine weiße prismatische Nadeln, welche bei 147—148° schmelzen. Siedepunkt ca. 300°. Es ist wenig löslich in Wasser und in Äther. Die wäßrige Lösung ist gegen Lackmus neutral. Von den Tabakalkaloiden ist es das einzige, welches ein in Wasser wenig lösliches Bichromat liefert.

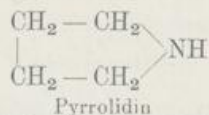
In seinen Eigenschaften nähert es sich den Dipyridinen, ist jedoch mit keinem der bis jetzt bekannten Dipyridinen identisch.

— *Pyrrolidin*¹⁾, C_4H_9N , ist eine farblose, leicht bewegliche alkalisch reagierende Flüssigkeit, welche bei 87—88° siedet, piperidinartigen Geruch besitzt und mit Wasser mischbar ist. Das Platinsalz

¹⁾ Ciamician und Magnaghi, **B. 18** (1885) 2079. Ladenburg, **B. 19** (1886) 782; **20** (1887) 442, 2215. Ciamician und Piccinini, **B. 30** (1897) 1790. Gabriel, **B. 24** (1891) 3231.

(C₄H₉NHCl)₂ PtCl₄ bildet orangegelbe Prismen, welche bei 199° unter Zersetzung schmelzen; das Goldsalz, C₄H₉NHClAuCl₃, kristallisiert in hellgelben Blättchen, die unter Zersetzung bei 206° schmelzen.

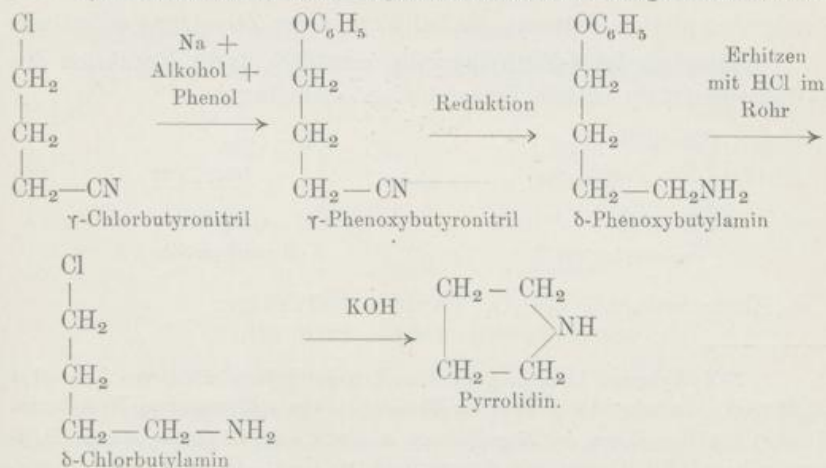
Die Konstitution des Pyrrolidins entspricht der Formel:



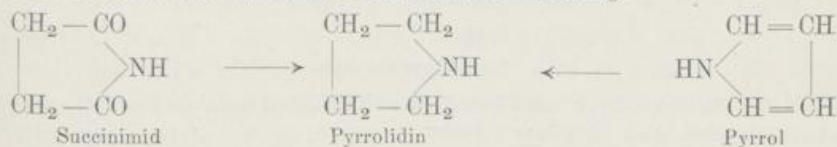
Pyrrolidin

(Tetramethylenimid) (Tetrahydropyrrol.)

Synthetisch ist es nach folgenden Reaktionen dargestellt worden:



Es entsteht außerdem durch Reduktion des Pyrrols mit Jodwasserstoff und Phosphor oder mit reduziertem Nickel und des Succinimids mit Natrium in alkoholischer Lösung:



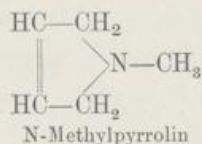
Ferner aus salzsaurem Ornithin (α-δ-Diaminoveriersäure) bei der trockenen Destillation¹⁾.

N-Methylpyrrolin²⁾, C₅H₉N, ist eine farblose, stark alkalische, mit Wasser in jedem Verhältnisse mischbare Flüssigkeit, welche bei

¹⁾ Schulze und Winterstein, B. 32 (1899) 3191.

²⁾ Ciamician und Dennstedt, B. 16 (1883) 1541. Ciamician und Magnaghi, B. 18 (1885) 725. Ciamician und Piccinini, B. 30 (1897) 1790

79—80° siedet und einen an die Alkoholbasen der Fettreihe erinnernden Geruch besitzt. Seine Formel ist:



Das Goldsalz, $\text{C}_5\text{H}_9\text{NHCl Au Cl}_3$, bildet gelbe, breite Nadeln vom Schmelzpunkt 190—192°, das Platinsalz $(\text{C}_5\text{H}_9\text{NHCl})_2 \text{Pt Cl}_4$ bildet orangefarbene Nadeln, das Pikrolonat kristallisiert in gelben, sternförmig gruppierten Prismen, die bei 222° unter Zersetzung schmelzen.

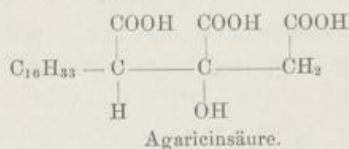
Synthetisch ist N-Methylpyrrolin erhältlich durch Reduktion des N-Methylpyrrols¹⁾ mittels Zinkstaub und Salzsäure:



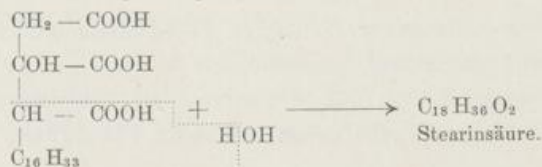
Zitronensäure²⁾, $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$, Oxytrikarballylsäure:

¹⁾ N-Methylpyrrol kann dargestellt werden durch Einwirkung von Jodmethyl auf Pyrrolkalium oder durch trockene Destillation von schleimsaurem Methylamin.

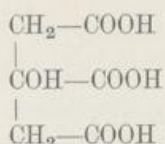
²⁾ Ein Homologes der Zitronensäure scheint die im Lärchenschwamm (*Polyporus officinalis* Fries) enthaltene Agaricinsäure, $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_7 + 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, zu sein. Ihre Konstitution entspricht sehr wahrscheinlich der Formel:



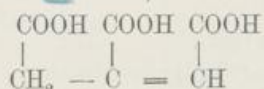
Bei der Behandlung mit alkoholischem Kali liefert Agaricinsäure Stearinsäure, daneben wird Essigsäure gebildet:



Durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure entsteht Heptdecylmethylketon, $\text{C}_{17}\text{H}_{35}-\text{CO}-\text{CH}_3$, das von Krafft (B. 12 (1879) 1672) synthetisch dargestellt worden ist. (Thoms und Vogelsang, A. 357 (1907) 145.)

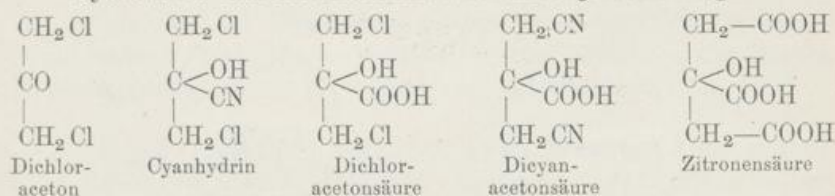


ist eine der allerverbreitesten Pflanzensäuren¹⁾. Der Schmelzpunkt der wasserfreien Säure liegt bei 153°. Beim Erhitzen über 150° geht die Zitronensäure in Akonitsäure,



eine ebenfalls sehr verbreitete Pflanzensäure über.

Synthetisch entsteht Zitronensäure auf folgendem Weg:



Folia und Radix Belladonnae.

Atropa Belladonnae L. — Solanaceae — Solaneae.

Bestandteile der Blätter: Atropin, Hyoscyamin, Belladonnin, Asparagin, Chrysatropasäure. Bestandteile der Wurzel: Atropin, Hyoscyamin, Atropamin, Scopolamin (s. S. 57).

— *Atropin*²⁾, C₁₇H₂₃NO₃, kristallisiert in Prismen vom Schmelzpunkt 115—116°. Es ist leicht löslich in Alkohol, Amylalkohol, Chloroform, weniger leicht in Äther und Benzol, schwer löslich in kaltem Wasser. Die Lösungen reagieren alkalisch und schmecken widerlich bitter und scharf. Atropin ist optisch inaktiv. Es stellt die racemische Modifikation des Hyoscyamins dar und entsteht leicht aus Hyoscyamin³⁾ (vgl. S. 53).

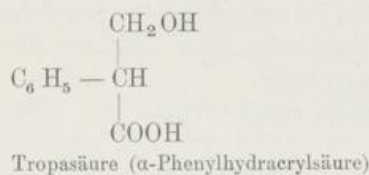
¹⁾ Vgl. Czapek, Biochemie II, 436.

²⁾ Mein, A. 6 (1833) 67. Geiger & Hesse, A. 5 (1833) 43, 6 (1833) 44, 7 (1833) 269.

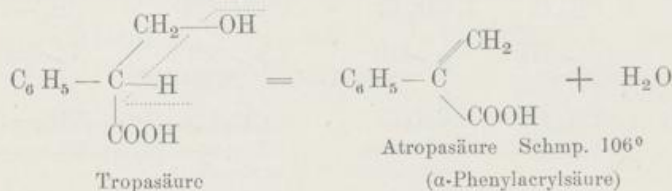
³⁾ Die Leichtigkeit, mit welcher sich Hyoscyamin in Atropin verwandelt, läßt es zweifelhaft erscheinen, ob das Atropin in der Pflanze präformiert ist oder ob es erst bei der Verarbeitung aus Hyoscyamin durch Racemisierung entsteht. (Vgl. Will, B. 21 (1888) 1717, 2777. Schmidt und Schütte, Archiv d. Ph. 229 (1891) 492. Schlotterbeck, Amerik. J. Pharm. 75 (1903) 454.

Beim Erwärmen mit Alkalien oder Säuren zerfällt Atropin in inaktive Tropasäure und Tropin¹⁾.

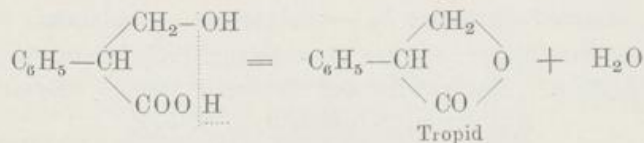
Tropasäure, $C_9H_{10}O_3$, kristallisiert in Prismen oder Tafeln vom Schmelzpunkt 117—118°. Sie besitzt die Struktur:



Beim Kochen mit Barytwasser verliert sie ein Molekül Wasser und geht über in Atropasäure:

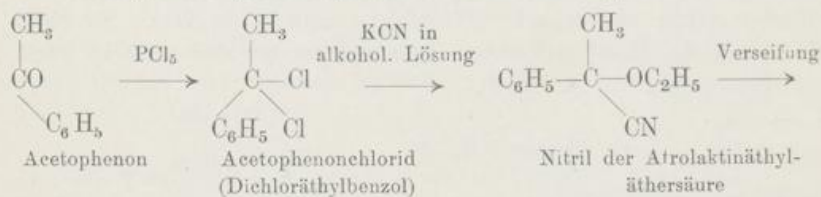


Durch Erhitzen der Säure für sich entsteht Tropid:



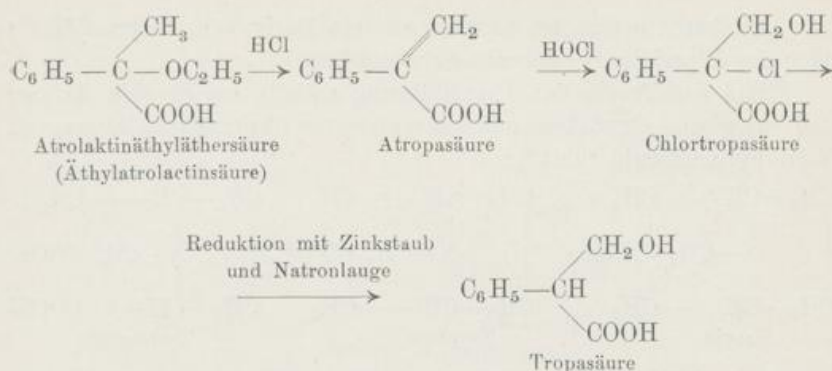
Beim Erhitzen mit Salzsäure auf 140° entsteht Isatropasäure, $C_{18}H_{16}O_4$, wahrscheinlich ein Polymeres der Atropasäure.

Die Synthese²⁾ der Tropasäure verläuft nach folgenden Reaktionen:



¹⁾ Kraut, A. 128 (1863) 273, 133 (1865) 87, 148 (1868) 236. Lossen, A. 131 (1864) 43, 138 (1866) 230.

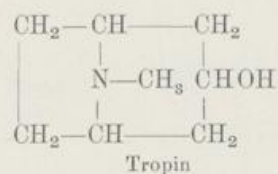
²⁾ Ladenburg und Rügheimer, B. 13 (1880) 373. Spiegel, B. 14 (1881) 235, 1852. Kraut und Merling, B. 14 (1881) 330, A. 209 (1881) 3.



Vermittels des Chininsalzes gelingt es die inaktive Tropasäure in die beiden optisch aktiven Modifikationen zu zerlegen¹⁾. Die Rechtstropasäure schmilzt bei 127—128°, die Linkstropasäure bei 123°.

— Tropin (Tropanol)²⁾, $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}$, kristallisiert aus Äther in farblosen Tafeln vom Schmelzpunkt 63°. Siedepunkt 229°. Es ist optisch inaktiv, löst sich leicht in Alkohol und in Wasser und reagiert stark alkalisch.

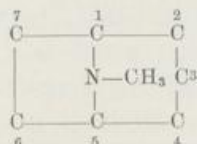
Dem Tropin wird folgende Struktur erteilt³⁾:



¹⁾ Ladenburg und Hundt, **B.** 22 (1889) 2590.

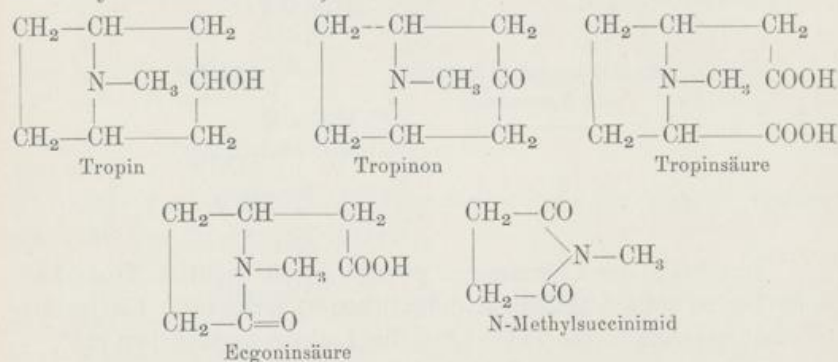
²⁾ Die zahlreichen Arbeiten, namentlich von Ladenburg, Merling, Einhorn, Willstätter und Gadamer, denen die Kenntnis der Struktur des Tropins zu verdanken ist, finden sich zusammengestellt in den schon erwähnten Werken von J. Schmidt u. a.

³⁾ Zur Bezeichnung der Derivate werden die Ringglieder in folgender Weise numeriert:

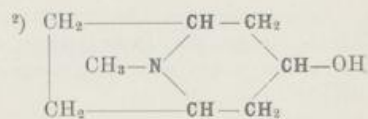
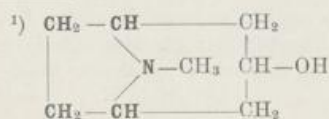
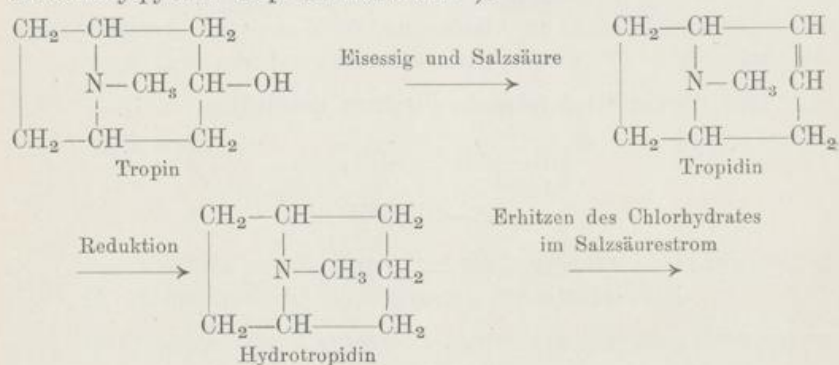


Es kann betrachtet werden als ein Derivat des Pyrrolidins¹⁾ oder des Piperidins²⁾ oder des Suberans³⁾.

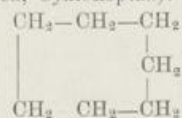
Daß das Tropin den Pyrrolidinring enthält, ergibt sich daraus, daß energische Oxydation mit konzentrierter Chromsäuremischung zu N-Methylsuccinimid führt⁴⁾:



Die Anwesenheit des Pyridinringes ergibt sich aus dem Abbau zu α -Äthylpyridin resp. α -Picolinsäure⁵⁾:

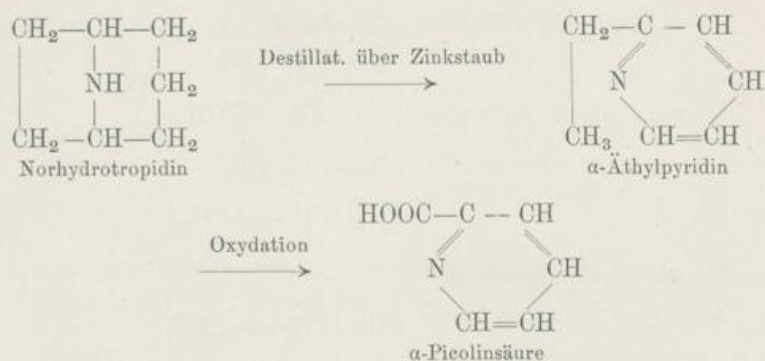


3) Suberan (Heptamethylen, Cykloheptan):

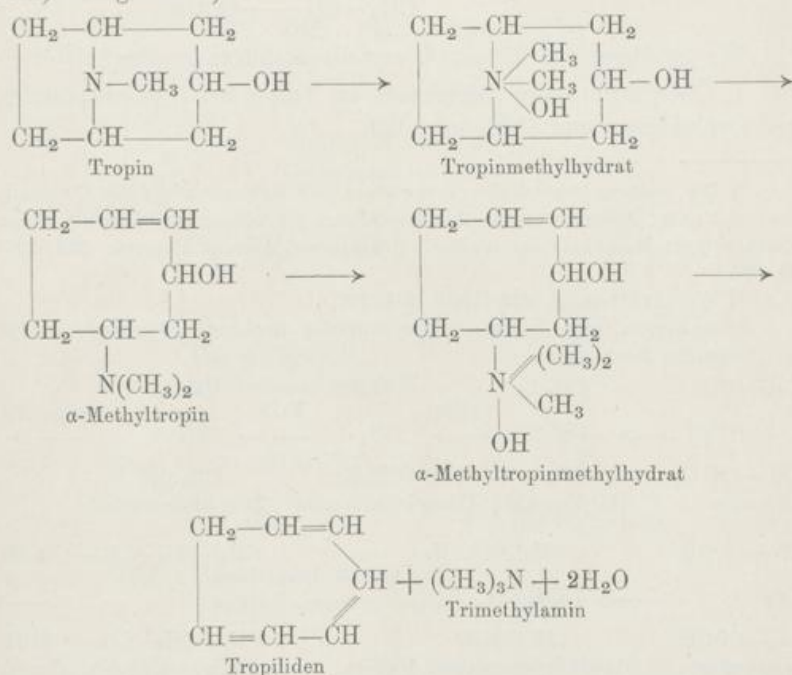


⁴⁾ Willstätter, Ber. d. deutsch. pharm. Gesellsch. 1903, 60.

⁵⁾ Ladenburg, B. 20 (1887) 1647.



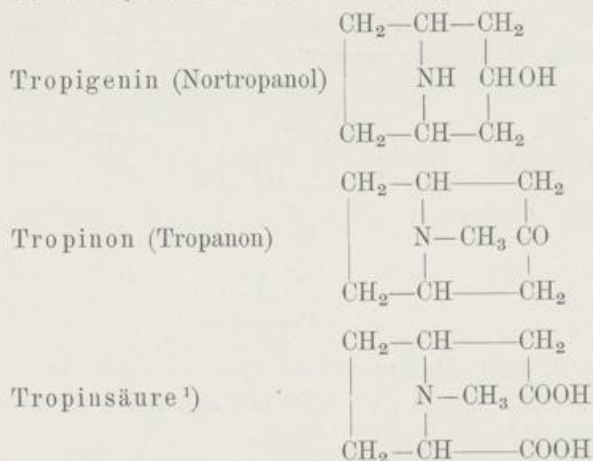
Der Nachweis des Cykloheptanringes wird durch die erschöpfende Methylierung geleistet. Tropin wird dabei in Tropiliden (Cykloheptatrien) übergeführt¹⁾:



Durch wasserabspaltende Mittel entsteht aus Tropin (Tropanol) das Tropidin (Trophen), das durch Reduktion in Hydrotropidin (Tropan) (Formeln siehe oben) übergeführt wird.

¹⁾ Ladenburg, A. 217 (1883) 129, vgl. auch Willstätter, B. 31 (1898) 1542.

Durch Oxydation entstehen aus Tropin:



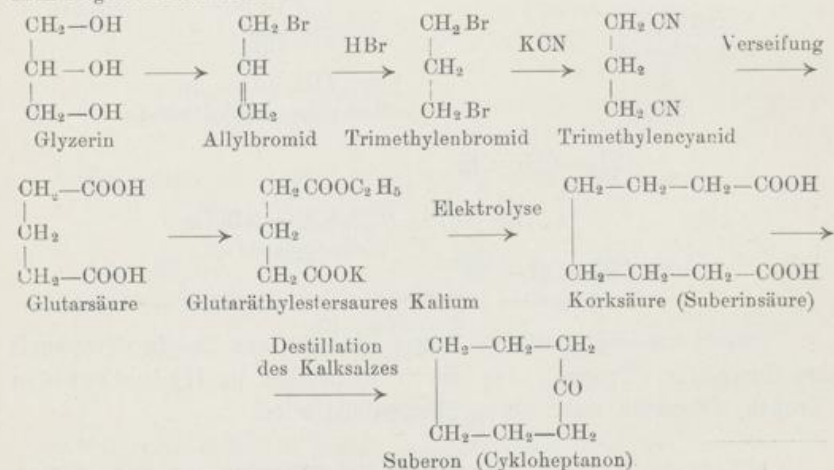
Die Synthese des Tropins²⁾ zerfällt in folgende Abschnitte:

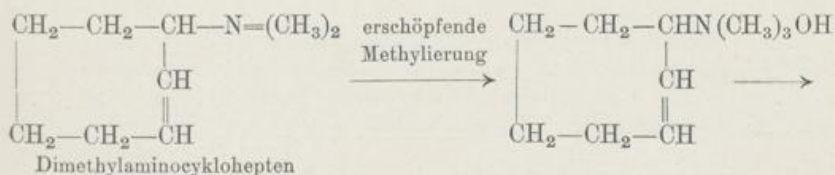
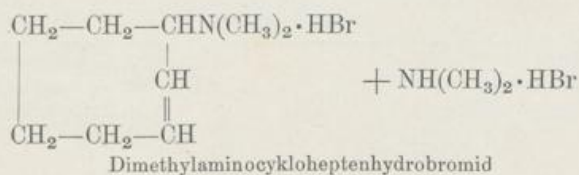
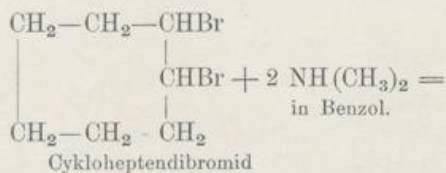
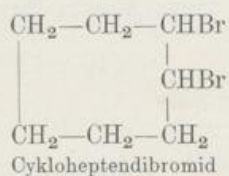
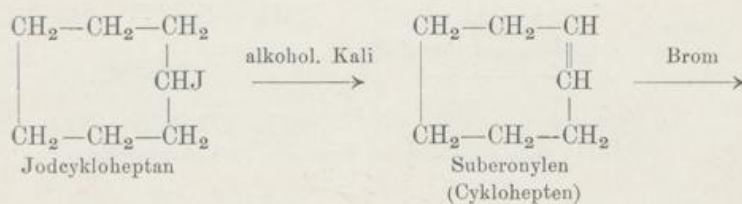
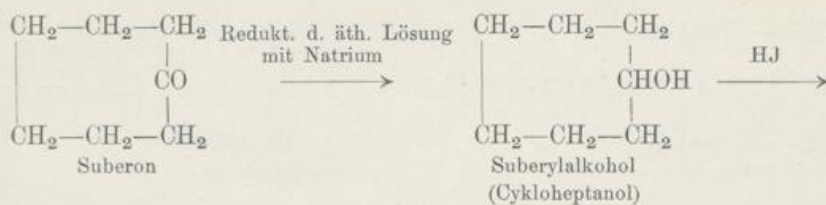
1. Überführung des Suberons³⁾ in Tropiliden (Cykloheptatrien) über Cykloheptan und Cykloheptadien:

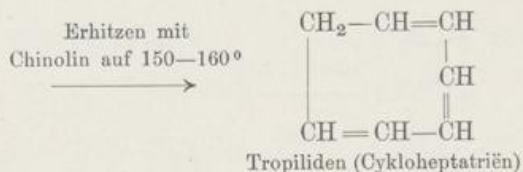
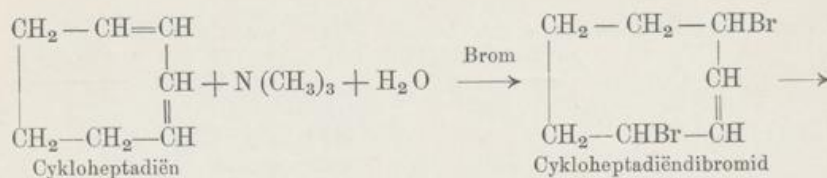
¹⁾ Die inaktive (racemische) Tropinsäure läßt sich mit Hilfe des Cinchoninsalzes und unter Anwendung von Alkohol-Aceton als Lösungsmittel in die beiden optisch aktiven Modifikationen spalten. (Gadamer, Arch. d. Pharmac. 239 (1901) 300, 663.

²⁾ Willstätter, A. 317 (1901) 204, 307.

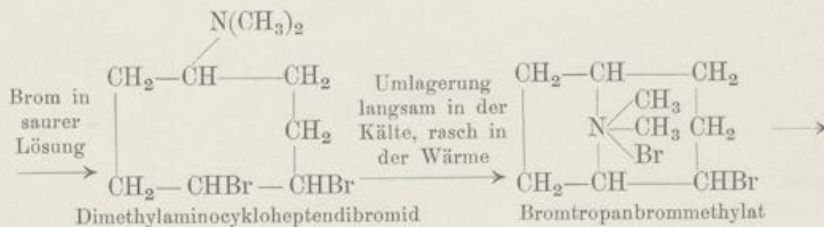
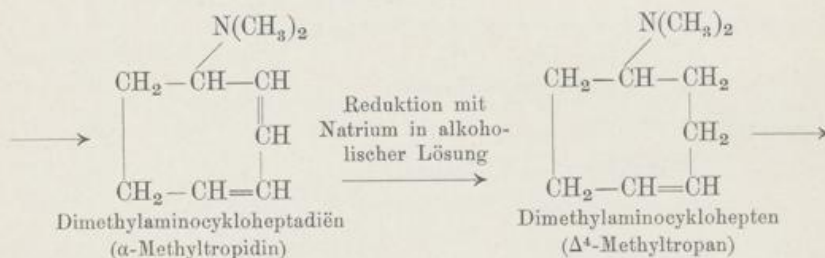
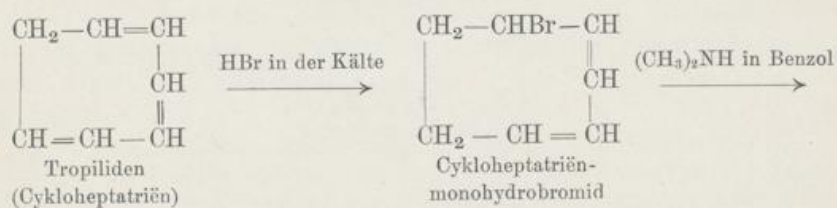
³⁾ Suberon, eine farblose, pfefferminzartig riechende Flüssigkeit entsteht nach folgenden Reaktionen:

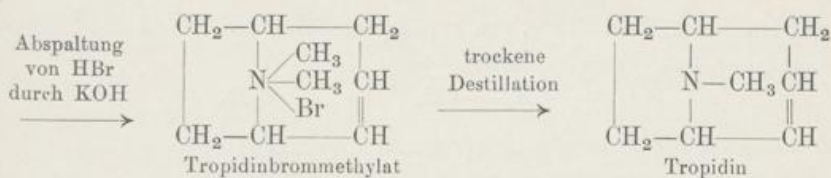




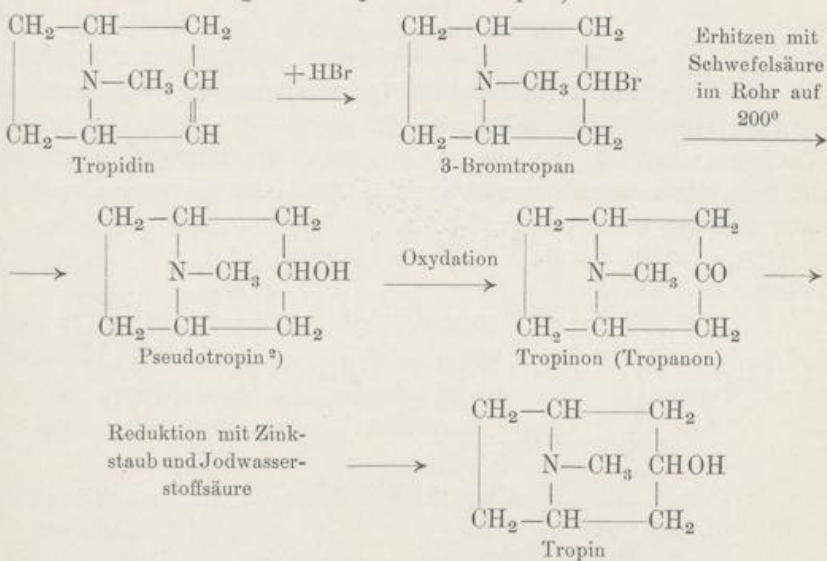


2. Überführung des Tropilidens in Tropidin:





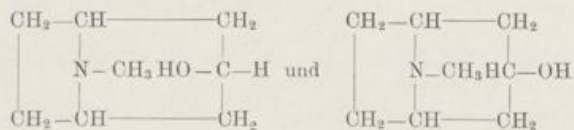
3. Überführung des Tropidins in Tropin¹⁾:



Aus den Spaltungsprodukten des Atropins, der inaktiven (racemischen) Tropasäure und dem Tropin, kann das Atropin synthetisiert³⁾

¹⁾ Willstätter, A. 326 (1903) 23.

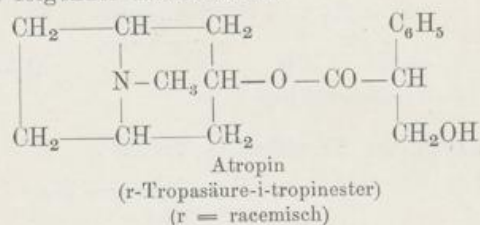
²⁾ Pseudotropin und Tropin sind cis-trans-isomer, ihre Struktur kann folgendermaßen veranschaulicht werden:



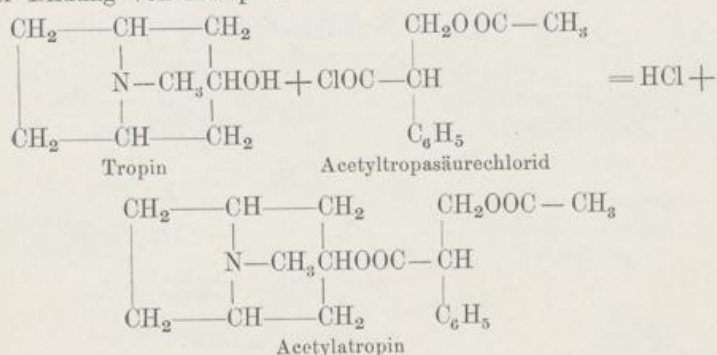
aus beiden entsteht bei der Oxydation Tropinon; Reduktion des Tropinons in alkoholischer sowie in feucht-ätherischer Lösung führt zu Pseudotropin, Reduktion mit Zinkstaub und Jodwasserstoffsäure zu Tropin. Tropin läßt sich durch Erhitzen mit Natriumamylat in Pseudotropin umlagern. Zur Trennung der beiden Basen eignet sich das Pikrat. Pseudotropin wird auch als Spaltungsprodukt des Tropakokains erhalten.

³⁾ Ladenburg, B. 12 (1879) 941, A. 217 (1883) 74.

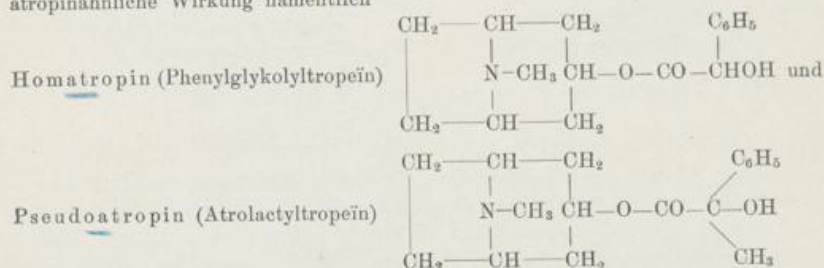
werden durch Einwirkung von verdünnter Salzsäure ¹⁾. Es stellt einen Ester dar von folgender Konstitution:



Die Synthese verläuft glatter ²⁾, wenn man Acetyltropasäurechlorid ³⁾ mit trockenem salzsaurem Tropin 20—30 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt. Es entsteht salzsaures Acetyl-atropin, aus dem sich beim Stehenlassen der wäßrigen Lösung die Acetylgruppe abspaltet unter Bildung von Atropin:



¹⁾ Es können auch andere Säuren mit Tropin esterifiziert werden, derartige Ester werden als Tropeine bezeichnet. Die mydriatische Wirkung der Tropeine scheint davon abzuhängen, daß die mit dem Tropinrest verbundene Säure ein alkoholisches Hydroxyl enthält. Von den künstlich dargestellten Tropeinen besitzen atropinähnliche Wirkung namentlich



²⁾ Wolffenstein und Mamlock, B. 41 (1908) 723.

³⁾ Acetyltropasäurechlorid entsteht durch Einwirkung von Acetylchlorid auf Tropasäure und Erwärmen der entstandenen Acetyltropasäure mit Thionylchlorid.

Hyoscyamin¹⁾, $C_{17}H_{23}NO_3$, ist dem Atropin isomer. Es kristallisiert in farblosen, seidenglänzenden Nadeln vom Schmelzpunkt 108,5°. In Äther und in Chloroform ist es leicht löslich, in Wasser und verdünntem Alkohol löst es sich leichter als Atropin. Die Lösungen reagieren alkalisch. In der physiologischen Wirkung unterscheidet es sich kaum vom Atropin, dagegen in seinem optischen Verhalten. Hyoscyamin ist linksdrehend $[\alpha]_D = -25,07^\circ$ ²⁾.

Hyoscyamin geht leicht in Atropin über. Die Umwandlung (Racemisierung) erfolgt langsam schon in alkoholischer Lösung³⁾ und wird beschleunigt durch Zusatz kleiner Mengen von Tropin oder Alkalien⁴⁾. Auch durch Schmelzen⁵⁾ kann Hyoscyamin in das inaktive Atropin übergeführt werden.

Durch Behandlung mit wasserentziehenden Mitteln wird Hyoscyamin, wie auch Atropin, in Atropamin und Belladonnin übergeführt.

Erhitzen mit Salzsäure oder mit Barytwasser bewirkt die Spaltung des Hyoscyamins in Tropin und Tropasäure; wird die Verseifung mit heißem Wasser durchgeführt, so entsteht neben Tropin eine optisch aktive, linksdrehende Tropasäure. Hyoscyamin ist demnach zu betrachten als l-Tropasäure-i-Tropinester.

Synthetisch lassen sich sowohl l- als auch d-Hyoscyamin durch Esterifikation von l- resp. d-Tropasäure mit Tropin darstellen. Das synthetische l-Hyoscyamin unterscheidet sich von dem natürlichen Hyoscyamin durch ein etwas geringeres Drehungsvermögen⁶⁾.

¹⁾ Geiger und Hesse, A. 7 (1833) 270. Höhn und Reichardt A. 157 (1871) 98. Ladenburg, A. 206 (1881) 282, B. 13 (1880) 109, 254, 607, B. 21 (1888) 3065. Hyoscyamin wurde zuerst in den Samen von *Hyoscyamus niger* aufgefunden, es wurde auch gefunden in *Hyoscyamus muticus* (Dunstan und Brown, Chem. Centralblatt 1899, I. 293), *Anisodus luridus* (Schmidt, Arch. d. Ph. 229 (1891) 529), in der *Mandragora*-Wurzel (Thoms und Wentzel, B. 31 (1898) 2031) und in verschiedenen *Scopolia*-Arten. Das Duboisin aus *Duboisia myoporoides* ist mit Hyoscyamin identisch (Ladenburg A. 206 (1881) 296). Als Pseudohyoscyamin wird ein aus *Duboisia myoporoides* (Merck, Arch. d. Ph. 231 (1893) 117) und aus der *Mandragorawurzel* (Hesse, J. prakt. Chem. 64 (1901) 274) isoliertes Alkaloid bezeichnet, das bei der Hydrolyse eine dem Tropin und Pseudotropin isomere Base und Tropasäure liefern soll.

²⁾ Amenomiya, Arch. d. Ph. 240 (1902) 503.

³⁾ Gadamer, Arch. d. Pharm. 239 (1901) 294, 321.

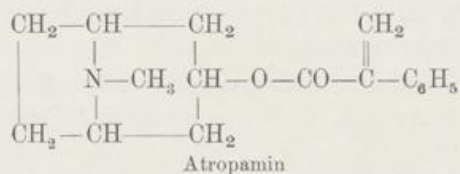
⁴⁾ Will, B. 21 (1888) 1717, 2797.

⁵⁾ Schmidt, B. 21 (1888) 1829.

⁶⁾ Amenomiya, Arch. d. Ph. 240 (1902) 498.

— *Atropamin (Apoatropin)*¹⁾, $C_{17}H_{21}NO_3$, kristallisiert aus Äther in farblosen bei 60—62° schmelzenden Prismen, welche sich wenig in Wasser, leicht in Alkohol, Chloroform, Benzol und Schwefelkohlenstoff lösen. Es ist optisch inaktiv und besitzt keine mydriatische Wirkung. Es entsteht aus Atropin und aus Hyoscyamin durch Einwirkung wasserentziehender Mittel, wie z. B. Schwefelsäure, Essigsäureanhydrid. Beim Erhitzen oder beim Erwärmen mit Salzsäure oder Alkalien lagert sich Atropamin in das isomere Belladonnin um.

Durch Kochen mit Barytwasser zerfällt es in Tropin und Atropasäure; Atropamin ist daher zu betrachten als Atropasäuretropinester:



Synthetisch²⁾ läßt es sich gewinnen, durch Erhitzen von Atropasäure und Tropin mit Salzsäure.

— *Belladonnin*³⁾ $C_{17}H_{21}NO_2$, bildet eine unkristallisierbare, harzartige Substanz, die in Wasser wenig löslich, in Alkohol, Äther, Chloroform und Benzol leicht löslich ist. Es entsteht durch Umlagerung von Atropamin (s. d.) und kann auch direkt aus Atropin erhalten werden durch Erhitzen desselben auf 130° oder indem man Atropin in konzentrierter Schwefelsäure löst und die Lösung kurze Zeit stehen läßt. Bei der Hydrolyse entsteht, wie beim Atropamin, Tropin und Atropasäure.

— *Asparagin*⁴⁾, $C_4H_8N_2O_3$, kristallisiert aus heißem Wasser in großen Prismen mit 1 Mol. Kristallwasser. Wasserfrei schmilzt es bei 234—235°. In neutraler oder alkalischer Lösung ist es linksdrehend⁵⁾,

¹⁾ Hesse, A. 261 (1891) 87, A. 277 (1893) 290. Pesci, Gazz. chim. ital. 11 (1881) 538, 12 (1882) 60. Merck, Arch. d. Ph. 229 (1891) 134, 231 (1893) 110.

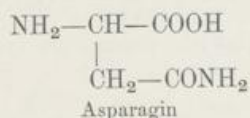
²⁾ Ladenburg, A. 217 (1883) 102.

³⁾ Hübschmann, Jahrb. 1858, 370. Kraut, B. 13 (1880) 165. Hesse, A. 267 (1891) 87, 271 (1892) 123, 277 (1893) 295.

⁴⁾ Biltz, Arch. d. Pharm. 26 (1839) 83. Asparagin ist in den Pflanzen ziemlich häufig gefunden worden. Es kommt z. B. vor im Spargel, in der Althaea (Althäin), Süßholz- und Schwarzwurzel, den Runkelrüben usw.

⁵⁾ Ein rechtsdrehendes Asparagin wurde in den Wickenkeimen aufgefunden, dasselbe besitzt, im Gegensatz zu dem fade schmeckenden Links-Asparagin, süßen Geschmack.

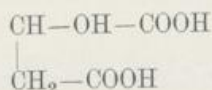
in saurer Lösung rechtsdrehend. Asparagin ist das Halbamid der Aminobernsteinsäure:



Beim Kochen mit Säuren wird Asparagin in l-Asparaginsäure (Aminobernsteinsäure) übergeführt:



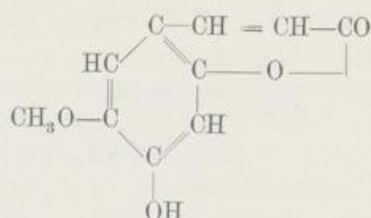
Durch Einwirkung von salpetriger Säure entsteht l-Äpfelsäure:



— *Chrysotropasäure*¹⁾, $\text{C}_9\text{H}_5(\text{CH}_3)\text{O}_4$, bildet glänzende, blaßgelbliche, bei 202—203° schmelzende Nadeln, welche in Wasser und in Äther schwer, in heißem Alkohol und in Chloroform leicht löslich sind. Die wäßrige und die alkoholische Lösung zeigen, namentlich auf Zusatz von etwas Alkali, schön blaue Fluorescenz. Kaliumpermanganat erzeugt in der wäßrigen Lösung eine dunkelgrüne Färbung, welche auf Zusatz von einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure in Indigblau übergeht.

Durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure entsteht Jodmethyl und Äskuletin (4. 5. Dioxycumarin), durch Methylierung Dimethyläskuletin. Chrysoatropasäure ist somit aufzufassen als Monomethyläther des Äskuletins und zwar wird ihm die Konstitution

¹⁾ Paschkis, Arch. d. Ph. 223 (1885) 541. Kunz-Krause, Arch. d. Ph. 223 (1885) 721, 236 (1898) 542, 237 (1899) 9. Henschke, Arch. d. Ph. 226 (1888) 203. Schmidt und Siebert, Arch. d. Ph. 228 (1890) 143, 437. Schmidt, Arch. d. Ph. 236 (1898) 324. Chrysotropasäure ist identisch mit Gelseminsäure und mit dem Scopoletin, dem Spaltungsprodukt des Scopolins, eines in verschiedenen Scopolia-Arten enthaltenen Glykosides. Auch Fabiana imbricata enthält Chrysotropasäure.



Chrysatropasäure
(4-Oxy, 5-Methoxyeumarin)

erteilt.

Folia und Sem. Stramonii.

Datura Stramonium L. — Solanaceae — Datureae.

Bestandteile¹⁾: Hyoscyamin (S. 53), Atropin (S. 43), Scopolamin, in den Samen noch fettes Öl.

Folia und Sem. Hyoscyami.

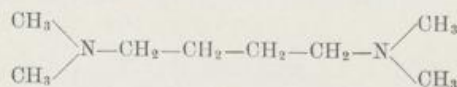
Hyoscyamus niger L. — Solanaceae. — Solaneae — Hyoscyaminae.

Bestandteile²⁾: Hyoscyamin, (Hyoscin), Scopolamin, in den Samen noch fettes Öl.

Hyoscin, $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ ³⁾, wurde in den Mutterlangen des Hyoscyamins aufgefunden. Es bildet eine zähe, sirupöse Masse und liefert

¹⁾ Schmidt, B. 13 (1880) 370, A. 206 (1881) 274, Arch. d. Ph. 222 (1882) 329, Arch. d. Ph. 243 (1905) 303. Ladenburg und G. Meyer, B. 13 (1880) 380. Feldhaus, Arch. d. Pharm. 243 (1905) 328. Kircher, Arch. d. Pharm. 243 (1905) 303.

²⁾ In *Hyoscyamus muticus* findet sich neben Hyoscyamin usw. eine Base, die als Tetramethyl-1-4-Diaminobutan von der Formel:



zu betrachten und als ein nicht vollständig gewordenes Pyrrolidinderivat aufzufassen ist. Willstätter und Heubner, B. 40 (1907) 3869.

³⁾ Ladenburg, B. 13 (1880) 910 1549, 14 (1881) 1870, 17 (1884) 151, A. 206 (1881) 299, B. 20 (1887) 1661, 25 (1892) 2388. Schmidt, Arch. d. Pharm. 230 (1892) 207, 232 (1894) 409. Hesse, A. 271 (1892) 100, 276 (1893) 84, 303 (1898) 149.

ein kristallisierendes Golddoppelsalz vom Schmelzpunkt 198° . Die Existenz dieses Alkaloides von der Zusammensetzung $C_{17}H_{23}NO_3$ wird z. T. bestritten und das Hyoscin nicht als Isomeres des Atropins und des Hyoscyamins, sondern als optisch isomer mit Scopolamin betrachtet.

— *Scopolamin*, $C_{17}H_{21}NO_4$ ¹⁾, kristallisiert in Prismen, welche ein Molekül Kristallwasser enthalten und lufttrocken bei 59° schmelzen. Es ist in Wasser ziemlich leicht, in Alkohol, Äther, Chloroform sehr leicht löslich. Die alkoholische Lösung ist stark linksdrehend. Durch Alkalien, kohlensaure Alkalien oder Silberoxyd entsteht inaktives Scopolamin²⁾ (Isoscopolamin), das mit einem Mol. Wasser in farblosen, durchsichtigen Kristallen vom Schmelzpunkt 56° kristallisiert. Das i-Scopolamin ist mit dem aus dem käuflichen Scopolaminhydrobromid isolierten Atroscin³⁾ identisch. Die beiden Alkaloide unterscheiden sich durch den Gehalt an Kristallwasser. Das ebenfalls inaktive Atroscin kristallisiert mit 2 Molekülen Wasser und besitzt den Schmelzpunkt $37-38^{\circ}$.

Bei der Hydrolyse zerfällt Scopolamin in Tropasäure⁴⁾ und Scopolin. Scopolamin ist daher als Tropasäureester des Scopolins aufzufassen (Tropylscopolein), und zwar ist das gewöhnliche Scopolamin der l-Tropasäureester, das i-Scopolamin oder das Atroscin der racem. Tropasäureester⁵⁾.

Scopolin, $C_8H_{13}NO_2$ (früher auch Oscin genannt), bildet farblose, nadelförmige bei 110° schmelzende Kristalle, welche unzersetzt flüchtig sind. Scopolin ist optisch inaktiv, leicht löslich in Wasser und Alkohol, schwer löslich in Petroläther. Durch Oxydation mit Baryumpermanganat wird Scopolin unter Abspaltung einer Methylgruppe in Scopoligenin, $C_7H_{11}NO_2$, übergeführt, aus dem durch Jodmethyl wieder Scopolin regeneriert werden kann. Scopoligenin kristallisiert in prismatischen Nadeln vom Schmelzpunkt $205-206^{\circ}$. Bei der Destillation mit Zinkstaub entsteht Pyridin.

¹⁾ Schmidt, Arch. d. Pharm. 228 (1890) 139, 435, 236 (1898) 47. Luboldt, Arch. d. Pharm. 236 (1898) 11, 33.

²⁾ Schmidt, B. 29 (1896) 1780.

³⁾ Gadamer, Arch. d. Pharm. 236 (1898) 382.

⁴⁾ Durch kochendes Barytwasser entstehen als Spaltungsprodukte Scopolin und Atropasäure (Schmidt, Arch. d. Pharm. 243 (1905) 559).

⁵⁾ Gadamer, Arch. d. Pharm. 239 (1901) 294.

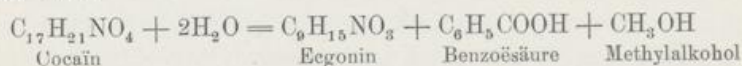
Folia Cocae.

Erythroxyton Coca *Lamarck* — Erythroxyloaceae.

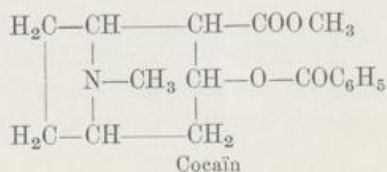
Bestandteile: Cocaïn, Cinnamylcocaïn, α -Truxillin, β -Truxillin, Benzoyl-ecgonin, Tropacocaïn, Hygrin, Cuskoxygrin¹⁾, ätherisches Öl²⁾.

Cocaïn, $C_{17}H_{21}NO_4$ ³⁾, kristallisiert aus Alkohol in großen farblosen Prismen vom Schmelzpunkt 98°. Es ist wenig löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, Chloroform, Äther und Petroläther. Die Lösungen reagieren alkalisch und sind linksdrehend.

Durch Kochen mit Wasser wird es in Benzoyl-ecgonin (siehe S. 62) und Methylalkohol gespalten. Bei der Hydrolyse mit Säuren oder Alkalien geht die Spaltung weiter, indem auch das Benzoyl-ecgonin zersetzt wird:



Das Cocaïn ist demnach zu betrachten als Benzoyl-ecgoninmethyl-ester. Es besitzt die Konstitution:



Vom l-Ecgonin ausgehend läßt es sich synthetisieren⁴⁾, z. B. durch Einwirkung von Benzoësäureanhydrid auf Ecgonin in konzentrierter

¹⁾ Im Handelscocaïn ist ein homologes Cocaïn, wahrscheinlich Benzoyl-ecgonin-äthylester aufgefunden worden (Günther, B. d. d. pharm. Gesellsch. 9 (1899) 38. Als weitere Bestandteile der Coca-Blätter sind aufzuführen die mit Eisenchlorid eine blaugrüne Färbung erzeugende Cocagerbsäure, Cocetin $C_{17}H_{22}O_{16} + 2H_2O$ (eine dem Quercetin ähnliche Substanz, in den ostindischen Blättern), Carotin (in Bolivia Coca), Wachs (japanische Coca). Als Bestandteile dieses Wachses werden angegeben β -Cerotoninon $C_{53}H_{106}O$ (Keton), Cerin (Gemisch von Fettsäuren wie Cerotinsäure und Melissinsäure) und Myristicinsäure- und Palmitinsäureester des β -Amyrins, eines den Cholesterinen nahestehenden Alkohols.

²⁾ Im ätherischen Öl ist die Gegenwart von Methylsalicylat (s. b. Fol. Gaulther.) Aceton und Methylalkohol festgestellt worden. (Schimmel & Cie., Ber. 1895, II, 47, 1896, I, 75.)

³⁾ Niemann, A. 114 (1860) 213. Lossen, A. 133 (1865) 351. Calmels und Gossin, Compt. rend. 100 (1885) 1143. Paul, B. 19 (1886) Ref. 29. Einhorn, B. 21 (1888) 47, 3335 B. 22 (1889) Ref. 619.

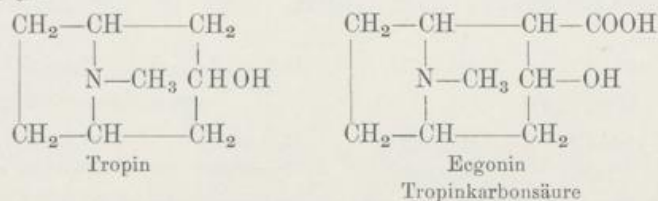
⁴⁾ Merck, B. 18 (1885) 2264, B. 19 (1886) 3002. Skraup, Monatsh. f. Chemie 6 (1885) 560. Liebermann, B. 21 (1888) 3196, B. 27 (1894) 2051.

wäßriger Lösung und durch Esterifizierung des entstandenen Benzoyl-ecgonins mittels Salzsäure oder Schwefelsäure in methylalkoholischer Lösung. Dieses Verfahren ermöglicht die medizinisch nicht verwertbaren Coca-Nebenalkaloide¹⁾, die bei der Hydrolyse ebenfalls Ecgonin liefern, nutzbar zu machen, d. h. in Cocaïn überzuführen.

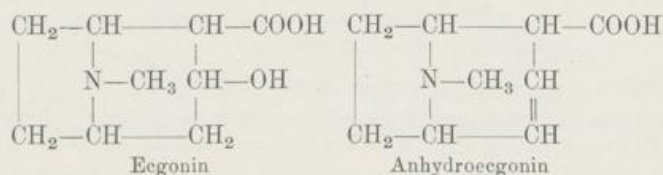
— Ecgonin (l-Ecgonin), $C_8H_{15}NO_3 + H_2O$, kristallisiert aus Alkohol in farblosen, glasglänzenden Prismen vom Schmelzpunkt 198° . Es ist leicht löslich in Wasser, weniger leicht löslich in absolutem Alkohol, unlöslich in Äther.

Durch Erwärmen mit konzentrierter Kalilauge geht das l-Ecgonin über in das d-Ecgonin (Schmelzpunkt $264''$)²⁾.

Durch gelinde Oxydation mit Chromsäure entstehen aus Ecgonin die gleichen Produkte wie aus Tropin (siehe S. 46) nämlich Tropinon, Tropinsäure, Ecgoninsäure und N-Methylsuccinimid³⁾. Vom Tropin leitet sich Ecgonin ab durch Ersatz eines Wasserstoffatoms durch Karboxyl:



Beim Kochen mit Phosphoroxychlorid entsteht aus Ecgonin Anhydroecgonin⁴⁾, farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 235° , die beim Erhitzen mit Salzsäure auf 280° in Kohlendioxyd und Tropidin⁵⁾ zerfallen:



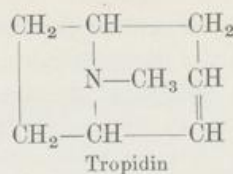
¹⁾ Bei der Verarbeitung von Cocaïnnebenalkaloiden wurde Anhydroecgonin-äthylester aufgefunden. Diese Äthyl-Verbindung entsteht wohl erst bei der Verarbeitung. Liebermann, B. 40 (1907) 3602. Ch. Zeitg. 1907, Rep. 576.

²⁾ Einhorn und Marquardt, B. 23 (1890) 468, 981.

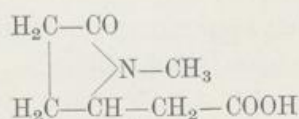
³⁾ Willstätter, B. d. d. pharm. Gesellsch. 13 (1903) 60.

⁴⁾ Merck, B. 19 (1886) 3002.

⁵⁾ Einhorn, B. 22 (1889) 399.

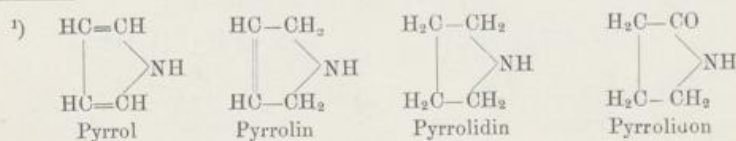


Die Ecgoninsäure, die durch Oxydation sowohl aus l- als auch aus d-Ecgonin als linksdrehende Modifikation vom Schmelzpunkt 117° gewonnen wird, besitzt die Struktur der N-Methylpyrrolidon- α -Essigsäure¹⁾:

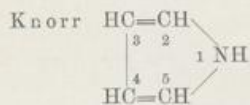
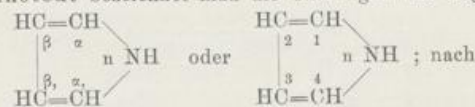


Sie kann in ihrer racemischen Form nach folgenden Reaktionen synthetisiert werden²⁾:

Δ_2 -Dihydromukonsäure³⁾ lagert Bromwasserstoff an und geht in β -Bromadipinsäure über. Diese liefert bei der Einwirkung



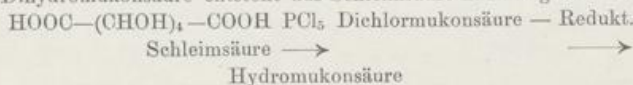
Nach Dennstedt bezeichnet man die Stellungen wie folgt:



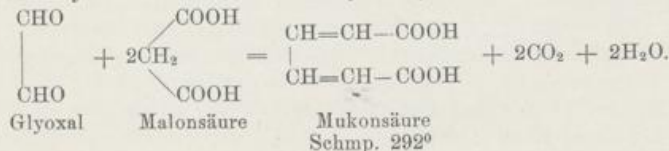
Nach Knorr kann demnach die Ecgoninsäure auch als 1-Methylpyrrolidon-5-Essigsäure bezeichnet werden.

²⁾ Willstätter und Hollander, A. 326 (1903) 79.

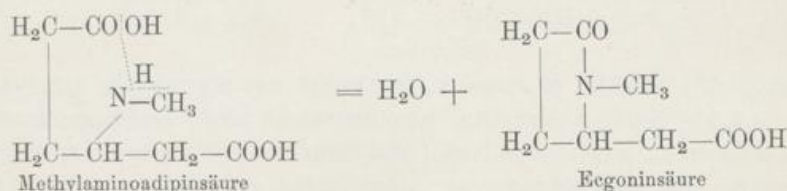
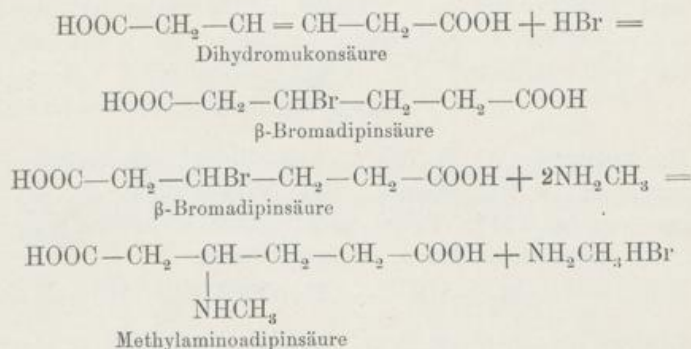
³⁾ Dihydromukonsäure entsteht aus Schleimsäure nach folgenden Reaktionen:



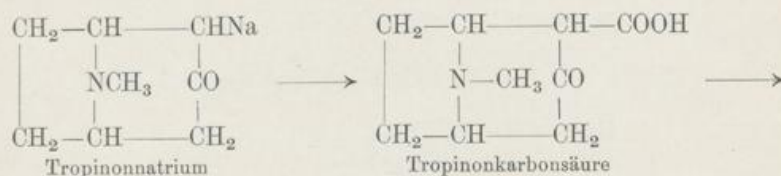
oder aus Mukonsäure durch Reduktion. Mukonsäure wird synthetisiert durch Erhitzen von Glyoxal und Malonsäure mit Pyridin (O. Doebner, B. 35 (1902) 1147):



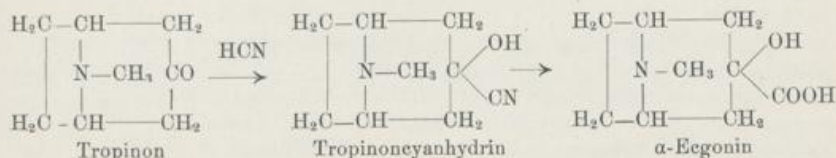
von Methylamin in methylalkoholischer oder benzolischer Lösung Ecgoninsäure:

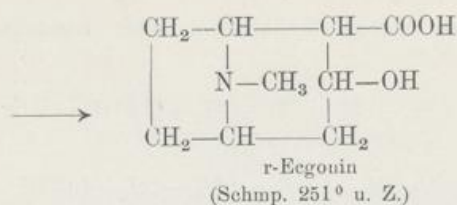


Synthetisch ist racemisches Ecgonin¹⁾ dargestellt worden durch Einwirkung von Kohlensäure auf, in Äther suspendiertes, Tropinonatrium und Reduktion des entstandenen tropinonkarbonsauren Natrons mit Natriumamalgam. Dabei entsteht außer r-Ecgonin eine isomere Verbindung, die ψ-Tropin-o-Karbonsäure:

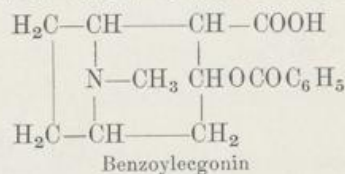


¹⁾ Willstätter und Bode, A. 326 (1903) 42. Ein strukturisomeres Ecgonin (α-Ecgonin) entsteht nach folgenden Reaktionen (Willstätter B. 29 (1896) 2261):



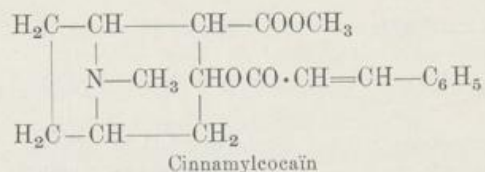


— *Benzoylecgonin*, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ ¹⁾, kristallisiert aus heißem Wasser in Prismen mit 4 Mol. Wasser. Der Schmelzpunkt der trockenen Substanz liegt bei 195° . Es ist leicht löslich in heißem Wasser und in Alkohol, unlöslich in Äther. Seiner Struktur



entsprechend besitzt es saure Eigenschaften und löst sich in Alkalien. Es entsteht bei der partiellen Verseifung des Cocaïns und kann durch Esterifizierung mit Methylalkohol und Salzsäure in Cocaïn übergeführt werden. Bei Anwendung von Äthylalkohol an Stelle von Methylalkohol entsteht Cocaethylin (Homococaïn, Benzoylecgoninäthylester).

— *Cinnamyleocaïn*, $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ ²⁾, bildet Nadeln vom Schmelzpunkt 121° . In Wasser ist es fast unlöslich, löslich in Alkohol, Chloroform, Benzol und Petroläther. Die Lösungen sind linksdrehend. Beim Erhitzen mit Salzsäure entsteht Zimmtsäure³⁾, Ecgonin und Methylalkohol. Es besitzt die Konstitution:



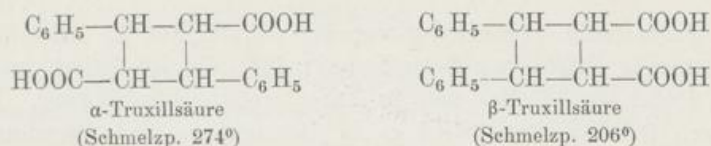
¹⁾ W. Merck, **B.** 18 (1885) 1594. Skraup, *Monatsh. Chem.* 6 (1885) 556.

²⁾ Liebermann, **B.** 21 (1888) 3373. Giesel, **B.** 22 (1889) 2661. Cinnamyleocaïn ist in fast allen Cocavarietäten enthalten, besonders aber in der javanischen Coca.

³⁾ Bei der Verseifung der, bei der Cocaïndarstellung gewonnenen, amorphen Rückstände wurden (Liebermann, **B.** 23 (1890) 141, 512, 2510) zwei, der Zimmtsäure stereoisomere Säuren, die Isozimmtsäure (Schmelzpunkt 57°) und die Allozimmtsäure (Schmelzpunkt 68°) aufgefunden. Die Anwesenheit von Isocinnamyleocaïn und Allocinnamyleocaïn ist daher wahrscheinlich.

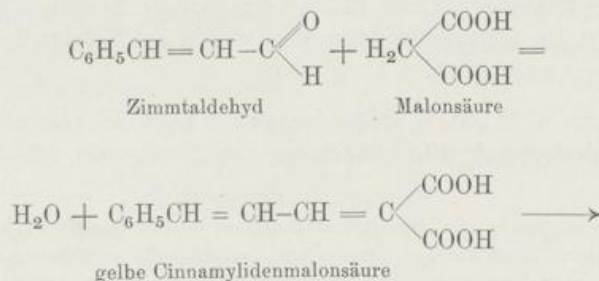
α - und β -Truxillin, $(C_{19}H_{23}NO_4)_2$ ¹⁾, sind amorph. α -Truxillin schmilzt bei 80°, β -Truxillin fängt bei 45° an zu sintern ohne einen bestimmten Schmelzpunkt zu zeigen. Es unterscheidet sich von α -Truxillin durch die geringere Löslichkeit in Alkohol. Bei der Hydrolyse mit Barythydrat liefern die Truxilline Methylalkohol, Ecgonin und α - bzw. β -Truxillsäure.

Die Truxillsäuren²⁾, Polymerisationsprodukte der Zimmtsäure sind Abkömmlinge des Tetramethylens (Cyklobutan), man erteilt ihnen die Formeln:



Bei der Destillation verwandeln sie sich in gewöhnliche Zimmtsäure; umgekehrt wird trockene Zimmtsäure durch Belichtung an der Sonne in α -Truxillsäure übergeführt.

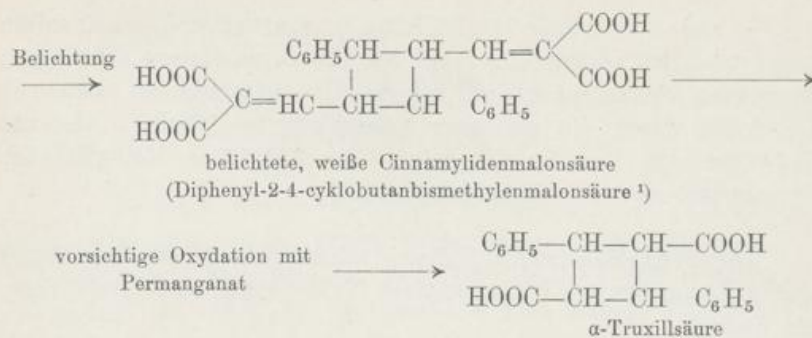
Synthetisch³⁾ wird die α -Truxillsäure nach folgenden Reaktionen erhalten:



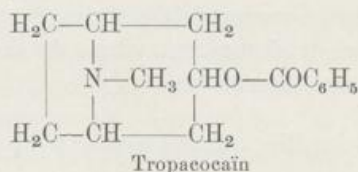
¹⁾ Hesse, Pharm. Zeitg. 32 (1887) 407, 668, B. 22 (1889) 665. Die Truxilline wurden zuerst aus einer, aus Truxillo stammenden Coca isoliert und Cocamin und Cocaïdin genannt. Liebermann, B. 21 (1888) 2342, B. 22 (1889) 672. Liebermann und Drory, B. 22 (1889) 130, 680.

²⁾ Liebermann, B. 22 (1889) 124, 782, 2240, 2256, 2261; 23 (1890) 317, 2516; 24 (1891) 2589; 25 (1892) 90; 26 (1893) 834; 27 (1894) 1410, 1416; 31 (1898) 2095.

³⁾ Riiber, B. 35 (1902) 2411.



Tropacocain (Benzoyl- ψ -tropein), $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ ²⁾, kristallisiert aus Äther in Tafeln vom Schmelzpunkt 49°. Es ist optisch inaktiv, leicht löslich in Alkohol und in Äther, unlöslich in Wasser. Beim Erhitzen mit Salzsäure wird es in Benzoësäure und Pseudotropin (s. S. 51) gespalten; es besitzt die Formel:



Aus den Spaltungsprodukten läßt es sich wieder zusammensetzen und ist, da auch Pseudotropin synthetisiert wurde, auf vollständig synthetischem Wege zugänglich.

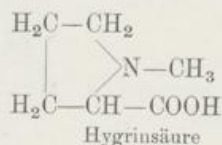
Hygrin, $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}$ ³⁾, stellt eine, an der Luft sich rasch bräunende, optisch linksdrehende Flüssigkeit dar vom Siedepunkt 193—195°.

¹⁾ Diphenylecyklobutanbismethylenmalonsäure entsteht quantitativ, wenn gleiche Gewichtsmengen Zimmtaldehyd, Malonsäure und Chinolin zusammengerieben und bei gewöhnlicher Temperatur 14 Tage sich selbst überlassen werden. (B. 37 (1904) 2274.)

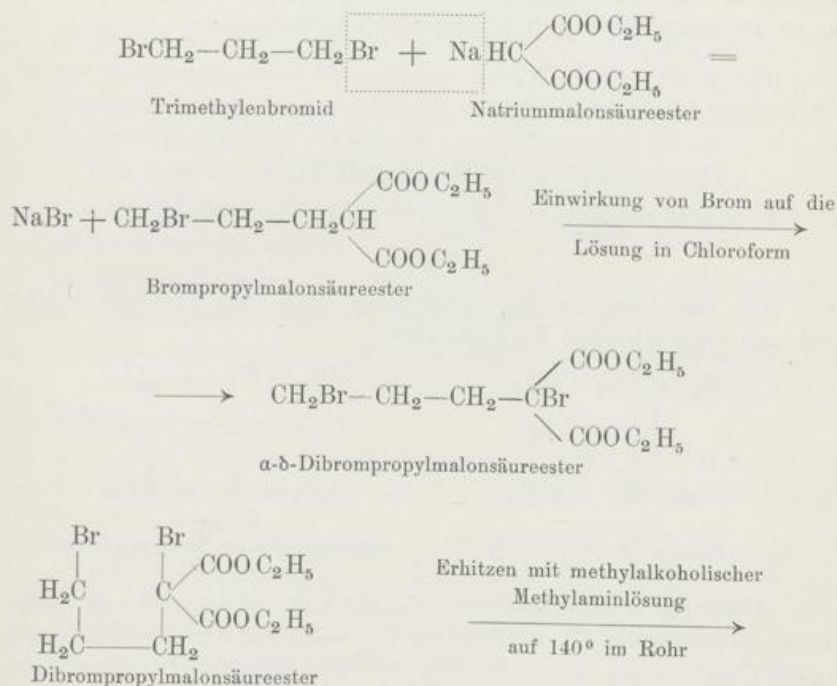
²⁾ Giesel, Pharmaz. Zeitung 1891, 419. Tropacocain wurde in javan. Coca-sorten aufgefunden. Liebermann, B. 24 (1891) 2336, 2587; 25 (1892) 927.

³⁾ Hygrin und Cusko-hygrin wurden aus Truxillo- und Cusko-Coca isoliert. Eine von Hygrin verschiedene Base, die ein bei 148° schmelzendes Pikrat liefert, ist neuerdings von Pictet und Court (B. 40 (1907) 3781) aufgefunden worden. Lossen, A. 121 (1862) 374; 133 (1863) 352. Hesse, Pharmaz. Zeitg. 1887, 669. Liebermann, B. 22 (1889) 675. Liebermann und Kühling, B. 24 (1891) 407; 26 (1893) 851. Liebermann und Cybűlski, B. 23 (1895) 578; 29 (1896) 2050. Liebermann und Giesel B. 30 (1897) 1113. Giesel, B. 24 (1891) 408.

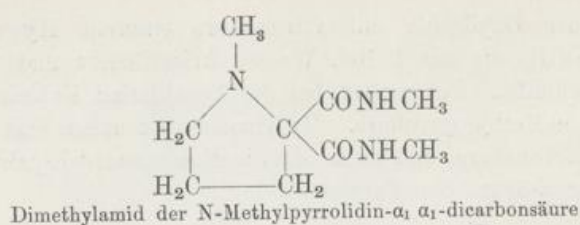
Bei der Oxydation mit Chromsäure entsteht Hygrinsäure, $(C_5H_{10}N)COOH$, die mit 1 Mol. Wasser kristallisiert und wasserfrei bei 164° schmilzt. Sie spaltet bei der Destillation Kohlendioxyd ab und liefert n-Methylpyrrolidin. Hygrinsäure ist daher eine n-Methylpyrrolidinkarbonsäure, und zwar, da die Kohlensäureabspaltung leicht erfolgt, eine α -Säure der Formel:



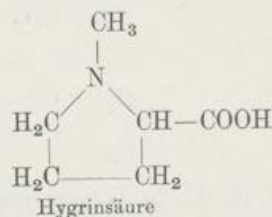
Sie ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther. Die Hygrinsäure wird in ihrer racemischen Form (Schmelzpunkt $169-170^\circ$) folgendermaßen synthetisch¹⁾ dargestellt:



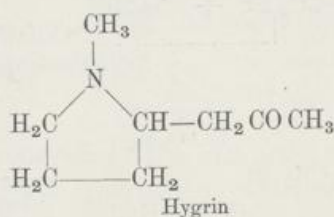
¹⁾ Willstätter und Ettlinger, A. 326 (1903) 91.



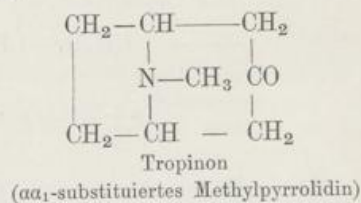
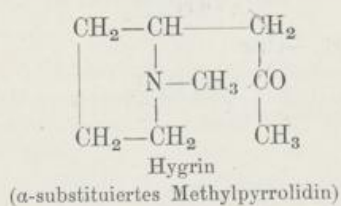
Erhitzen mit HCl im Rohr
auf 125°



Das Hygrin selbst leitet sich vom N-Methylpyrrolidin ab durch Ersatz eines α -Wasserstoffatoms durch die Gruppe¹⁾ —CH₂—CO—CH₃, es ist zu betrachten als N-Methyl- α -acetonpyrrolidin:



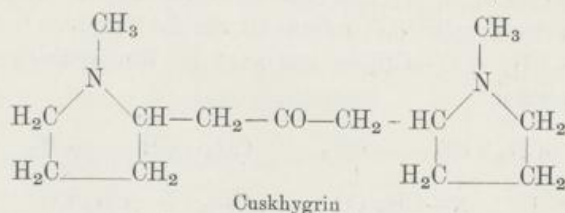
Die Beziehung zu den Tropinbasen, z. B. dem Tropinon, ergibt sich aus nachstehenden Formelbildern:



Cuskygrin (*Cuskoxygrin*), C₁₃H₂₄N₂O, bildet ein farbloses schwach riechendes Öl, welches bei 185° (32 mm Druck) siedet und optisch inaktiv ist. Es ist in Wasser leicht löslich und bildet ein gut kristallisierbares Nitrat, durch welches es vom Hygrin getrennt werden

¹⁾ Hygrin bildet ein Monoxim.

kann. Oxydation führt wie beim Hygrin zu Hygrinsäure. Zum Hygrin steht es in Beziehung dadurch, daß man es als Methylpyrrolidylhygrin auffassen kann von der wahrscheinlichen Struktur ¹⁾:



Cortex Granati.

Punica Granatum L. — Punicaceae.

Bestandteile ²⁾: Pelletierin, Isopelletierin, Methylpelletierin, Isomethylpelletierin, Pseudopelletierin, Gallusgerbsäure (s. b. Gallae), Ellagsäure (s. b. Gallae).

— *Pelletierin*, $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}$, ist ein farbloses Öl, das sich an der Luft unter Sauerstoffaufnahme allmählich dunkel färbt. Siedepunkt 195° (teilweise Zersetzung), spez. Gewicht bei 0° 0,988. Es ist leicht löslich in Chloroform, Alkohol und Äther und ziemlich leicht löslich in Wasser. Die freie Base ist rechtsdrehend, das Sulfat linksdrehend.

— *Isopelletierin*, $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}$, besitzt dieselben Eigenschaften wie das Pelletierin, ist aber inaktiv.

— *Methylpelletierin*, $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}$, ist eine Flüssigkeit vom Siedepunkt 215° . Das salzsaure Salz ist rechtsdrehend.

— *Isomethylpelletierin*, $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}$, ist ein stark alkalisch reagierendes Öl, welches bei $114\text{--}117^\circ$ (26 mm) siedet. Es ist vielleicht ein Kernhomologes des Hygrins.

— *Pseudopelletierin* (*n*-Methylgranatonin), $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}^3$, kristallisiert aus Petroläther in Prismen vom Schmelzpunkt 48° und Siedepunkt

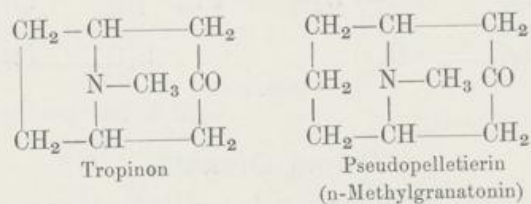
¹⁾ Liebermann, B. 33 (1900) 1161.

²⁾ Righini, Journ. pharm. V (1846) 298. Tanret, Compt. rend. 86 (1878) 1270; 88 (1879) 716; 90 (1880) 696; Bull. soc. chim. 32 (1879) 464, 466; 36 (1881) 256. Piccinini, Chem. Centralbl. 1899, II, 879. Stöcker, Just, bot. Jahrb. 1894, I, 409. Ewers, Arch. d. Pharm. 237 (1899) 49.

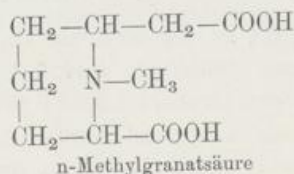
³⁾ Ciamician und Silber, B. 25 (1892) 1601; 26 (1893) 156, 2738; B. 27 (1894) 2850; 29 (1896) 481, 490, 2970. Piccinini, Chem. Centralbl. 1899, I, 1292, II, 808, 828; 1900, I, 40; 1901, II, 643. Willstätter und Veraguth, B. 38 (1905) 1984.

246°. Es ist in Wasser, Alkohol, Äther und Chloroform leicht löslich und optisch inaktiv.

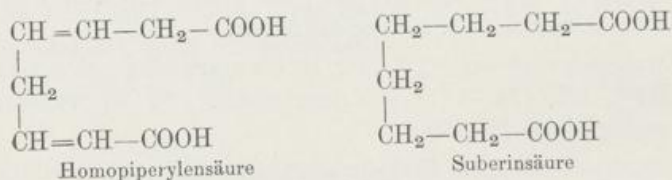
Pseudopelletierin zeigt in seinen Derivaten große Ähnlichkeit mit den Körpern der Tropinreihe; es enthält wie das Tropinon¹⁾ die Kohlenstoffkette $\text{—CH}_2\text{—CO—CH}_2\text{—}$ und kann als Ringhomologes desselben aufgefaßt werden:



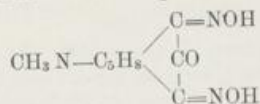
Durch Oxydation entsteht die, der Tropinsäure entsprechende n-Methylgranatsäure



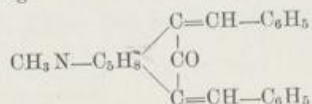
welche durch erschöpfende Methylierung Homopiperylsäure liefert, die durch Reduktion in Suberinsäure übergeht:



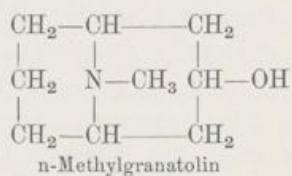
¹⁾ Wie das Tropinon bildet das Pseudopelletierin eine Diisnitrosoverbindung



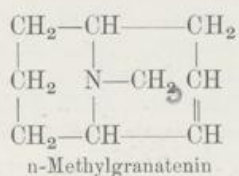
und eine Dibenzalverbindung



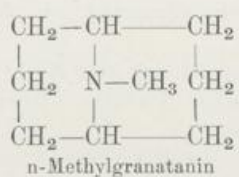
Reduktion wandelt das Pseudopelletierin in



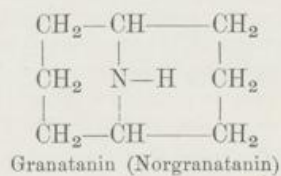
um, das durch Wasserabspaltung in



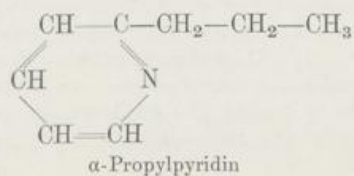
übergeht. Dieses liefert durch Reduktion



das auch durch Reduktion mit Jodwasserstoff und Phosphor aus n-Methylgranatolin entsteht. Dabei bildet sich auch



Das Chlorhydrat des Granatanins liefert bei der Zinkstaubdestillation



Cortex Chinae.

Cinchona succirubra Pavon und andere. — Rubiaceae — Cincho-
noideae — Cinchoneae.

Bestandteile: Chinin, Chinidin, Cinchonin, Cinchonidin und andere Alkaloide¹⁾, Chinasäure, Chinagerbsäure²⁾, Chinovagerbsäure³⁾, Chinova-
säure, Kaffeegerbsäure (s. S. 26), Chinovin⁴⁾, Chinarot, Chinovarot,
Cupreol und Cinchol⁵⁾.

¹⁾ Aus Cinchonaarten wurden noch isoliert:

Cinchotin (Hydrocinchonin); Cinchamidin, $C_{19}H_{24}N_2O$.

Hydrochinidin; Hydrochinin, $C_{20}H_{26}N_2O$.

Chinamin; Conchinamin, $C_{19}H_{24}N_2O_2$.

Aricin, Cusconin, Concusconin, $C_{23}H_{26}N_2O_4$.

Aus Arten der Gattung Remija wurden isoliert:

Chairamin, Chairamidin, $\left. \begin{array}{l} \\ \end{array} \right\} C_{22}H_{26}N_2O_4$.

Conchairamin, Conchairamidin, $\left. \begin{array}{l} \\ \end{array} \right\}$
Cuprein, $C_{19}H_{22}N_2O_2$, (ist als entmethyliertes Chinin zu betrachten und
kann durch Erwärmen mit Natriummethylat und Jodmethyl in Chinin
übergeführt werden (Grimaux und Arnaud, Compt. rend. 112
(1891) 774).

²⁾ Chinagerbsäure spaltet sich beim Kochen mit verdünnten Säuren in
Zucker und Chinarot, $C_{28}H_{22}O_{14}$. Chinarot liefert beim Schmelzen mit Kali
Protocatechusäure und Essigsäure.

³⁾ Chinovagerbsäure wird bei der Hydrolyse in Chinovarot und
Zucker zerlegt.

⁴⁾ Chinovin (Chinovabitter), $C_{30}H_{48}O_8$ oder $C_{38}H_{62}O_{11}$, existiert in
zwei isomeren Formen, α - und β -Chinovin, die sich hauptsächlich durch die ver-
schiedene Löslichkeit in Äther und in Essigäther voneinander unterscheiden. Durch
Einleiten von Salzsäuregas in die alkoholische Lösung des Chinovins tritt eine
Spaltung ein in eine Methylpentose (Chinovose) und in Chinovasäure. Gleich-
zeitig wird Chinovit, das Äthylglykosid der Chinovose (Äthyl-Chinovosid) gebildet.
Chinovasäure findet sich auch in reichlicher Menge in der Wurzel von Poten-
tilla Tormentilla, sie bildet ein weißes, kristallinisches Pulver.

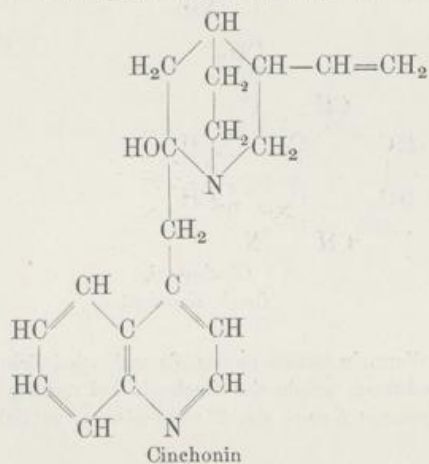
⁵⁾ Cupreol und Cinchol sind phytosterinartige Körper.

Ältere Literatur in Husemann und Hilger, Pflanzenstoffe; Flückiger,
Die Chinarinden; Léger, Les Alcaloides des Quinquinas; de Vrij, Über Cinchona
und ihre Alkaloide; vgl. ferner W. Koenigs, Über das Merochinen und über die
Konstitution der Chinaalkaloide A. 347 (1906) 143. Aufsatz von Skraup, China-
alkaloide in Realenzyklopädie der gesamten Pharmazie, Bd. III. Brühl, Hjelt und
Aschan, Die Chinaalkaloide in Roscoe-Schorlemmers Lehrbuch der organ. Chemie,
Braunschweig 1901, S. 161. Literatur-Zusammenstellungen in Schmidt, Er-
forschung der Konstitution und die Versuche zur Synthese wichtiger Pflanzen-
alkaloide, Stuttgart 1900. Schmidt, Die Alkaloidchemie in den Jahren 1900—1904,
Stuttgart 1904. Schmidt, Die Alkaloidchemie in den Jahren 1904—1907, Stutt-
gart 1907.

Cinchonin, $C_{16}H_{23}N_2O^1$), bildet farblose, durchsichtige luftbeständige Nadeln, welche gegen 250° unter Zersetzung schmelzen.

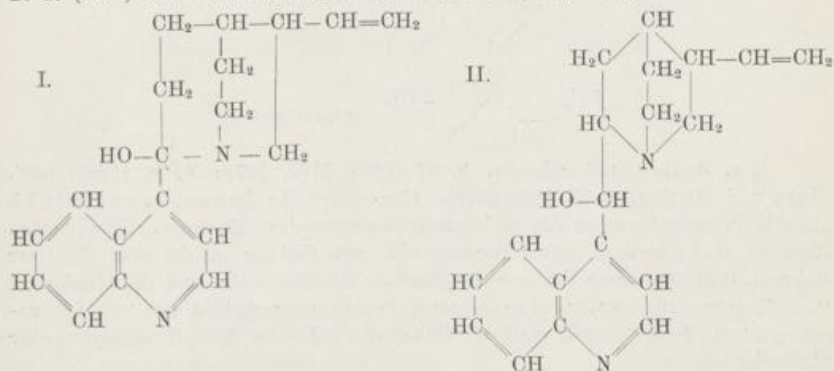
Im Wasserstoff- oder Ammoniakgas-Strom erhitzt, sublimiert es in langen Nadeln. Es löst sich schwer in Wasser, leichter in Alkohol, Äther und Chloroform. In Alkalien und in Petroläther ist es fast unlöslich. Die Lösungen des Cinchonins und seiner Salze sind rechtsdrehend, die Größe der Ablenkung ist abhängig von der Natur des Lösungsmittels.

Dem Cinchonin ist folgende Struktur²⁾ erteilt worden:

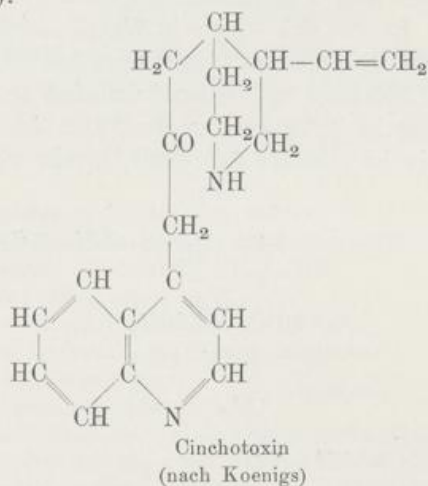


¹⁾ Pelletier und Caventou, Ann. chim. phys. [2] 15 (1820) 291, 337. Skraup, A. 197 (1879) 353. Hesse, A. 205 (1880) 211.

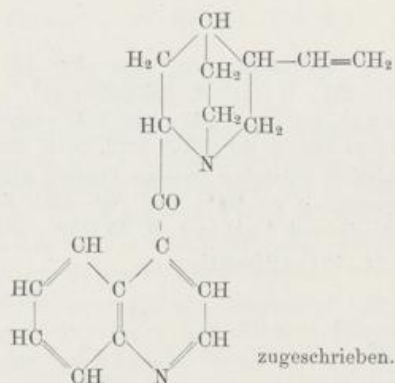
²⁾ Dieser von Koenigs (vgl. A. 347 (1906) 143) vorgeschlagenen Formel sind von Rabe (A. 350 (1906) 180; B. 40 (1907) 2013, 2016, 3280, 3655; B. 41 (1908) 62) folgende, durch zahlreiche Tatsachen gestützte Formeln gegenüber gestellt worden, die auch dem Chinin zugrunde zu legen sind (vgl. auch Bernhart und Ibele, B. 40 (1907) 648. Rhode und Antonay, B. 40 (1907) 2329):



Durch anhaltendes Kochen mit Essigsäure oder durch Erhitzen mit Glycerin auf 180° tritt eine Umlagerung ein und es entsteht Cinchotoxin¹⁾:

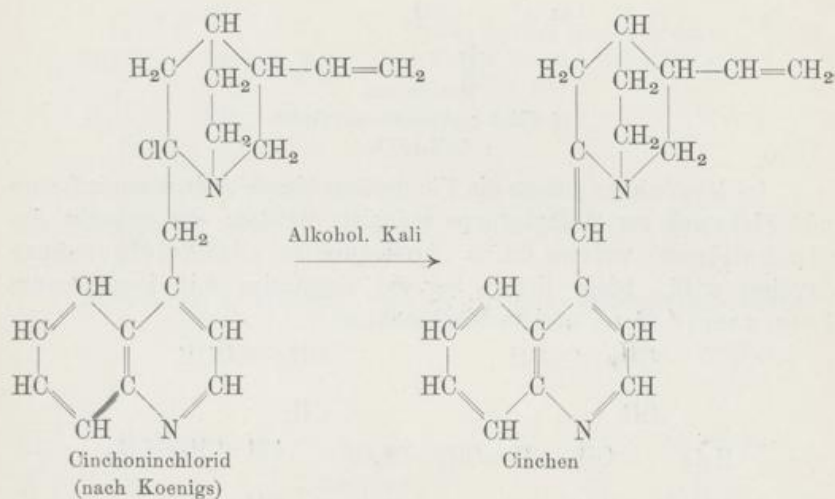


Von diesen Formeln ist die zweite die wahrscheinlichste. Es ist Rabe gelungen, aus den Produkten, welche das Cinchonin bei der Oxydation mit Chromsäure liefert, das entsprechende Keton, das Cinchoninon, zu isolieren. Diesem Keton wird die Formel

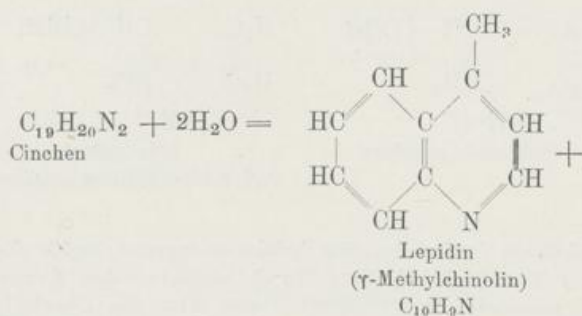


¹⁾ v. Müller und Rhode, **B. 27** (1894) 1187, 1279; **B. 28** (1895) 1056. Claus und Müller, **B. 13** (1880) 2290. Claus und Mallmann, **B. 14** (1881) 76. Aus Chinin entsteht unter den gleichen Bedingungen das Chinotoxin. Diese beiden „Toxine“ sind identisch mit Cinchoninon und Chinicin, die von Pasteur (Jahresb. 1853 474) durch Erhitzen der Bisulfate des Cinchonins und des Chinins auf ca. 130° dargestellt wurden. Die isomeren Toxine unterscheiden sich von den ursprünglichen Basen durch größere Giftigkeit und den Mangel antipyretischer Eigenschaften.

Durch Behandlung mit Phosphorpentachlorid wird Cinchoninchlorid gebildet, das durch alkoholisches Kali in Cinchen¹⁾, die Anhydroverbindung des Cinchonins übergeführt wird:

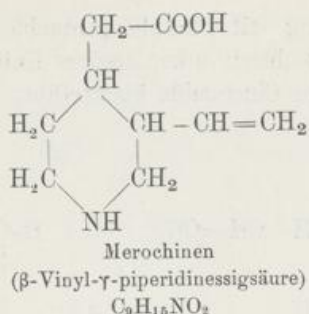


Cinchen zerfällt beim Erhitzen mit 20%iger Phosphorsäurelösung auf 170—180° in Lepidin und Merochinen²⁾:

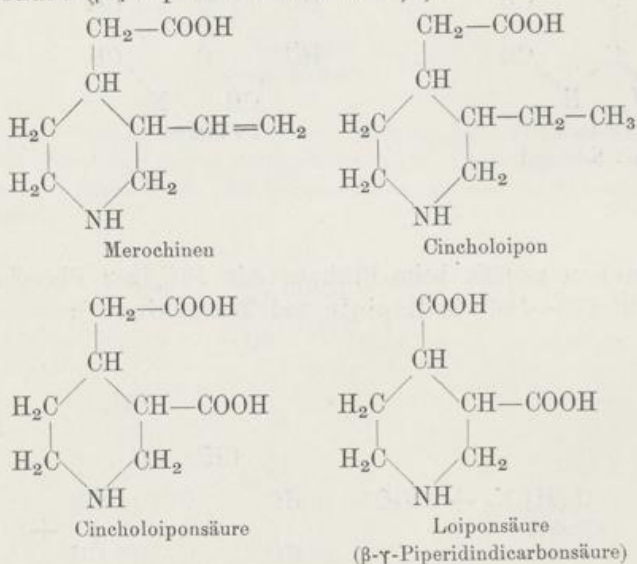


¹⁾ Koenigs und Comstock, **B.** 17 (1884) 1984; 18 (1885) 1219.

²⁾ Koenigs, **B.** 27 (1894) 1501, 2290.



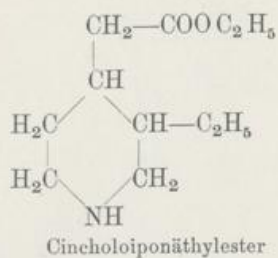
Im Merochinen kann die Vinylgruppe durch Jodwasserstoffsäure und Zinkstaub zur Aethylgruppe reduziert werden. Es entsteht das Cincholoipon, welches durch Chromsäure zu Cincholoiponsäure oxydiert wird. Diese liefert bei der Oxydation mit Permanganat Loiponsäure (β-γ-Piperidindicarbonsäure)¹⁾:



¹⁾ Daß diesen Verbindungen der Pyridinkern zugrunde liegt, ergibt sich aus der Bildung von γ-Methyl-β-äthylpyridin (β-Collidin) aus dem Merochinen beim Erhitzen mit salzsaurer Sublimatlösung. Ferner kann die Cincholoiponsäure mit konzentrierter Schwefelsäure in γ-Methylpyridin übergeführt werden (Skraup, Monatshefte f. Ch. 17 (1886) 368).

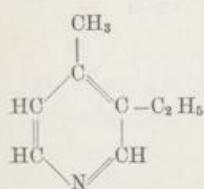
Durch Reduktion der Cinchomeronsäure mit Natrium und Alkohol und darauffolgendes Erhitzen mit Kali entsteht eine Hexahydrocinchomeronsäure, welche mit der Loiponsäure identisch ist (Koenigs, B. 30 (1897) 1326).

Cincholoipon lässt sich überführen in β -Aethylchinuclidin, dessen inaktive Form auf synthetischem¹⁾ Wege darstellbar ist:



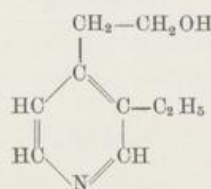
Reduktion des Karboxyls durch
Kochen mit Na. und Alkohol

¹⁾ Koenigs, B. 35 (1902) 1349. Die Synthese verläuft folgendermaßen:

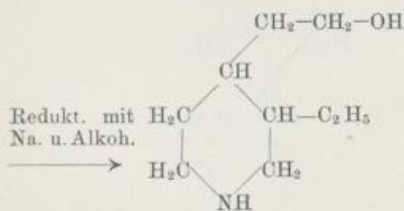


γ -Methyl- β -äthylpyridin
(β -collidin)
(durch Destillat. v. Cincho-
nin mit Alkali darstellbar)

+ HCOH
Formaldehyd

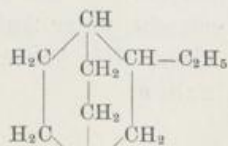
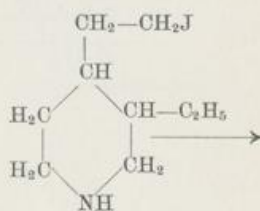


Monomethylol- β -collidin

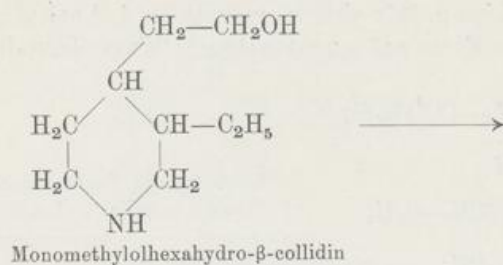


Redukt. mit
Na. u. Alkoh.

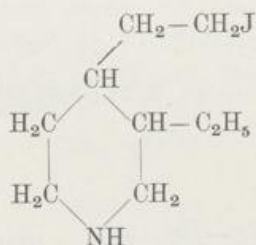
Monomethylolhexahydro- β -collidin



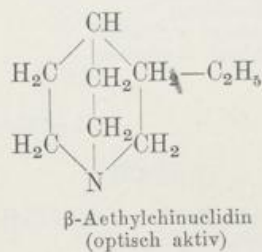
β -Aethylchinuclidin
(opt. inaktiv)



Ersatz des Hydroxyls durch Jod,
Kochen mit HJ u. P



innere Alkylierung beim Stehen der
ätherischen Lösung

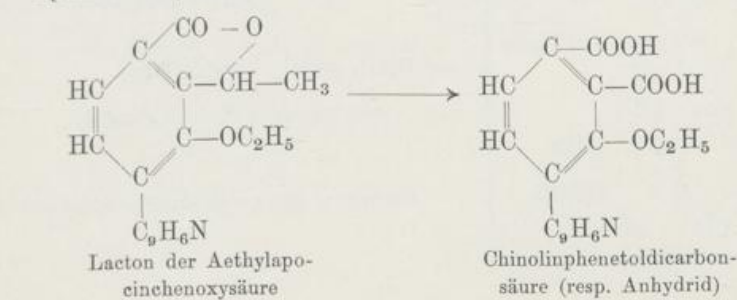


Wird Cinchen längere Zeit mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure gekocht¹⁾, so entsteht, unter Aufnahme von einem Mol. Wasser und Abspaltung von einem Mol. Ammoniak, ein Derivat des γ-Phenylchinolins, das Apocinchen:

¹⁾ Koenigs, B. 26 (1893) 713.

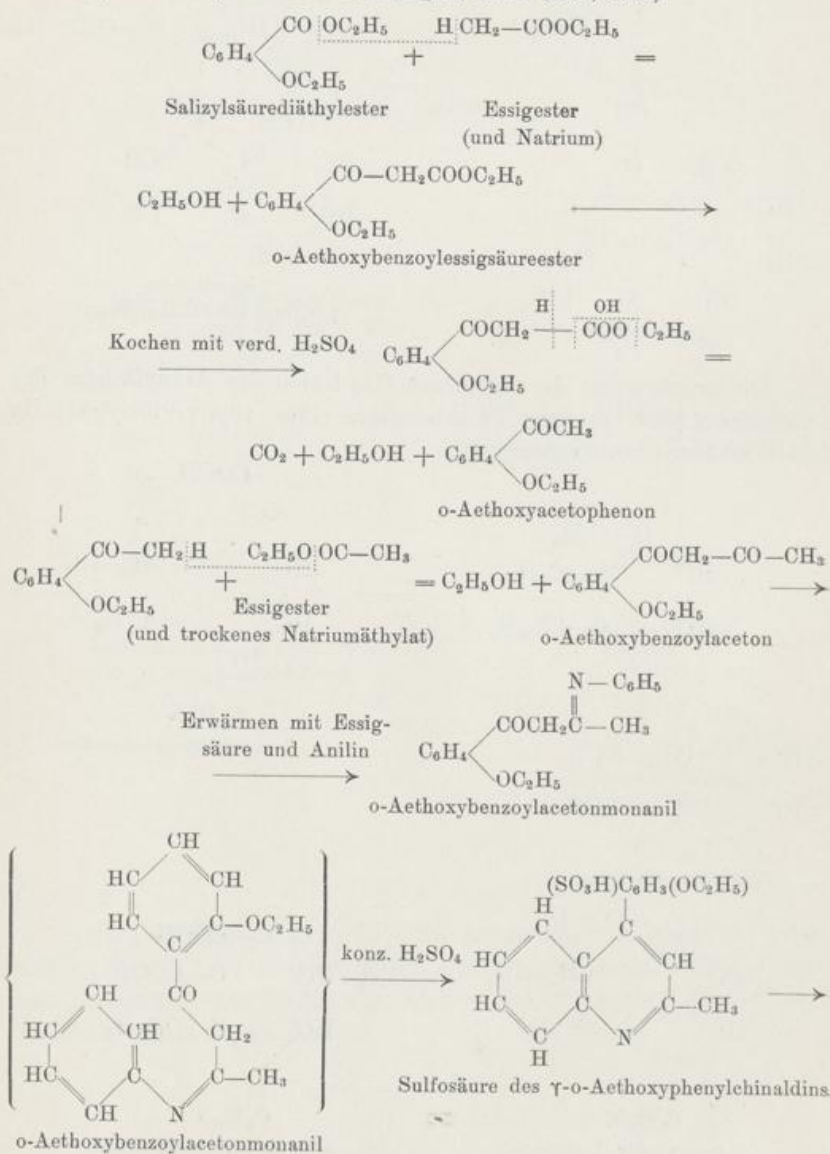
CC1=CC(=C(C=C1)C2=CC=CC=C2N)C(=C3C=CC(=C3)C(=O)OCC)C(=C4C=CC(=C4)C(=O)OCC)C
 $\longrightarrow$
CC1=CC(=C(C=C1)C2=CC=CC=C2N)C(=C3C=CC(=C3)C(=O)OCC)C(=C4C=CC(=C4)C(=O)O)C

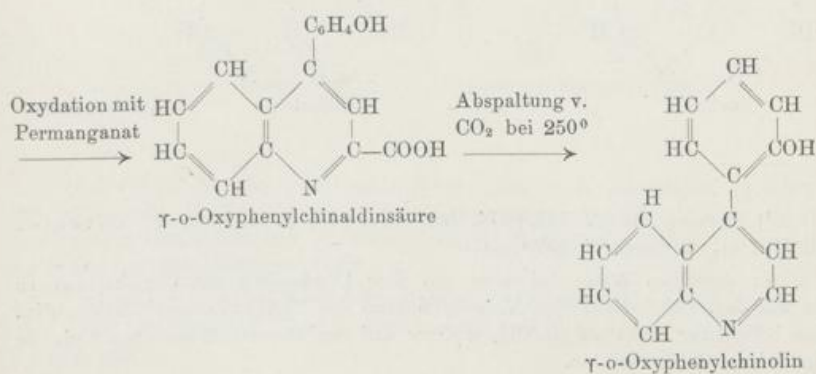
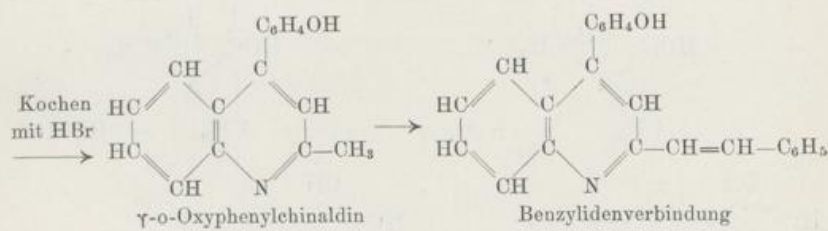
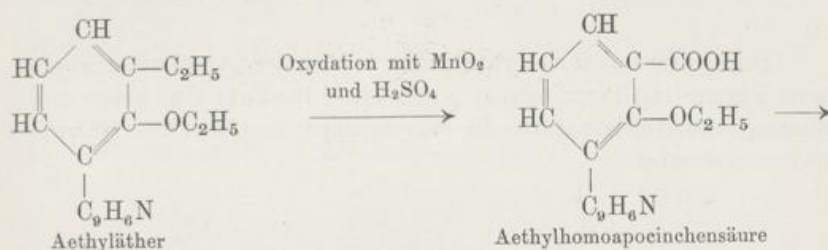
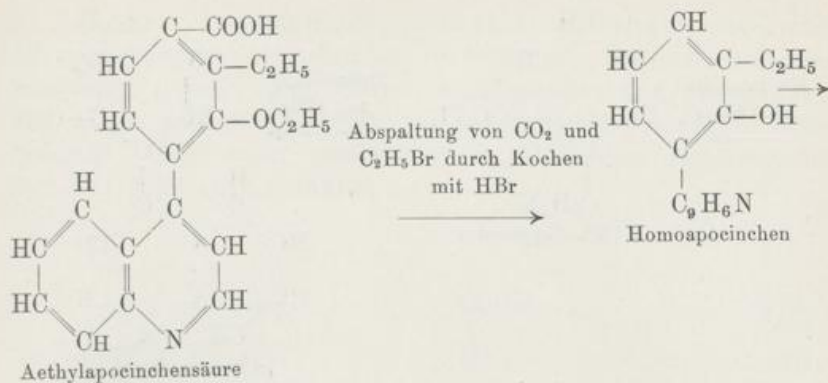
 Apocinchenäthyläther
 Aethylapocinchensäure

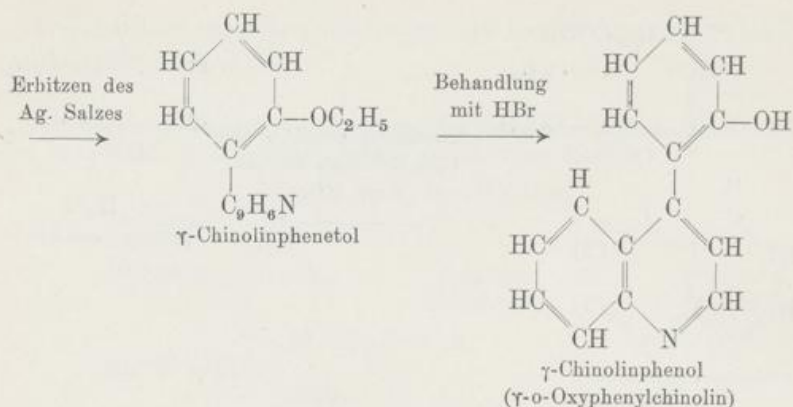


Von der Aethylapocinchensäure gelangt man in folgenden Phasen zu γ -o-Oxyphenylchinolin¹⁾:

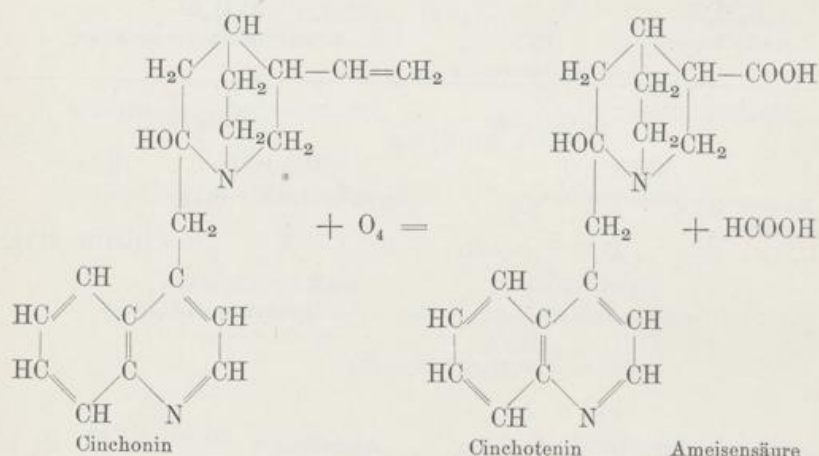
¹⁾ γ -o-Oxyphenylchinolin ist nach folgenden Reaktionen synthetisch erhalten worden (Besthorn, Banzhaf und Jaeglé, B. 27 (1894) 3035):







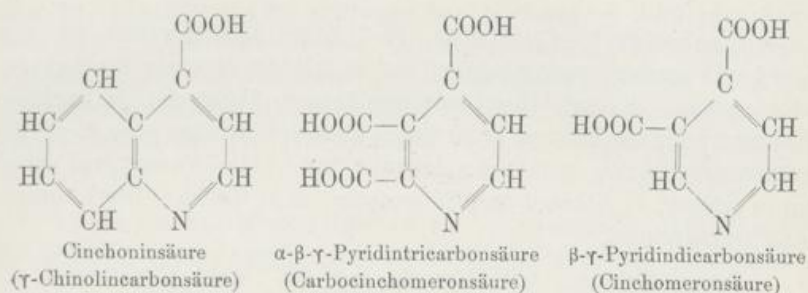
Durch Oxydation des Cinchonins in eiskalter verdünnt-schwefelsauer Lösung mit Permanganat¹⁾ entsteht Cinchotenin, indem unter Bildung von Ameisensäure die Vinylgruppe in die Carboxylgruppe übergeführt wird:



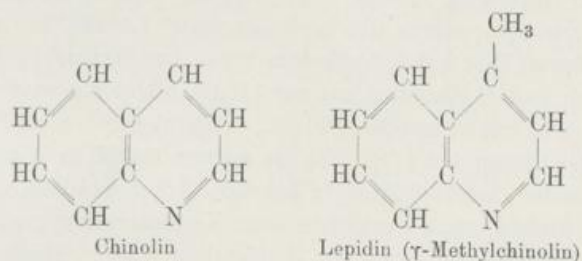
¹⁾ Skraup, A. 197 (1879) 374, 199 (1879) 348; B. 28 (1895) 12. Caventou und Willm, A. Suppl. 7 (1870) 247.

In derselben Weise entstehen aus dem Cinchonidin das Cinchotenidin und aus dem Chinin und Conchinin (Chinidin) das Chitenin und Chitenidin. Diese „Tenine“ enthalten ein CH₂ weniger und zwei Sauerstoffatome mehr als die zugehörigen Chinaalkaloide.

Bei der Oxydation¹⁾ mit Chromsäure, Salpetersäure, alkalischer Permanganatlösung entstehen aus dem Cinchonin, Merochinen, Cincholoiponsäure, Cincholoipon. Ferner wird gebildet Cinchoninsäure, die durch weitere Oxydation in α - β - γ -Pyridintricarbonsäure übergeht. Aus dieser entsteht durch Kohlensäureabspaltung die β - γ -Pyridindicarbonsäure:

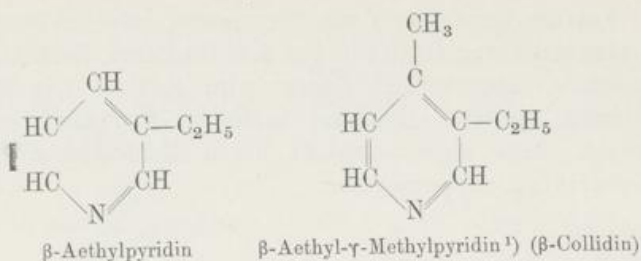


Durch schmelzendes Kali²⁾ wird Cinchonin zerlegt in



¹⁾ Weidel, A. 173 (1874) 76. Weidel und v. Schmidt, B. 12 (1879) 1146. Koenigs, B. 12 (1879) 97; 17 (1884) 1992; 28 (1895) 1988; Skraup, B. 12 (1879) 230; A. 201 (1880) 291; Monatsh. f. Ch. 9 (1888) 783. Hoogewerff und van Dorp, A. 204 (1880) 84, 115.

²⁾ Gerhardt, A. 44 (1842) 279. Butlerow und Wischnegradsky, B. 11 (1878) 1253; B. 12 (1879) 2093. Oechsner de Coninck, Ann. chim. phys. [5] 27 (1882) 469.



— *Cinchonidin*²⁾, $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$, (α-Chinidin, Cinchovatin) ist dem Cinchonin isomer; wahrscheinlich ist es mit ihm strukturidentisch und stereoisomer. Es kristallisiert aus verdünntem Weingeist, je nach der Konzentration der Lösung, in farblosen kleinen Blättchen oder in großen, glänzenden Säulen vom Schmelzpunkt 205°. In Wasser und Äther ist es schwer, in Alkohol und Chloroform leicht löslich. Die Lösungen sind linksdrehend.

Durch Erhitzen mit Glyzerin auf 180° geht Cinchonidin wie das Cinchonin in das isomere, amorphe Cinchonicin (Cinchotoxin) über. Vorsichtige Oxydation mit Permanganat liefert das, dem Cinchotinin entsprechende Cinchotenidin. Auch die übrigen Abbau- und Oxydationsprodukte stimmen mit denjenigen des Cinchonins überein.

— *Chinin*, $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ ³⁾, kristallisiert wasserfrei aus der kochend gesättigten wäßrigen Lösung. In langen, seidenglänzenden Nadeln wird es erhalten, wenn die heiß bereitete Lösung in verdünntem Alkohol längere Zeit auf 30° gehalten wird. Das Hydrat $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 + 3\text{H}_2\text{O}$ (nach andern Angaben mit nur $1\text{H}_2\text{O}$), bildet ein weißes, kristallinisches, leicht verwitterndes Pulver. Chininhydrat schmilzt bei 57°, wasserfreies Chinin bei 175°. Es ist schwer löslich in Wasser, Benzol und Petroläther, leicht löslich in Alkohol, Äther und Chloroform. Die Lösungen drehen, nach Verhältnis ihrer Konzentration, nach links. Die wäßrige Chininlösung wird im Sonnenlicht unter Abscheidung von braunen Flocken (Quiniretin) allmählich zersetzt. In der wäßrigen

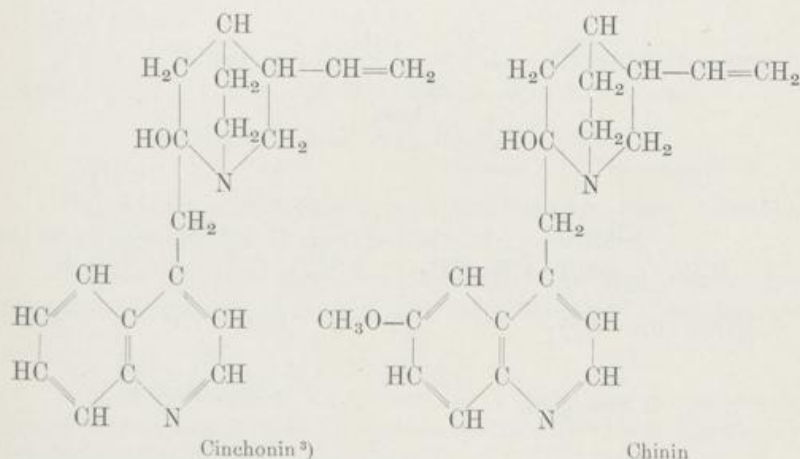
¹⁾ β-Aethylpyridin liefert bei der Oxydation Nikotinsäure, β-Aethyl-γ-methylpyridin Cinchomeronsäure.

²⁾ Winekler, Jahresb. 1847/48, 620. Leers, A. 82 (1852) 147. Hesse, A. 135 (1865) 334; B. 14 (1881) 1890. de Vrij, Pharm. Journ. Trans. [3] 4 121. Skraup und Vortmann, A. 197 (1879) 226.

³⁾ Pelletier und Caventou, Ann. chim. phys. [2] 15 (1820) 291, 337. Strecker, Compt. rend. 39 (1854) 58.

oder alkoholischen Chininlösung wird durch Zusatz von Schwefelsäure Salpetersäure, Phosphorsäure, Arsensäure sowie durch eine Reihe organischer Säuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Weinsäure, Benzoesäure usw. blaue Fluoreszenz hervorgerufen. Die Fluoreszenz verschwindet auf Zusatz von Halogenwasserstoffsäuren und deren löslichen Metallverbindungen (mit Ausnahme von Sublimat), ferner durch Natriumthiosulfat, Sulfocyanalkalium und Ferricyanalkalium. Wird eine Chininlösung mit Chlor- oder Bromwasser und dann sofort mit Ammoniak versetzt, so entsteht eine smaragdgrüne Färbung — Thalleiochinreaktion¹⁾. Aus einer heißen, mit Schwefelsäure und Alkohol bereiteten, mit Jodwasserstoffsäure und alkoholischer Jodlösung versetzten Chininlösung scheiden sich beim Erkalten grüne Kristalle von schwefelsaurem Jodchinin oder Herapathit ($4C_{20}H_{24}N_2O_2, 3H_2SO_4, 2HJ, 4J + 3H_2O$) aus.

Chinin ist das Methoxylderivat des Cinchonins²⁾. Wie sich aus den Abbauprodukten ergibt, steht die Methoxylgruppe im Chinolinkerne:



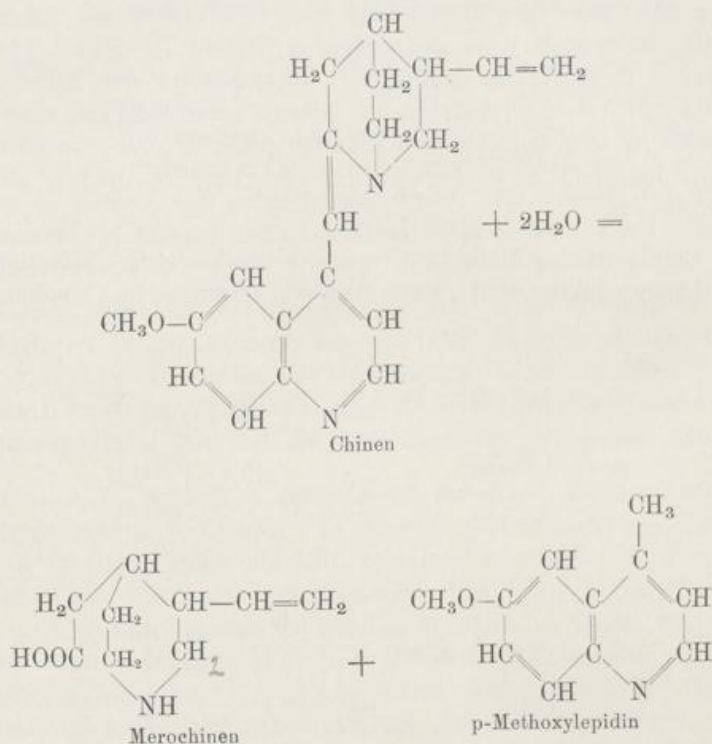
¹⁾ Die Thalleiochinreaktion ist auf den im Chininmolekül enthaltenen Rest des p-Methoxychinolins zurückzuführen. Skraup, Monatsh. f. Ch. 6 (1886) 764. Vgl. Fühner, Zur Kenntnis der Thalleiochinreaktion, Arch. d. Pharm. 244 (1906) 602. Vondrasek, Chem. Zeitg. 1908, Rep. 461.

²⁾ Hesse, A. 205 (1880) 314. Lippmann und Fleißner, Monatsh. f. Ch. 16 (1895) 34.

³⁾ Vgl. die Rabesche Cinchoninformel II, S. 71.

Anhaltendes Kochen mit Essigsäure oder Erhitzen mit Glyzerin auf 180° bewirkt die Umlagerung in Chinotoxin (Chinicin). Mit Phosphorpentachlorid entsteht Chininchlorid, das mit alkoholischem Kali in Chinen, die Anhydrobase des Chinins übergeführt wird ¹⁾.

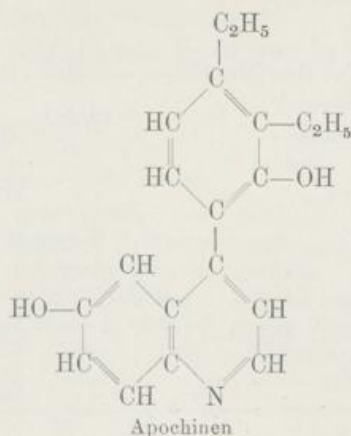
Als Spaltungsprodukte entstehen bei der Hydrolyse des Chinens Merochinen und p-Methoxylepidin:



Anhaltendes Kochen mit Bromwasserstoffsäure spaltet den Stickstoff aus der „zweiten Hälfte“ ²⁾ des Chinens in Form von Ammoniak ab und unter Aufnahme von einem Molekül Wasser entsteht das Apochinen:

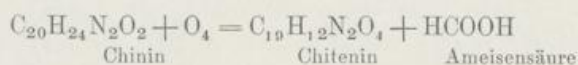
¹⁾ Comstock und Koenigs, **B. 17** (1884) 1984; **18** (1885) 1219; **B. 20** (1887) 2510, 2674. Koenigs, **B. 23** (1890) 2669; **27** (1894) 900; **29** (1896) 372.

²⁾ Als „zweite Hälfte“ wird der bicyklische, mit dem Chinolinkern verknüpfte Teil der Chinaalkaloide bezeichnet.



Durch Erhitzen mit Chlorzinkammoniak und Salmiak wird Apochinen zunächst in Amidoapochinen übergeführt. Dieses geht durch Diazotieren und Kochen mit Alkohol und Kupferpulver in Apocinchen über.

Bei vorsichtiger Oxydation des Chinins mit Kaliumpermanganat entsteht das Chitenin (vgl. die Bildung von Cinchotenin):

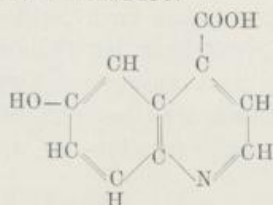


Durch Jodwasserstoffsäure wird aus Chitenin unter Abspaltung der Methylgruppe des Methoxyls Chitenol¹⁾ gebildet.

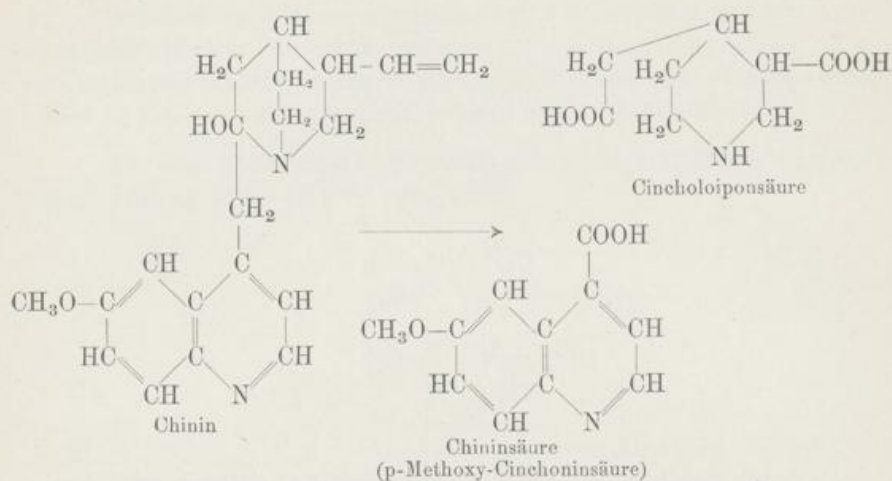
Bei der Oxydation mit Chromsäure liefert das Chinin Cincholoiponsäure und Chininsäure (außerdem auch Merochinen und Cincholoipon)²⁾:

¹⁾ v. Bucher, Monatsh. f. Ch. 14 (1893) 598.

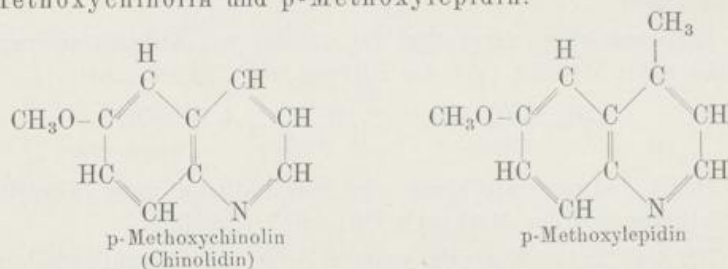
²⁾ Skraup, Monatsh. f. Ch. 2 (1881) 591; 4 (1883) 695; 10 (1889) 39, 220. Chininsäure geht beim Erhitzen mit Salzsäure auf 220—230° unter Abspaltung der Methylgruppe über in Xanthochinsäure:



die bei 310° schmilzt und unter Kohlensäureabspaltung p-Oxychinolin bildet. Permanganat oxydiert die Chininsäure, wie die Cinchoninsäure zu α-β-γ-Pyridintricarbonsäure (Carbocinchomeronsäure).



Durch schmelzendes Kali wird Chinin in ähnlicher Weise zerlegt wie Cinchonin, an Stelle von Chinolin und Lepidin entstehen jedoch p-Methoxychinolin und p-Methoxylepidin:



*Chinidin*¹⁾, $C_{20}H_{24}N_2O_2$ (Conchinin), (β -Chinin, β -Chinidin, kristallisiertes Chinoidin, Chinotin, Pitayin) ist sehr wahrscheinlich mit dem Chinin strukturidentisch und stereoisomer. Es kristallisiert aus Wasser, Alkohol oder Äther in Verbindung mit diesen Lösungsmitteln, aus Benzol scheidet es sich wasserfrei ab. Schmelzpunkt 170°. Die Lösungen des Chinidins drehen nach rechts, sie zeigen, wie diejenigen des Chinins die Grünfärbung mit Chlorwasser und Ammoniak und die blaue Fluoreszenz nach Zusatz von Oxysäuren.

Die Abbauprodukte sind dieselben wie beim Chinin. In nachstehenden Übersichten ist das Verhalten der wichtigsten China-Alkaloide zusammengestellt²⁾:

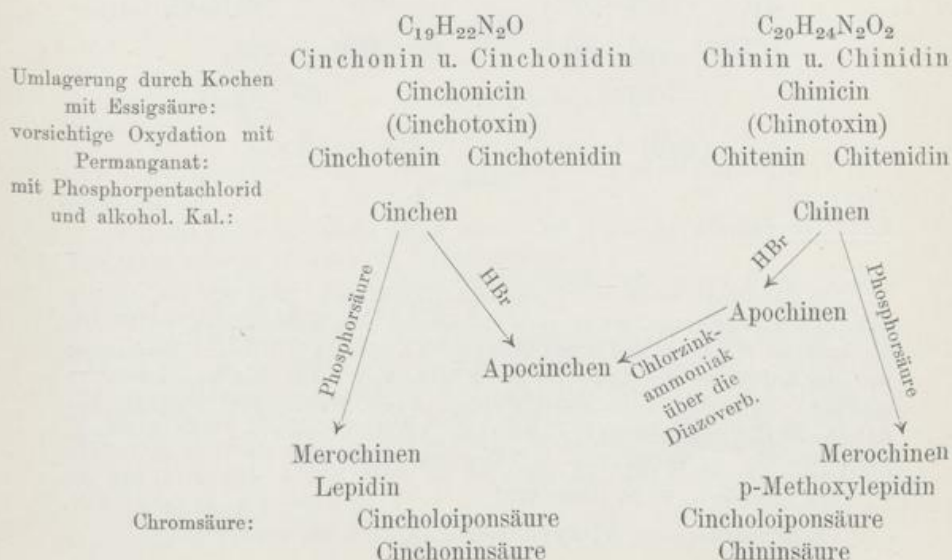
¹⁾ Henry und Delondre, Jour. d. Pharm. [2] 19, 623; 20, 157. van Hejningen, A. 72 (1849) 302. Pasteur, Compt. rend. 36 (1853) 26. Hesse, A. 146 (1868) 357; 166 (1873) 232; 174 (1874) 337.

²⁾ Kerner, Arch. d. Pharm. 216 (1880) 272.

Drehen die Polarisationssebene nach links
Die Tartrate sind im Wasser schwer löslich

Die Lösungen in Sauerstoffsäuren fluorescieren blau. Die Lösungen der Salze geben mit Chlorwasser und Ammoniak eine Grünfärbung. Die freien Basen bilden kristallisierte, leicht verwitternde Hydrate.	Chinin $C_{20}H_{24}N_2O_2$ In Äther leicht löslich. Die meisten Salze sind weit schwerer löslich als die entsprechenden der übrigen Chinabasen. Bildet einen in Alkohol schwer löslichen Herapathit.	Cinchonidin $C_{19}H_{22}N_2O$ In Äther sehr schwer löslich. Bildet als Hydrochlorid derbe, große wasserhelle Kristalle. Das Sulfat scheidet sich in verschiedenen Formen mit verschiedenem Wassergehalt ab.	Die sauren Lösungen fluorescieren nicht und geben mit Chlorwasser und Ammoniak keine Grünfärbung. Die freien Basen kristallisieren wasserfrei.
	Chinidin (Conchinin) $C_{20}H_{24}N_2O_2$ In Äther schwer löslich. Bildet ein in Wasser und in Alkohol sehr schwer lösliches Hydrojodid.	Cinchonin $C_{19}H_{22}N_2O$ In Äther am schw. löslich. Wird aus mäßig verdünnten Lösungen durch Jodkalium nicht gefällt. Das Hydrojodid ist in Alkohol leicht löslich.	

Drehen die Polarisationssebene nach rechts
Die Tartrate sind in Wasser relativ leicht löslich.

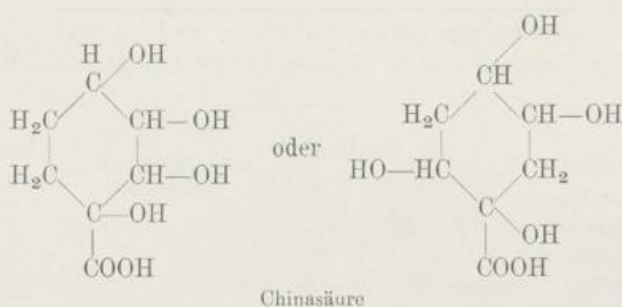


Chinasäure¹⁾, $C_7H_{12}O_6 + H_2O$, kristallisiert in Prismen, welche bei 162° schmelzen und in Wasser leicht, weniger leicht in Alkohol löslich sind. In Äther lösen sie sich fast gar nicht. Die wäßrige Lösung schmeckt sauer und ist linksdrehend.

Beim Erhitzen auf 220° entsteht das bei 198° schmelzende Chinid, ein Lakton der Formel $C_7H_{10}O_5$, das beim Erhitzen mit Barytwasser inaktive Chinasäure liefert²⁾. Durch trockene Destillation zerfällt Chinasäure in Phenol, Benzoësäure, Salizylaldehyd und Hydrochinon. Letzteres entsteht auch beim Kochen mit Wasser und Bleisuperoxyd. Wird Chinasäure mit Braunstein und Schwefelsäure destilliert, so entsteht Chinon³⁾.

Durch Brom und Wasser, durch Schmelzen mit Kali, durch Behandlung mit Bromwasserstoffsäure, sowie durch Gärung des Calciumsalzes an der Luft mit Spaltpilzen wird aus Chinasäure Protocatechusäure gebildet.

Die Chinasäure ist als Tetraoxycyclohexancarbonsäure aufzufassen, deren Konstitution einer der beiden nachstehenden Formeln entspricht:



¹⁾ Chinasäure wurde von Hofmann (Crell's Ann. II (1790) 314, in den Chinarinden aufgefunden, sie ist auch enthalten in den Kaffeebohnen, im Heidelbeerkraut, im Wiesenheu und in den Blättern der Zuckerrübe. Mit der Untersuchung und der Aufklärung der Konstitution der Chinasäure haben sich namentlich beschäftigt Vauquelin, Liebig und Wöhler, Baup, Hesse, Fittig und Hildebrand, Erwig und Koenigs, Eykmann. Vgl. Echtermeier, Arch. d. Pharm. 244 (1906) 37. Knöpfer, Arch. d. Pharm. 245 (1907) 77.

²⁾ Eykmann, B. 24 (1891) 1297.

³⁾ Woskresensky, A. 27 (1838) 268.

Semen Strychni.

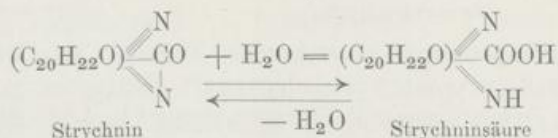
Strychnos nux vomica L. — Loganiaceae — Strychneae.

Bestandteile: Strychnin, Brucin¹⁾, fettes Öl²⁾, Kaffeegeerbsäure (s. S. 26).

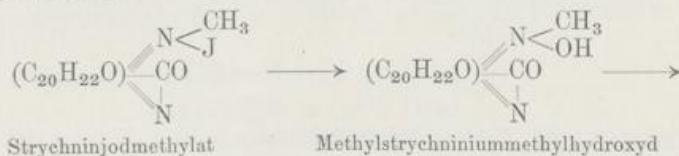
— *Strychnin*³⁾, C₂₁H₂₂N₂O₂, kristallisiert aus Alkohol in Prismen vom Schmelzpunkt 265°. Es ist schwer löslich in Wasser und den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln. Die wäßrige Lösung ist linksdrehend. Trotzdem es zwei Atome Stickstoff enthält, bildet es Salze mit nur einem Molekül Säure.

Durch Erhitzen mit Wasser in zugeschmolzenen Röhren auf 160—180° wird Strychnin in Isostrychnin umgewandelt⁴⁾. Isostrychnin kristallisiert aus Benzol in kleinen glänzenden Nadeln vom Schmelzpunkt 214—215°; in seiner physiologischen Wirkung unterscheidet es sich wesentlich vom Strychnin.

Beim Erhitzen mit alkoholischem Natron addiert Strychnin ein Molekül Wasser und geht in Strychninsäure (Strychnol) über. Kochen mit Säuren bildet wieder Strychnin zurück:



Mit Methyljodid entsteht Strychninjodmethylat, aus diesem durch feuchtes Silberoxyd Methylstrychnin (Strychninsäuremethylbetain):

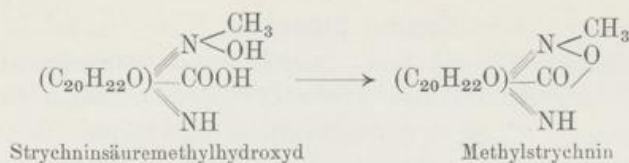


¹⁾ Als „Igasurin“ wurde früher ein Gemisch der beiden Alkaloide bezeichnet. Die Igasursäure ist identisch mit Kaffeegeerbsäure.

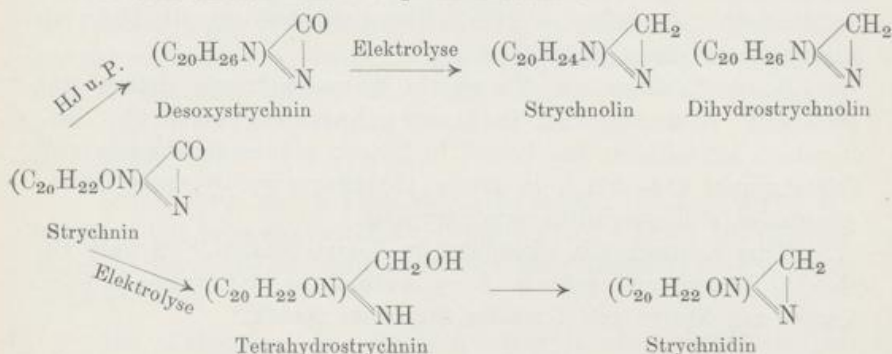
²⁾ Schroeder, Arch. d. Pharm. **243** (1905) 628. Benedikt-Ulzer, Analyse d. Fette und Wachsarten, Berlin 1908, S. 820.

³⁾ Pelletier und Caventou, Ann. chim. phys. (2) **8** (1818) 323, **10** (1819) 142, **12** 113, **26** 44, sie nannten das Alkaloid zuerst „Vauqueline“. Osann und Buchner schlugen die Benennung „Strychnin“ vor. Regnault, A. **26** (1838) 17; A. **29** (1839) 59. Goldschmidt, B. **15** (1882) 1877. Stoeck, B. **20** (1887) 1108. Tafel, B. **23** (1890) 2738; B. **26** (1893) 333; B. **36** (1901) 3291; A. **264** (1891) 33; A. **268** (1892) 229; A. **254** (1891) 37, **258** (1891) 231, **301** (1898) 285. Moufang und Tafel, A. **304** (1899) 25.

⁴⁾ Bacovescu und Pietet, B. **38** (1905) 2787.



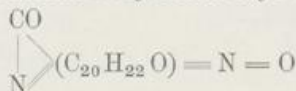
Die Reduktion liefert folgende Produkte:



Durch Salpetersäure entstehen aus Strychnin verschiedene Nitroderivate wie Dinitrostrychninhydrat¹⁾, Dinitrostrychol.

Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in Acetonlösung²⁾ wird Strychninonsäure, $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{N}_2$, und Dihydrostrychninonsäure, $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2$, gebildet.

Bei der Behandlung mit Wasserstoffsuperoxyd entsteht unter andern Oxydationsprodukten Strychninoxid³⁾ von der Formel:



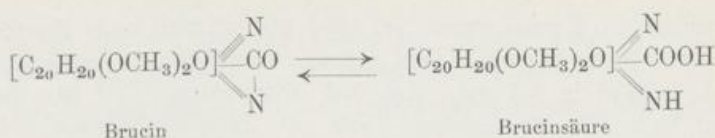
— *Brucin*, $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ ⁴⁾, kristallisiert aus heißem Wasser mit 4, aus Alkohol mit 2 Molekülen Kristallwasser. Der Schmelzpunkt des wasserfreien Alkaloides liegt bei 178°. Brucin enthält zwei Methoxylgruppen und ist möglicherweise Dimethoxystrychnin. Es liefert ähnliche Derivate wie Strychnin:

¹⁾ Das Nitrat des Dinitrostrychninhydrates stimmt mit dem „Kakostrychnin“ von Claus und Glassner (B. 14 (1881) 774) überein.

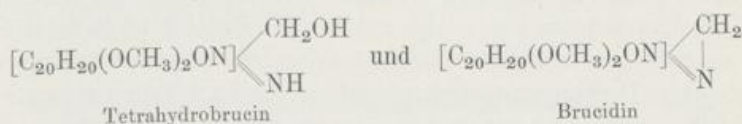
²⁾ Leuchs, B. 41 (1908) 1711.

³⁾ Pictet und Mattison, B. 38 (1905) 2782.

⁴⁾ Pelletier und Caventou, Ann. chim. phys. 10 142, 12 113, 218, 20 54, 26 44. Liebig, A. 26 (1838) 20. Regnault, A. 26 (1838) 41. Dollfus, A. 65 (1848) 220. Strecker, A. 91 (1854) 87. Shenstone, Journ. chem. Soc. 39 (1881) 456. Moufang und Tafel, A. 304 (1899) 25.



Durch elektrolytische Reduktion entstehen:



durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in Acetonlösung¹⁾ Brucinonsäure, $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{N}_2$, und Dihydrobrucinonsäure, $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{N}_2$.

Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd führt zu dem gut kristallisierenden Brucinoxyd, $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5 + 4\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ ²⁾.

Opium.

Papaver somniferum L. — Papaveraceae — Papaveroideae — Papavereae.

Bestandteile³⁾: Morphin, Pseudomorphin, Codein, Thebain, Papaverin, Laudanosin, Laudanin, Laudanidin, Narcotin, Hydrocotarnin, Gnoskopin, Oxynarcotin, Narcein und in geringer Menge andere noch wenig untersuchte Alkaloide⁴⁾. Ferner Meconin, Meconsäure, Milchsäure.

— *Morphin*, $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{H}_2\text{O}$ ⁵⁾, kristallisiert aus Alkohol in seiden-glänzenden Nadeln oder in farblosen, glänzenden rhombischen Prismen.

¹⁾ Leuchs, B. 41 (1908) 1711.

²⁾ Pietet und Jenny, B. 40 (1907) 1172.

³⁾ Hesse, A. 140 (1866) 148, 153 (1870) 47; Suppl. VIII (1872) 261. Kauder, Arch. d. Pharm. 228 (1890) 419. Pruys, Pharm. Ztg. 41 (1896) 647. T. und H. Smith, Pharm. Journ. und Trans. 8 (1867) 415, 52 (1893) 793, vgl. Flückiger, Pharmakognosie des Pflanzenreiches. 3. Auflage, S. 176.

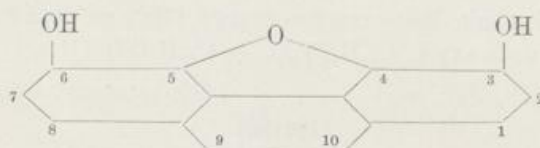
⁴⁾ Außer den genannten, eingehender studierten Alkaloiden sind noch aufgefunden worden:

Codamin, $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$,	Tritopin ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3$) ₂ O
Meconidin, $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$,	Lanthopin, $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4$,
Protopin, $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5$,	Cryptopin, $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5$,
Papaveramin, $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$,	Xanthalin, $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_9$.

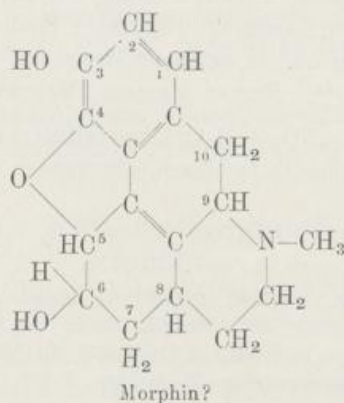
⁵⁾ Derosne, Ann. chim. 45 (1803) 257. Sertürner und Séguin, ibid 92 (1805) 225. Sertürner, Trommsdorff Journ. d. Pharm. 13 (1805) 1, 234; 14 (1806) 1, 47; 20 (1811) 99. Sertürner, Gilberts Ann. 55 (1817) 61. Robiquet, Ann. chim. phys. 5 (1817) 275. Duflos und Pelletier, Ann. chim. phys. 50 (1832)

Es verliert das Kristallwasser bei 128° und schmilzt unter Zersetzung bei ca. 230°. In Wasser, Äther, Benzol und Chloroform ist es schwer löslich, leichter in Alkohol. Kali und Natronlauge, Kalk und Barytwasser lösen Morphin ziemlich leicht; die Lösungen färben sich an der Luft allmählich braun, indem das Morphin zu Pseudomorphin (Oxydimorphin, $(C_{17}H_{18}NO_3)_2 + 3H_2O$) oxydiert wird. In Ammoniak und Alkalikarbonaten löst es sich nur wenig. Morphin ist linksdrehend; das an Salzsäure und Schwefelsäure gebundene Alkaloid besitzt fast das doppelte Drehungsvermögen gegenüber dem an Alkalien gebundenen.

Morphin (wie auch Codein und Thebain) ist ein Abkömmling des 3-6-Dioxyphenanthrylenoxydes:



seine Struktur entspricht möglicherweise der Formel

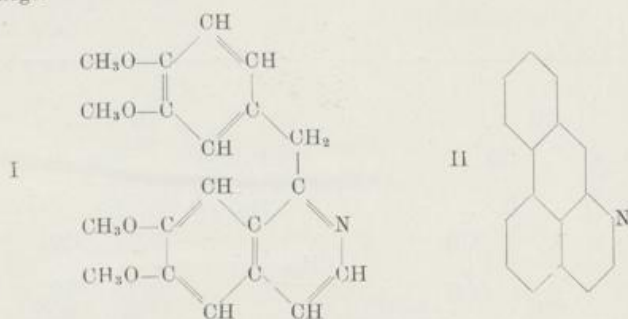


243; 63 (1836) 185. Liebig, A. 21 (1836) 1. Laurent, Ann. chim. phys. [3] 19 (1847) 361. Literatur-Zusammenstellung siehe J. Schmidt, Über die Erforschung der Konstitution und die Versuche zur Synthese wichtiger Pflanzenalkaloide, Die Alkaloidchemie in den Jahren 1900—1904, 1904—1907; vgl. ferner: Konstitution von Morphin, Codein, Thebain und deren Abkömmlingen, Pharm. Centralhalle 1907, 533. Schmidt, Jahrbuch der organischen Chemie I (1908) 334 ff. Mit der Erforschung der Konstitution des Morphins, Codeins, Thebains haben sich namentlich Knorr, Pschorr, Vongerichten, Freund beschäftigt.

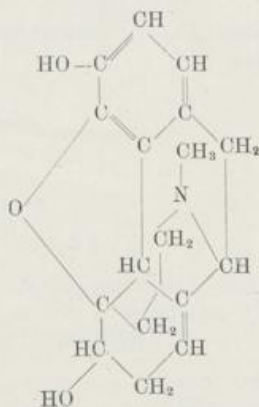
in welcher die Stellung des Komplexes $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_3$ am Phenanthrenkern noch nicht mit Sicherheit bestimmt ist¹⁾.

Bei der Destillation mit Zinkstaub entsteht neben einem Gemenge zweier Basen²⁾ Phenanthren. Durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure auf $140-150^\circ$ verliert Morphin ein Molekül Wasser und geht in Apomorphin³⁾ über:

¹⁾ Die experimentell ermittelte Konstitution des Papaverins (I) würde dafür sprechen, daß auch dem Morphin (sowie dem Codein und Thebain) das Skelett II zugrunde liegt:

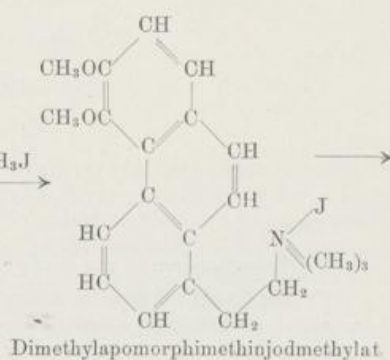
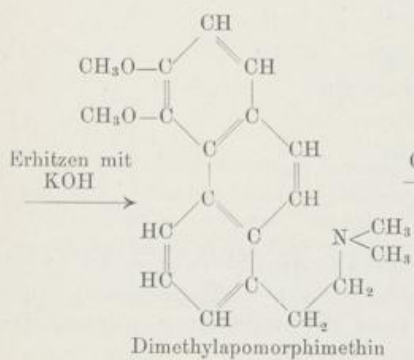
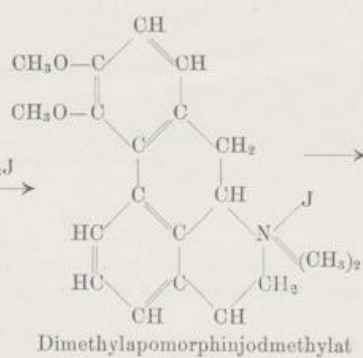
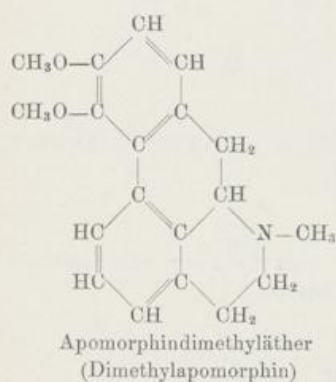
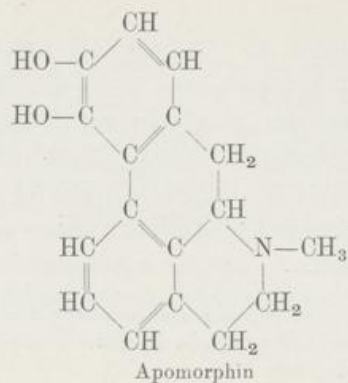
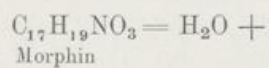


Der oben angeführten „Pyridinformel“ von Pschorr wird nachstehende „Brückenringformel“ nach Knorr gegenüber gestellt:

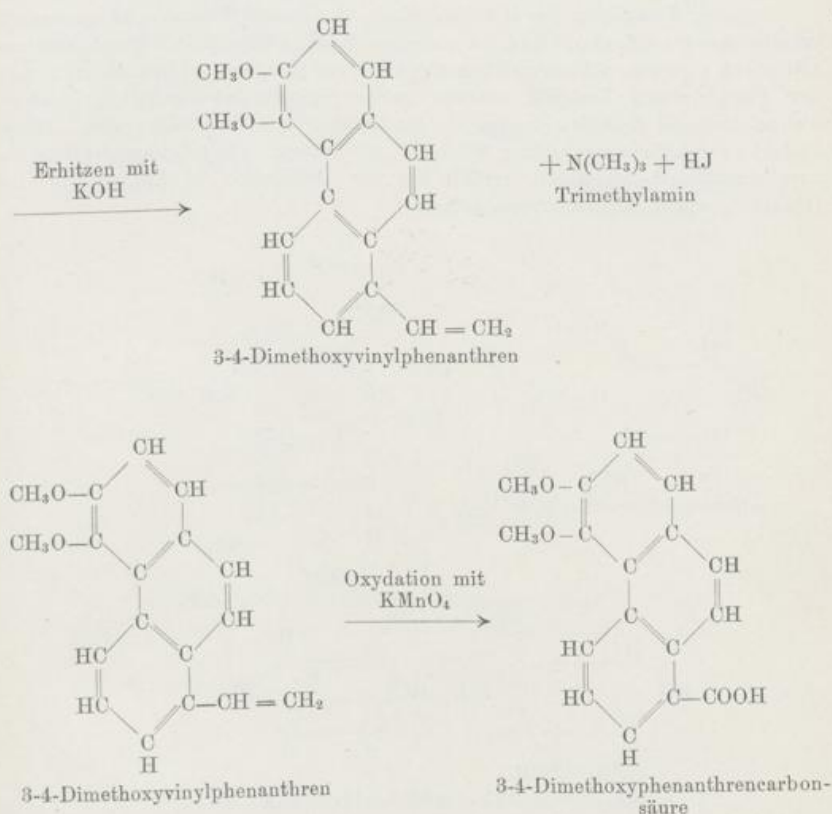


²⁾ Dieses Gemisch ist von Vongerichten als Morphinin bezeichnet worden.

³⁾ Der Dimethyläther des Apomorphins läßt sich durch erschöpfende Methylierung und nachfolgende Oxydation zu einem Phenanthrenderivat abbauen. Die Reaktionen lassen sich folgendermaßen formulieren:



Durch Methylieren geht Morphin in Methyldmorphin (Codein) über, das mit Jodmethyl Methyldmorphinjodmethylat bildet. Aus diesem entsteht durch Kochen mit Natronlauge Methyldmorphimethin¹⁾, das beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid zerlegt



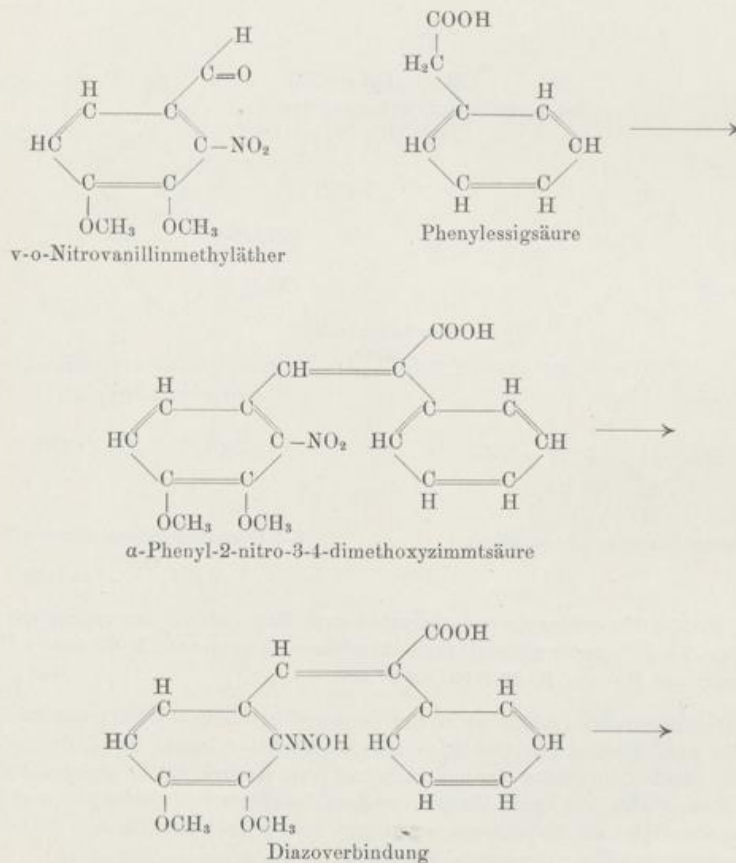
Die 3-4-Dimethoxyphenanthrenecarbonsäure läßt sich in das synthetisch zugängliche 3-4-8-Trimethoxyphenanthren überführen. (Pschorr, **B. 40** (1907) 1984. Pschorr und Büsch, **B. 40** (1907) 2001.

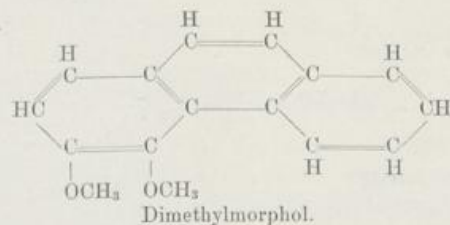
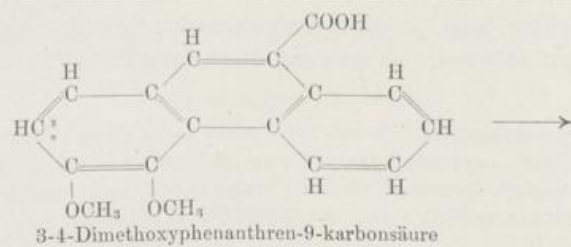
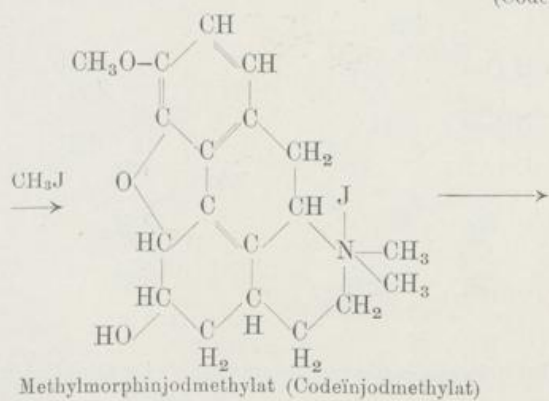
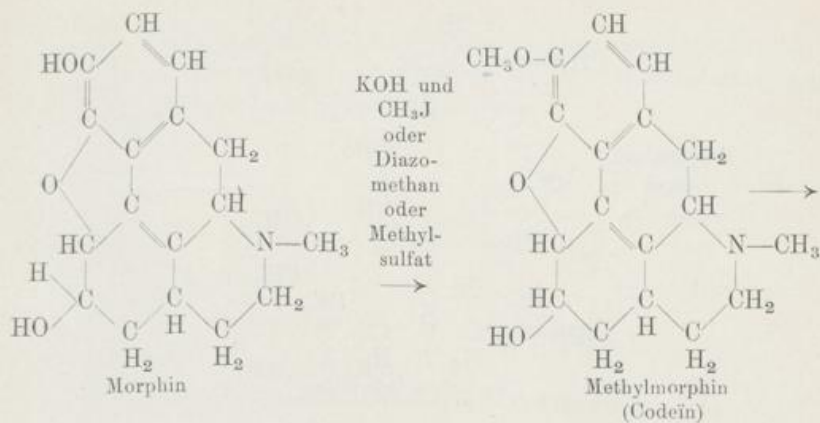
¹⁾ Methyldmorphimethin ist in vier Isomeren bekannt: α -Methyldmorphimethin entsteht durch Kochen von Codeinjodmethylat mit Natronlauge. Die β -Verbindung entsteht durch Umlagerung der α -Verbindung beim Kochen mit Essigsäureanhydrid oder Wasser oder 50%igem Alkohol. γ -Methyldmorphimethin bildet sich aus Iso-codeinjodmethylat mit Natronlauge und lagert sich in ähnlicher Weise in die δ -Verbindung um, wie die α - in die β -Verbindung.

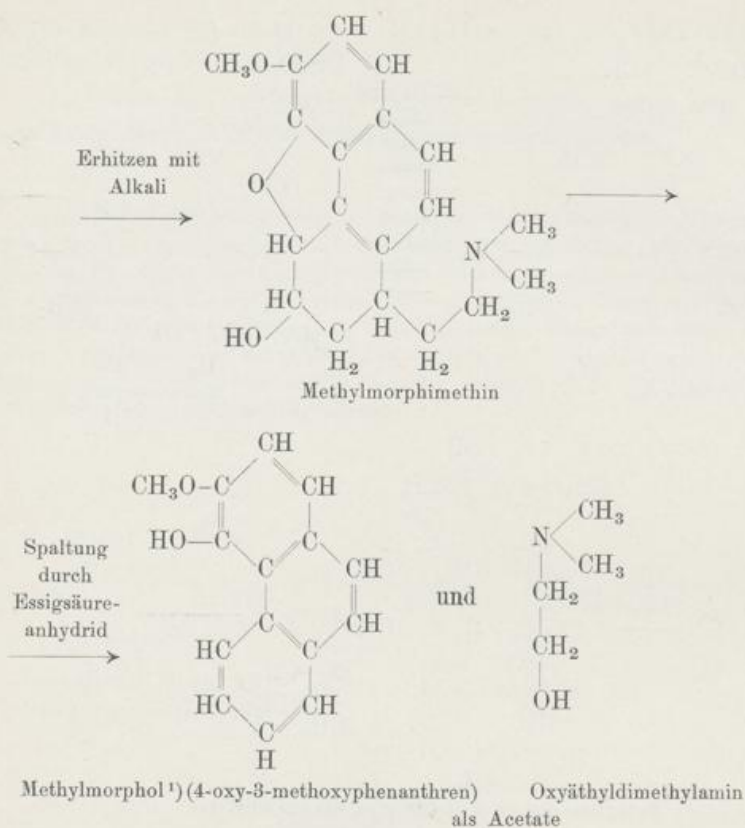
werden kann in die Acetate von Methymorphol¹⁾ und Oxäthyl-
dimethylamin.

An Hand der vorläufigen Formel des Morphins lassen sich diese
Reaktionen durch folgende Formenbilder veranschaulichen:

¹⁾ Der Methyläther des Methymorphols, das Dimethylmorphol ist synthetisch
erhalten worden (Pschorr und Sumuleanu **B. 33** (1900) 1811). Durch Kondensation
von vicinalem o-Nitrovanillinmethyläther und phenyllessigsaurem Natrium nach
der Perkinschen Reaktion entsteht α-Phenyl-2-nitro-3-4-dimethoxyzimmtsäure,
welche über die Aminoverbindung in das Diazoderivat übergeführt wird. Dieses
verliert in schwefelsaurer Lösung Stickstoff und Wasser. Die gebildete 3-4-Dimethoxyphenanthren-9-carbonsäure zerfällt bei der Destillation in Kohlensäure und
Dimethylmorphol (Dimethoxyphenanthren):

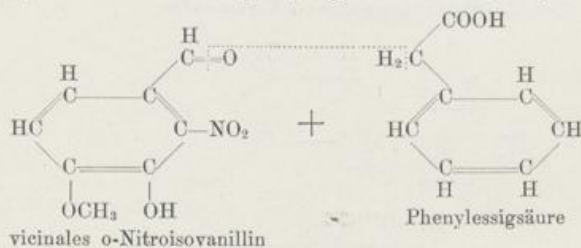




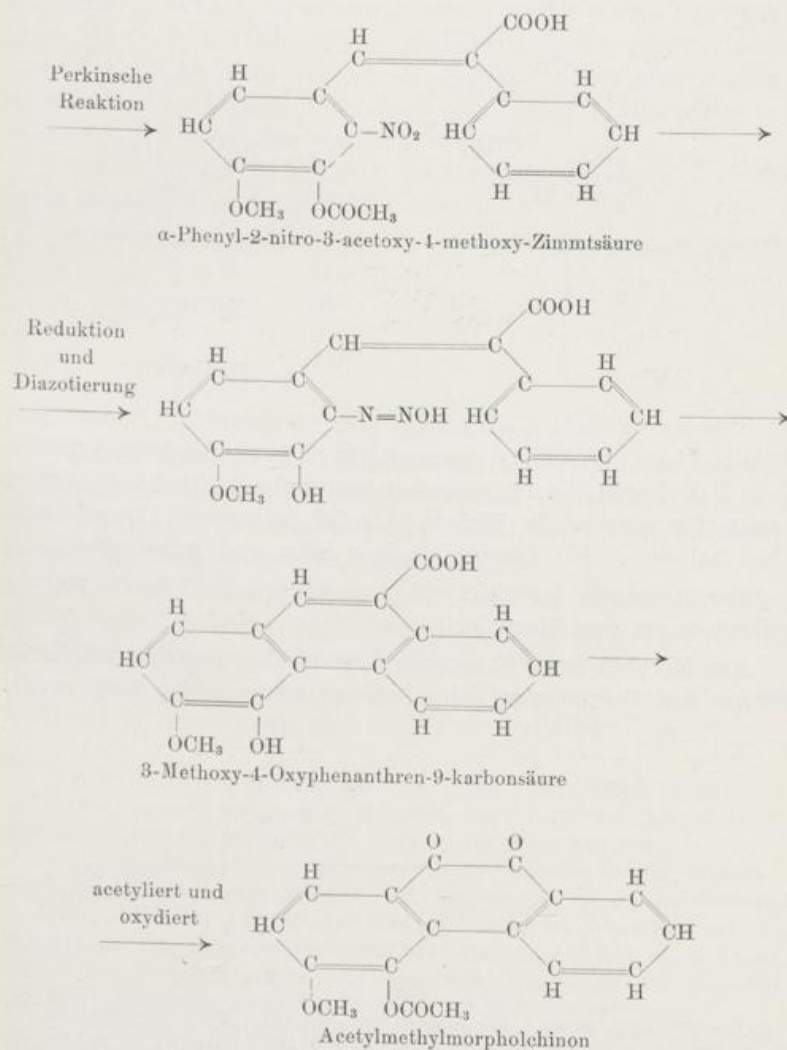


Als tertiäre Base ist Methymorphimethin befähigt ein Molekül Jodmethyl zu addieren, es entsteht Methymorphimethinjodmethyolat

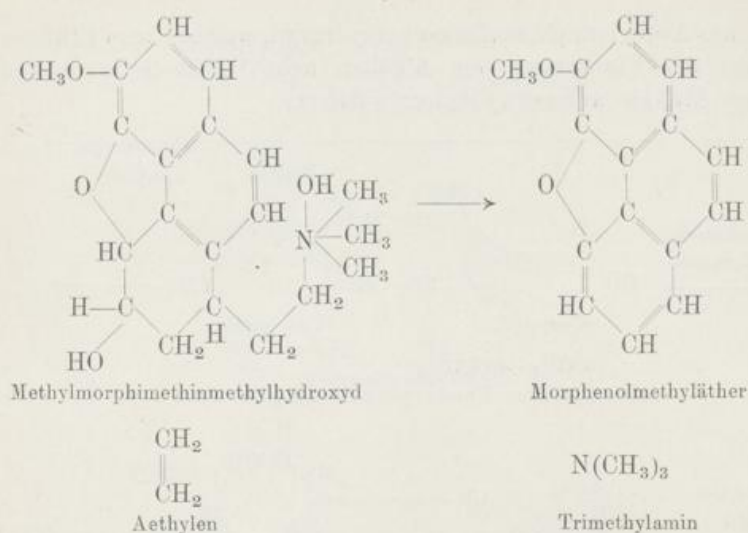
¹⁾ Acetylmethymorphol läßt sich mit Chromsäure in Eisessiglösung zu Acetylmethymorpholchinon oxydieren. Dieses Chinon (3-Methoxy-4-acetoxy-phenanthrenchinon) ist synthetisch dargestellt worden (Pschorr und Vogtherr, B. 35 (1902) 4412). Die Synthese verläuft analog derjenigen des Dimethymorphols:



und daraus Methilmorphinmethinmethylhydroxyd, welches beim Erhitzen oder bei der Einwirkung von Alkalien neben Trimethylamin und Aethylen Morphenolmethyläther¹⁾ liefert:



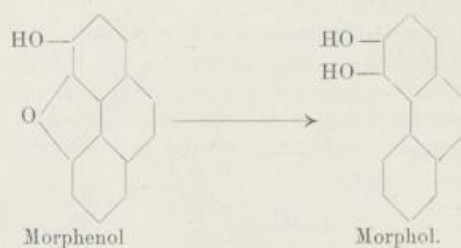
¹⁾ Morphenolmethyläther gibt mit Brom Brommorphenolmethyläther, der durch Jodwasserstoffsäure, indem Brom durch Wasserstoff ersetzt und die Methoxylgruppe verseift wird, in Morphenol übergeht. Durch Einwirkung reduzierender Mittel entsteht aus Morphenol Morphol:



*Pseudomorphin*¹⁾, $C_{34}H_{36}N_2O_6$, (Dehydromorphin, Oxydimorphin) kristallisiert aus verdünntem Ammoniak in Krusten oder losen Kristallen, welche 3 Moleküle Wasser enthalten und beim Erhitzen sich, ohne zu schmelzen, zersetzen. In Wasser, Alkohol, Äther und Chloroform ist es fast unlöslich. Die Lösungen seiner Salze sind linksdrehend.

Pseudomorphin ist nicht giftig, in einigen Reaktionen zeigt es Ähnlichkeit mit dem Morphin.

Aus Morphin kann Pseudomorphin durch Oxydation alkalischer Lösungen mit Permanganat oder Ferricyankalium dargestellt werden.

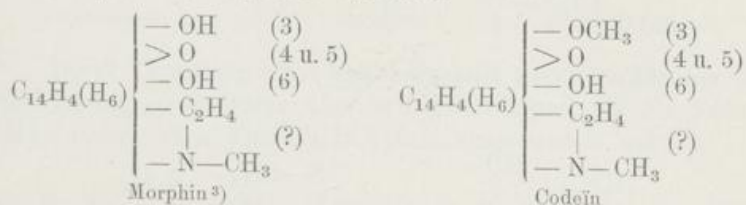


¹⁾ Pelletier, A. 16 (1835) 49. Hesse, A. 141 (1867) 87; Suppl. 8 (1871) 267; A. 176 (1875) 195; A. 222 (1884) 234; A. 234 (1886) 254. Schützenberger, Chem. Centralbl. 1865, 1088. Polstorff, B. 13 (1880) 86. Broockmann und Polstorff, B. 13 (1880) 91. Donath, Journ. f. prakt. Chemie [2] 33 (1886) 559. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß das Pseudomorphin im Opium nicht präexistiert, sondern sich erst bei der Darstellung des Morphins bildet.

Dabei verlieren zwei Moleküle Morphin je ein Wasserstoffatom und vereinigen sich zu Pseudomorphin.

— *Codeïn*, $C_{18}H_{21}NO_3$ ¹⁾, kristallisiert aus wasserfreiem Äther oder aus Benzol in kleinen, glänzenden, wasserfreien Kristallen vom Schmelzpunkt 155°. Aus Wasser kristallisiert es in oft sehr großen, farblosen rhombischen Oktaëdern mit einem Molekül Kristallwasser. Es ist leicht löslich in Alkohol, Chloroform und Äther, in Alkalien ist es fast unlöslich. Die Lösungen sind linksdrehend.

Codeïn ist der Methyläther des Morphins und kann aus Morphin durch Methylierung dargestellt werden²⁾:



Durch Erhitzen mit Salzsäure auf 150° wird aus dem Codeïn eine Methylgruppe und ein Molekül Wasser abgespalten und es entsteht Apomorphin. Als Zwischenprodukt bildet sich ein amorphes, chloriertes Produkt, das Chlorocodid⁴⁾.

Mit Methyljodid verbindet sich Codeïn zu Codeïnmethyljodid (Methylmorphinjodmethylat), das mit Natronlauge Methylmorphin (Methocodeïn) (vgl. S. 98) liefert.

Durch Permanganat in Acetonlösung oder durch Chromsäuremischung in der Wärme wird Codeïn zu Codeïnon⁵⁾ oxydiert:

¹⁾ Robiquet, A. 5 (1832) 106. Gerhardt, Rev. scient. 10, 204.

²⁾ Grimaux, Compt. rend. 92 (1881) 1140, 1228; 93 (1881) 67, 217, 591. Ann. chim. phys. [5] 26 (1882) 274. Hesse, A. 222 (1884) 210.

Die technische Darstellung des Codeïns geschieht durch Erhitzen einer alkoholischen Lösung von Morphin mit Kaliumhydrat und Kaliummethylsulfat. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wird, nach Zusatz von Wasser, das unveränderte Morphin mit Ammoniak ausgefällt und der Lösung das Codeïn durch Benzol entzogen. Zur Methylierung wird auch Diazomethan bzw. Nitrosomethylurethan, das mit Alkali Diazomethan liefert, sowie Dimethylsulfat verwendet.

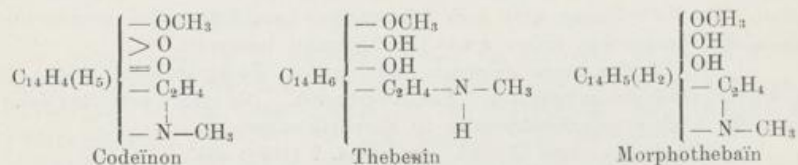
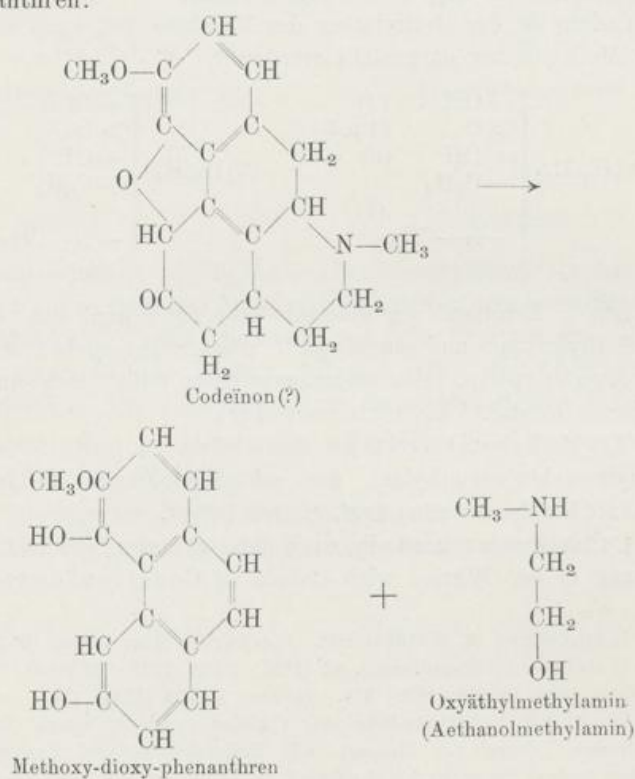
³⁾ Die in Klammern gesetzten additionellen Wasserstoffatome lassen die Hydrierungsstufe der betreffenden Alkaloide erkennen. Die eingeklammerten Zahlen geben die Stellung der Substituenten im Phenanthrenkern an.

⁴⁾ Matthiessen und Wright, A. Suppl. 7 (1876) 364.

⁵⁾ Durch kurzes Kochen mit verdünnter Salzsäure liefert das Codeïnon Thebenin, beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure Morphothebaïn:



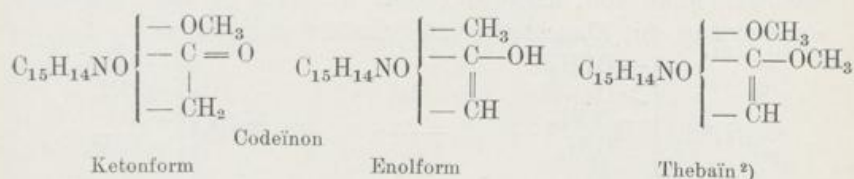
Durch Reduktion wird Codeinon wieder in Codein zurückverwandelt; durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid wird es gespalten in die Acetylverbindungen von Oxyäthylmethylamin und Methoxydioxyphenanthren:



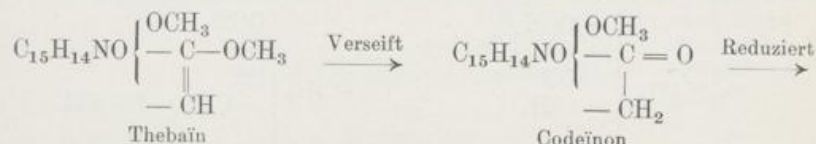
Dem Morphothebain kommt wahrscheinlich eine Konstitution zu, welche derjenigen des Apomorphins ähnlich ist. (Pschorr und Halle, B. 40 (1907) 2004).

Thebain, $C_{19}H_{21}NO_3$ ¹⁾ (Paramorphin), kristallisiert aus Alkohol in dünnen silberglänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 193°. In Wasser und Alkalien ist es unlöslich, leicht löslich in Alkohol und in Äther.

Thebain wird aufgefaßt als Methyläther der Enolform des Codeinons:

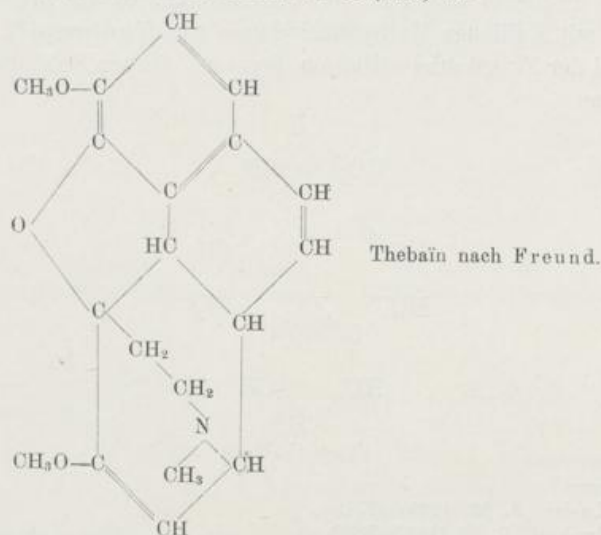


Durch Verseifung³⁾ mit kochenden oder kalten verdünnten Säuren geht Thebain in Codeinon über und da Codeinon bei der Reduktion Codein liefert, kann Thebain in Codein umgewandelt werden:



¹⁾ Pelletier und Thibouméry, A. 16 (1835) 38.

²⁾



³⁾ Knorr und Hörlein, B. 39 (1906) 1409.

$$\begin{array}{ccc} \text{C}_{14}\text{H}_4(\text{H}_4) & \longrightarrow & \text{C}_{14}\text{H}_4(\text{H}_5) \\ \left\{ \begin{array}{l} -\text{OCH}_3 \\ \text{>O} \\ -\text{OCH}_3 \\ -\text{C}_2\text{H}_4 \\ | \\ -\text{N}-\text{CH}_3 \end{array} \right. & & \left\{ \begin{array}{l} -\text{OCH}_3 \\ -\text{OH} \\ =\text{O} \\ -\text{C}_2\text{H}_4 \\ | \\ -\text{N}-\text{CH}_3 \end{array} \right. \\ \text{Thebain} & & \text{Thebainon} \end{array}$$

$$C_{14}H_5(H_2) \left\{ \begin{array}{l} -OCH_3 \\ -OH \\ -OH \\ -C_2H_4 \\ | \\ -N-CH_3 \end{array} \right.$$

Morphothebain

$$C_{14}H_6 \left\{ \begin{array}{l} OCH_3 \\ OH \\ OH \\ -C_2H_4-N-CH_3 \\ | \\ H \end{array} \right.$$

Thebenin

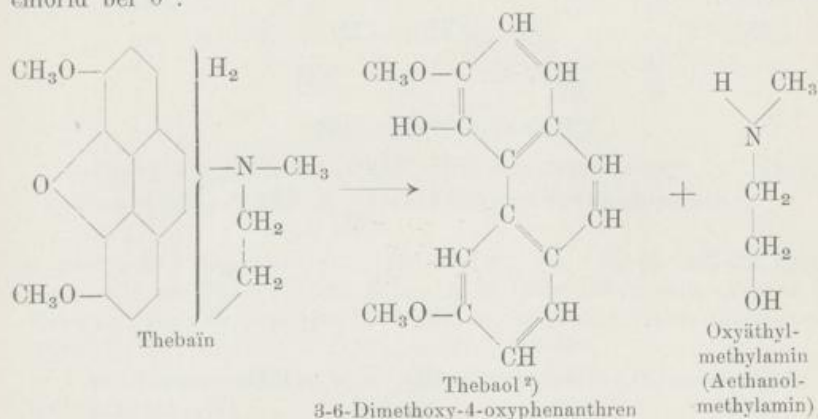
C1=CC=C2C(=C1)C=CC(=C2)C

Pyren $C_{16}H_{10}$

^{*)} Bamberger und Philip, A. 240 (1887) 147. Goldschmiedt, A. 351 (1907) 218.

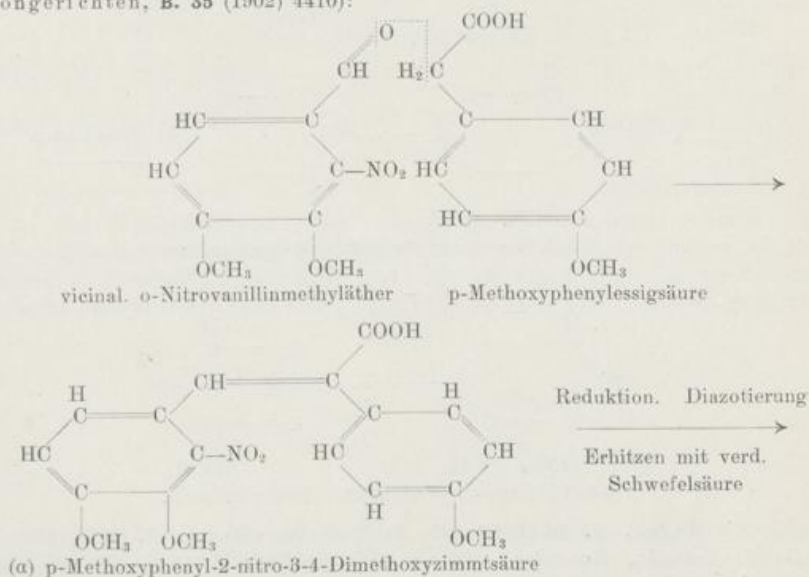
wird auch gebildet bei der Reduktion des Thebenols mit Jodwasserstoff und Phosphor und neben Thebenidin bei der Zinkstaubdestillation des Thebenins.

Durch Essigsäureanhydrid wird Thebain gespalten in Oxyäthylmethylamin und Thebaol, dieselbe Spaltung¹⁾ erfolgt durch Benzoylchlorid bei 0°:



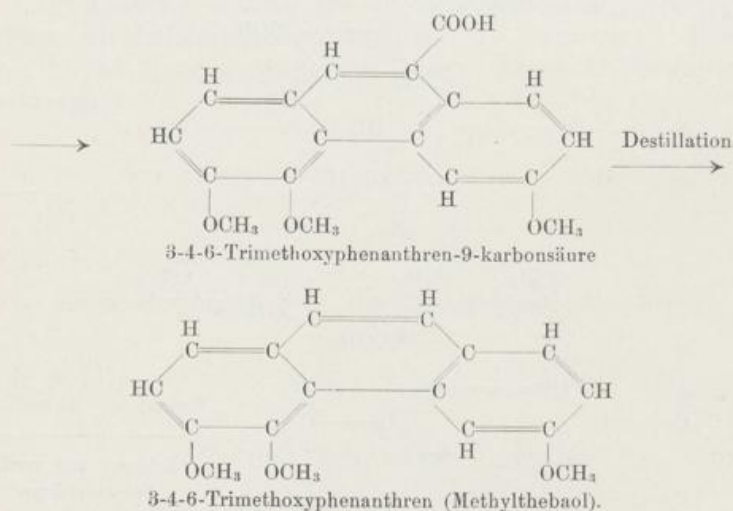
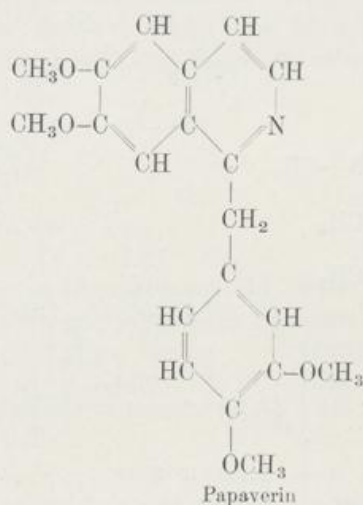
¹⁾ Pschorr und Haas, B. 39 (1906) 16.

²⁾ Der Methyläther des Thebaols ist nach folgenden Reaktionen synthetisch dargestellt worden (Pschorr, Seydel und Stöhrer, B. 35 (1902) 4400. Vongerichten, B. 35 (1902) 4410):



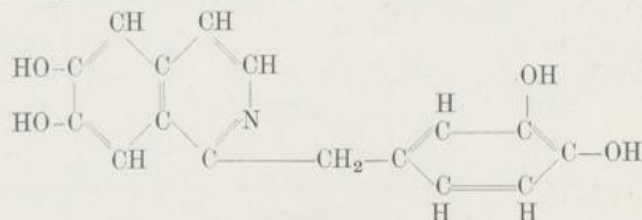
Papaverin, $C_{20}H_{21}NO_4$ ¹⁾, kristallisiert in geschmacklosen Prismen vom Schmelzpunkt 147°. Es ist optisch inaktiv, leicht löslich in heißem Alkohol, Chloroform und Aceton, schwer löslich in Wasser, in kaltem Alkohol, Äther und Benzol.

Papaverin besitzt die Struktur eines Tetramethoxybenzyliso-chinolins:



¹⁾ Merek, A. 66 (1848) 125; 73 (1850) 50. Hesse, A. 153 (1870) 75. Goldschmiedt, Monatsh. f. Chemie 4 (1883) 704; 6 (1885) 372, 667, 954;

Durch Jodwasserstoffsäure werden aus dem Papaverin 4 Moleküle Jodmethyl abgespalten und es entsteht Papaverolin:

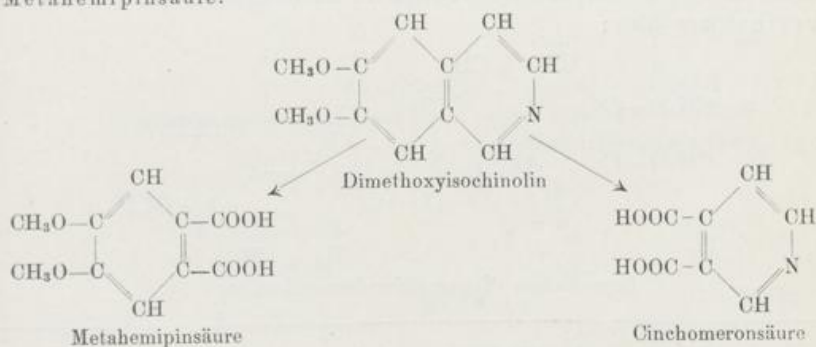


Papaverolin

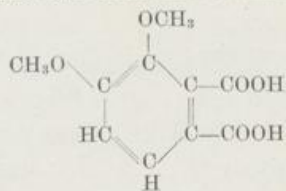
Durch schmelzendes Alkali wird Papaverin zerlegt in Dimethoxyisochinolin¹⁾ und in Dimethylhomobrenzcatechin²⁾:

7 (1886) 485; 8 (1887) 510; 9, 42, 327, 349, 679, 762, 778; 10, 156, 673, 692; 13 (1892) 697; 17 (1896) 491. Koenigs, B. 32 (1899) 3601, 3612. Pictet und Kramers, Arch. Sc. phys. nat. Genève [4] 15 (1903) 121. Hesse, Journ. prakt. Chemie [2] 68 (1903) 190. Decker, A. 362 (1908) 305.

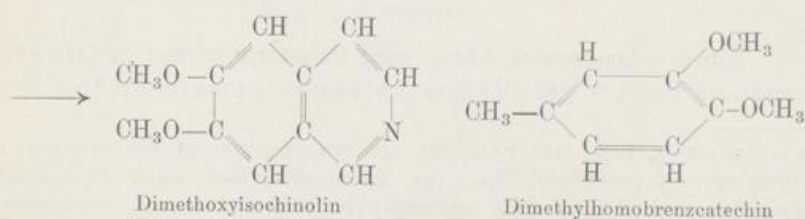
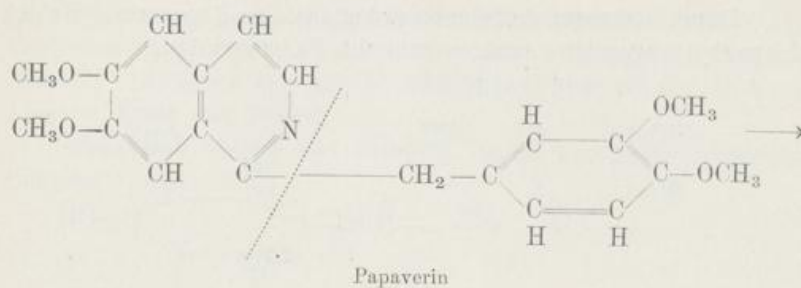
¹⁾ Dimethoxyisochinolin liefert bei der Oxydation Cinchomeronsäure und Metahemipinsäure:



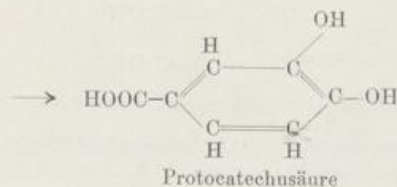
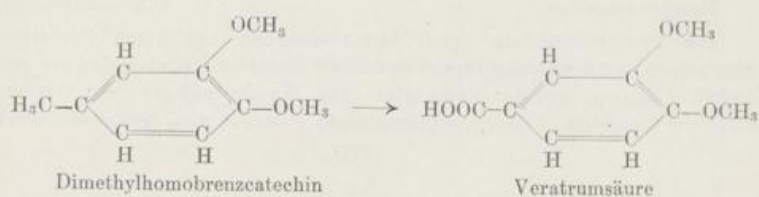
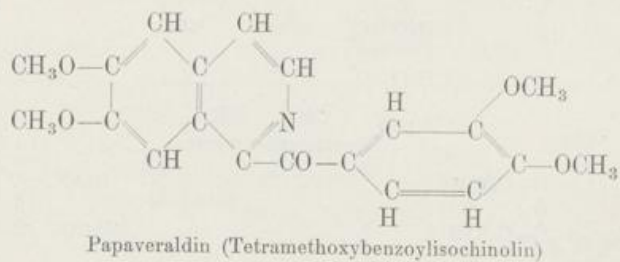
Die Metahemipinsäure liefert beim Schmelzen mit Alkali Brenzcatechin (Orthostellung der Methoxylgruppen) und bildet leicht eine Imidverbindung und ein Anhydrid (Orthostellung der Karboxyle). Die Hemipinsäure, ein Oxydationsprodukt des Narcotins, welche diese Reaktionen ebenfalls gibt, besitzt die Struktur:

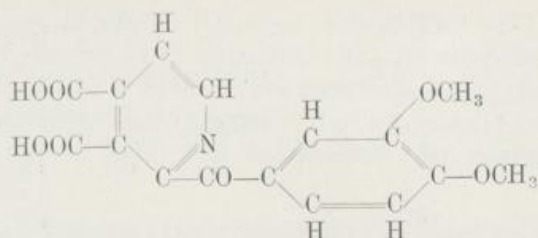


²⁾ Dimethylhomobrenzcatechin geht bei energischer Einwirkung von Aetzkali in Veratrunsäure und Protocatechusäure über:



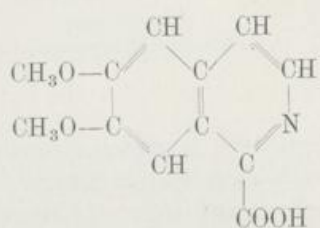
Oxydation mit Kaliumpermanganat in saurer Lösung führt Papaverin in Papaveraldin, Oxydation in neutraler Lösung in Papaverinsäure über:



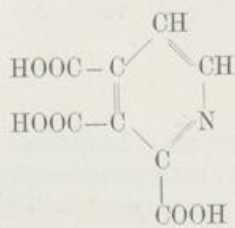


Papaverinsäure (α-Dimethoxybenzoyl-pyridin-β-γ-dikarbonsäure)

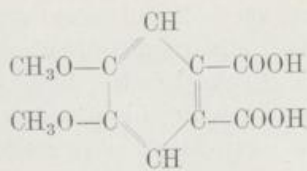
Papaveraldin liefert bei weiterer Oxydation Dimethoxyisochinolin-karbonsäure, α-β-γ-Pyridintrikarbonsäure, Metahemipinsäure und Vera-trumsäure:



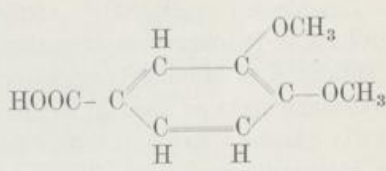
Dimethoxyisochinolininkarbonsäure



α-β-γ-Pyridintrikarbonsäure
(α-Carboceinchomeronsäure)



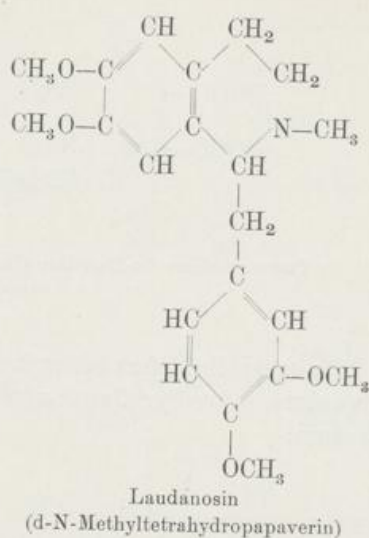
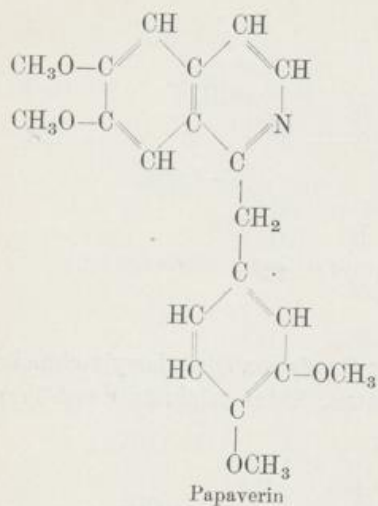
Metahemipinsäure



Veratrumsäure

Laudanosin, $C_{21}H_{27}NO_4$ ¹⁾, bildet Nadeln vom Schmelzpunkt 89°, die in Alkohol, Äther und Chloroform löslich, in Wasser unlöslich sind. Die Lösungen sind rechtsdrehend. Es besitzt die Struktur eines Methyln-tetrahydroderivates des Papaverins:

¹⁾ Hesse, A. Suppl. 8 (1872) 318.



Es gelingt ¹⁾ Laudanosin aus Papaverin darzustellen durch Reduktion des Papaverinchlormethylates mit Zinn und Salzsäure. Es entsteht das racemische N-Methyltetrahydropapaverin, das durch Überführung in das chinasaure Salz in die beiden optischen Antipoden gespalten werden kann.

Laudanin, $C_{20}H_{25}NO_4$ ²⁾, kristallisiert aus Alkohol oder aus Chloroform in Prismen vom Schmelzpunkt 166°. Es ist optisch inaktiv und enthält drei Methoxylgruppen und eine Hydroxylgruppe. Durch Methylierung geht es über in racemisches Laudanosin und besitzt demnach die gleiche Konstitution wie Laudanosin, nur enthält es an Stelle einer Methoxylgruppe eine Hydroxylgruppe.

Laudanidin, $C_{20}H_{25}NO_4$ ³⁾, Schmelzpunkt 177°, ist wahrscheinlich die linksdrehende Modifikation des Laudanins.

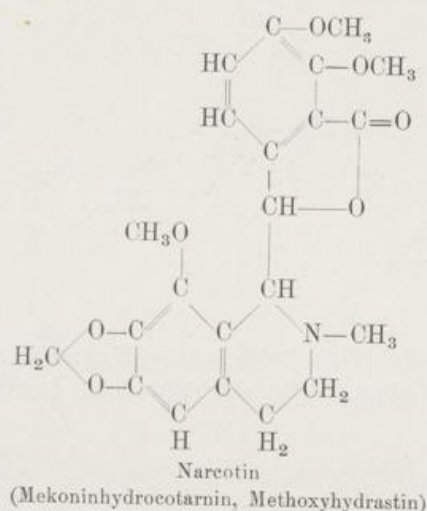
¹⁾ Pictet und Athanasescu, **B.** 33 (1900) 2346.

²⁾ Hesse, **A.** 153 (1870) 53; Suppl. 8 (1872) 272; 282 (1894) 214; Journ. prakt. Chem. [2] 65 (1901) 42. Goldschmiedt, Monatsh. f. Ch. 13 (1892) 691.

³⁾ Hesse, **A.** 282 (1894) 208.

— *Narcotin*, $C_{22}H_{23}NO_7$ ¹⁾ (Opianin), kristallisiert aus Alkohol in langen Nadeln, die bei 176° schmelzen. Es ist unlöslich in kaltem Wasser, schwer löslich in Äther, etwas leichter in Benzol, leicht löslich in heißem Chloroform und Alkohol. Die neutralen Lösungen des Narcotins bzw. seiner Salze sind linksdrehend, die sauren Lösungen rechtsdrehend.

Es ist ein Derivat des Benzylisochinolins und besitzt die Struktur:



Erhitzen mit Salzsäure bewirkt den sukzessiven Ersatz der Methoxylgruppen durch Hydroxyle unter Bildung von:

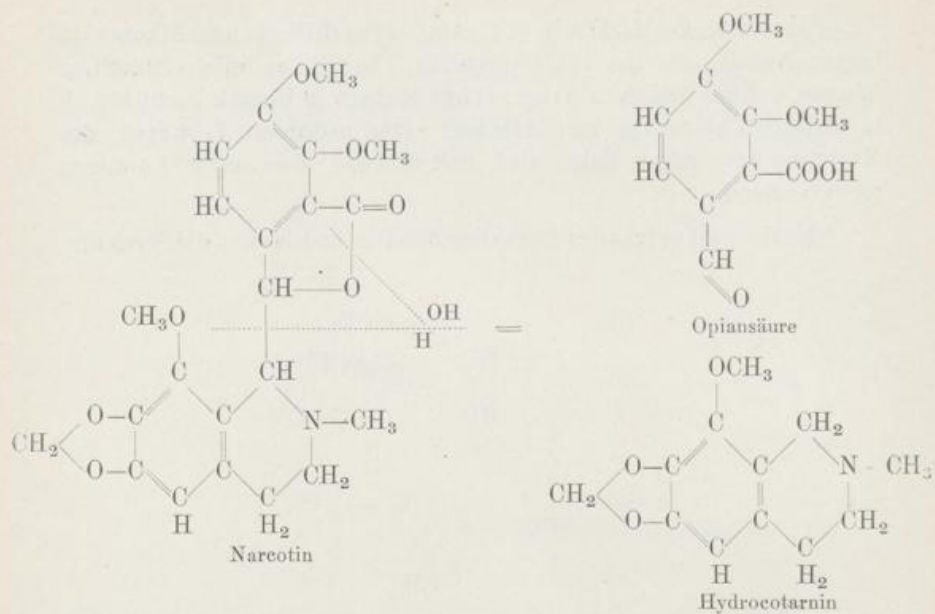
Dimethylnarcotin, $C_{19}H_{14}NO_4(OCH_3)_2OH$,

Methylnarcotin, $C_{19}H_{14}NO_4(OCH_3)(OH)_2$,

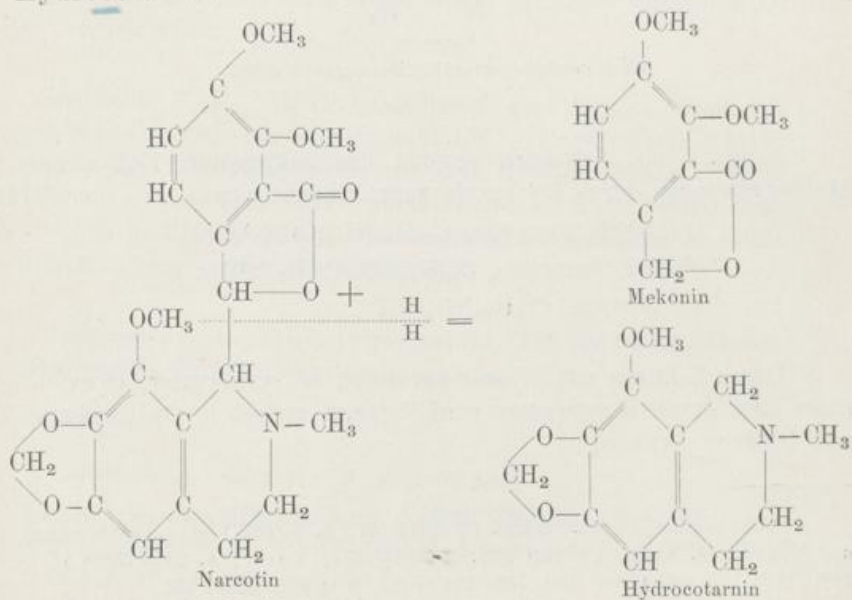
Narcotin, $C_{19}H_{14}NO_4(OH)_3$.

Durch Erhitzen mit Wasser auf 140°, mit verdünnter Schwefelsäure oder durch Barytwasser wird Narcotin zerlegt in Opiansäure und Hydrocotarnin:

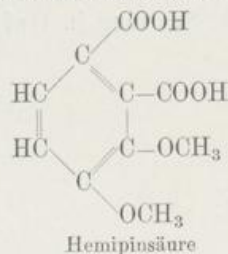
¹⁾ Robiquet, Journ. Pharm. 17 (1817) 67; A. 5 (1817) 83. Matthiessen und Foster, A. Suppl. 1 (1862) 330; 2 (1863) 377; Roser, A. 245 (1888) 311; 247 (1888) 167; 249 (1888) 156, 168; 254 (1889) 334; 272 (1892) 221.



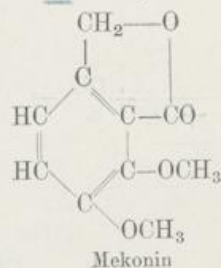
Reduktionsmittel (Zink und Salzsäure, Natriumamalgam) bewirken die Spaltung in Mekonin (Reduktionsprodukt der Opiansäure) und Hydrocotarnin:



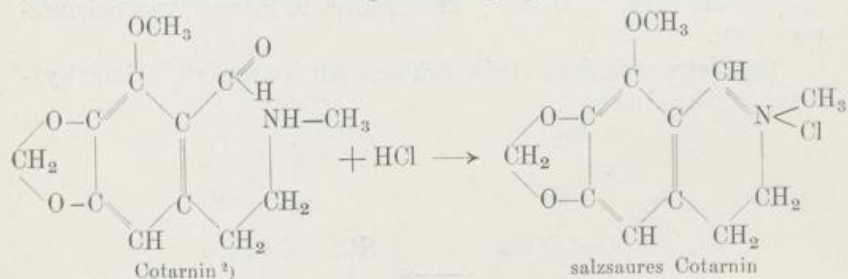
Durch Oxydation wird Opiansäure in Hemipinsäure übergeführt.



durch Reduktion entsteht Mekonin (siehe S. 120):



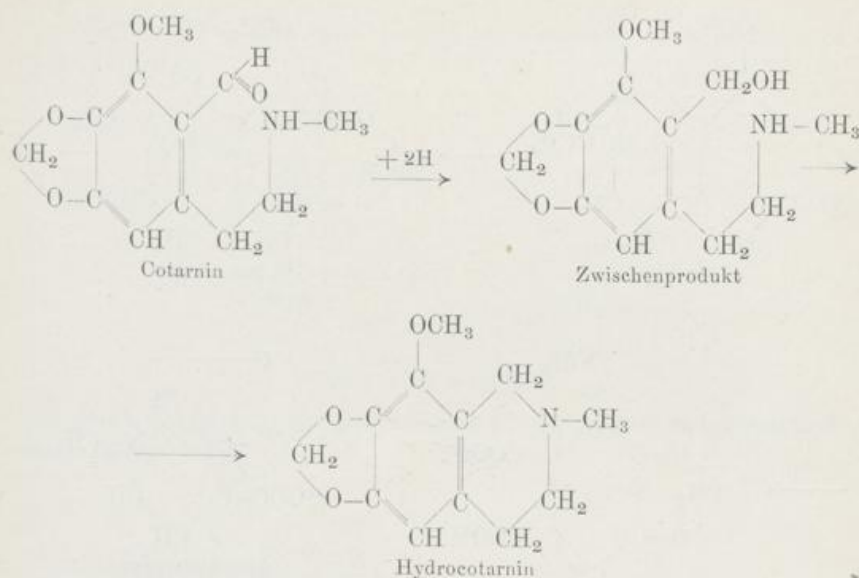
— Cotarnin, $C_{12}H_{15}NO_4^{1)}$, kristallisiert in farblosen Nadeln, welche bei $132-133^\circ$ schmelzen. Es ist in kaltem Wasser nur wenig löslich, leicht löslich dagegen in Alkohol und Äther. Mit Säuren bildet es, unter Wasseraustritt und Ringschließung, gut kristallisierende Salze:



Durch Reduktion geht Cotarnin, ebenfalls unter Wasserabspaltung und Ringschließung, in Hydrocotarnin (Schmelzpunkt 55°) über:

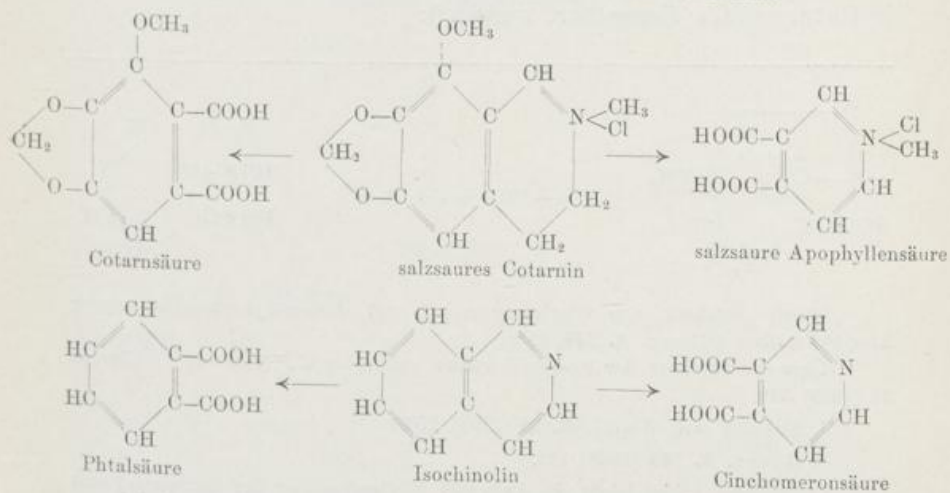
¹⁾ Wöhler, A. 50 (1844) 19. Blyth, A. 50 (1844) 36. Beckett und Wright, J. chem. Soc. 28 (1875) 575.

*) Der Beweis der Stellung der OCH_3 und CH_2 $\begin{matrix} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{matrix}$ Gruppen wird erbracht durch das Verhalten des Cotarninanils bei der Behandlung mit Jodmethyl (Freund und Becker, **B. 36** (1903) 1521).

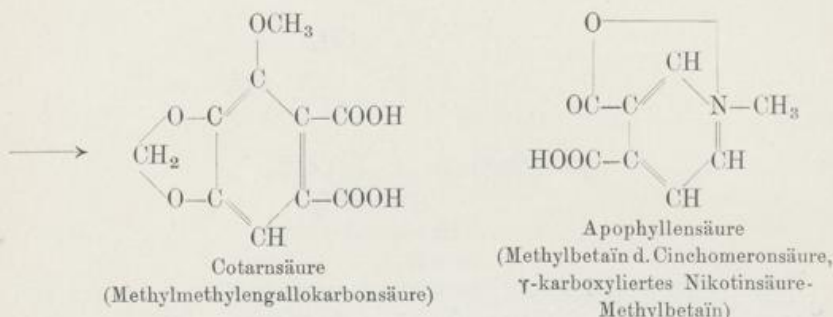


Bei der Oxydation mit Permanganat entsteht Oxycotarnin und Cotarnsäure¹⁾, mit Salpetersäure Apophyllensäure²⁾:

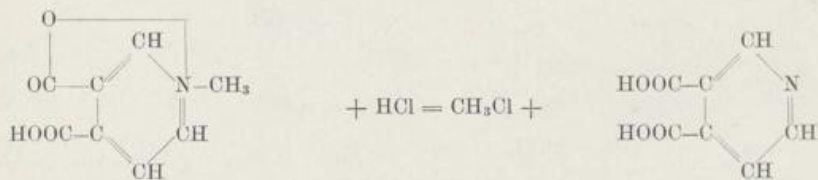
¹⁾ Cotarnsäure und Apophyllensäure stehen zu den Cotarninsalzen in derselben Beziehung wie Phtalsäure und Cinchomeronsäure zu Isochinolin:



²⁾ Apophyllensäure zerfällt beim Erhitzen mit Salzsäure auf 250° in Cinchomeronsäure und Chlormethyl (v. Gerichten, **B. 13** (1880) 1635):



Außer durch Oxydation¹⁾ kann Cotarnin auf folgende Weise in Cotarnsäure übergeführt werden²⁾:



Durch Erhitzen von Cinchomeronsäure mit Jodmethyl entsteht wieder Apophyllensäure (Roser, A. 234, 116).

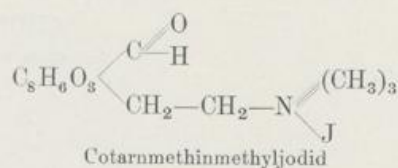
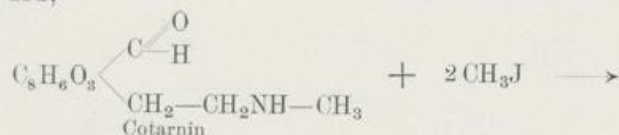
Über die Struktur der Apophyllensäure vgl. Kirpal, Monatsh. f. Chemie
24 (1903) 519.

¹⁾ Freund und Wulff, **B.** 35 (1902) 1737.

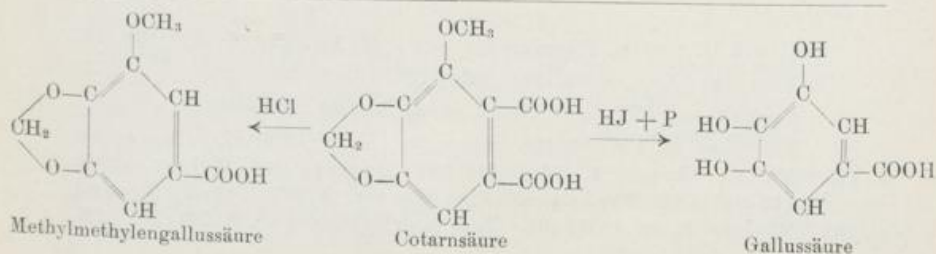
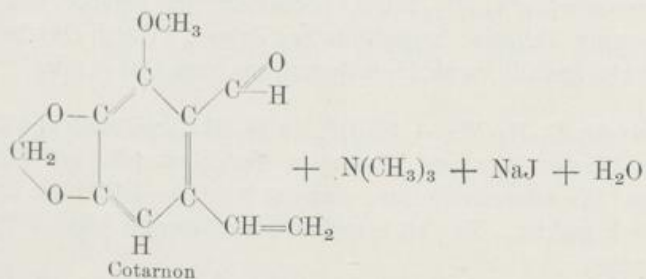
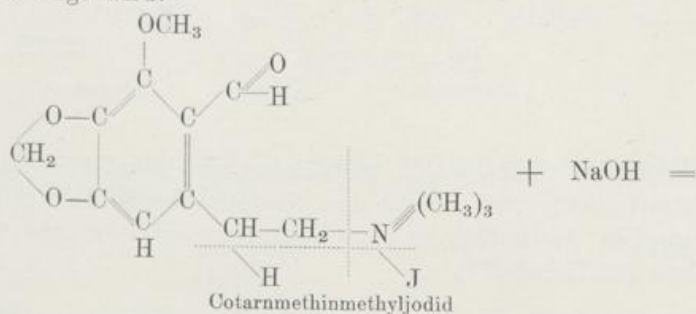
²⁾ Roser, A. 249 (1888) 141.

Cotarnsäure bildet leicht ein Anhydrid (Ortho-Stellung der Carboxyle) und geht beim Erhitzen mit Salzsäure auf 140° über in Methylmethylen-gallussäure; beim Erhitzen mit Jodwasserstoff und Phosphor entsteht Gallussäure:

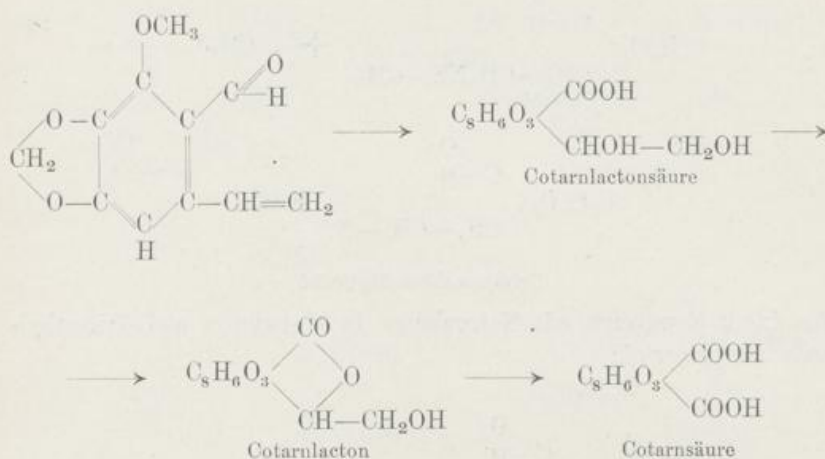
Durch Erwärmen mit Methyljodid entsteht Cotarnmethinmethyljodid,



das durch Erwärmen mit Natronlauge in Cotarnon und Trimethylamin zerlegt wird:



Cotarnon liefert bei der Oxydation mit Permanganat Cotarnlacton und Cotarnsäure:



Gnoskopin, $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_7^{1)}$, kristallisiert aus Alkohol in Nadeln vom Schmelzpunkt 228° . Es ist dem Narkotin isomer und entsteht aus demselben durch Erhitzen mit Essigsäure auf 130° und durch Schmelzen mit Harnstoff²⁾.

Oxymarkotin, $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_8^{3)}$, bildet ein, in Alkohol und heißem Wasser wenig lösliches, kristallinisches Pulver. Durch Oxydation mit Eisenchlorid zerfällt es in Hemipinsäure und Cotarnin.

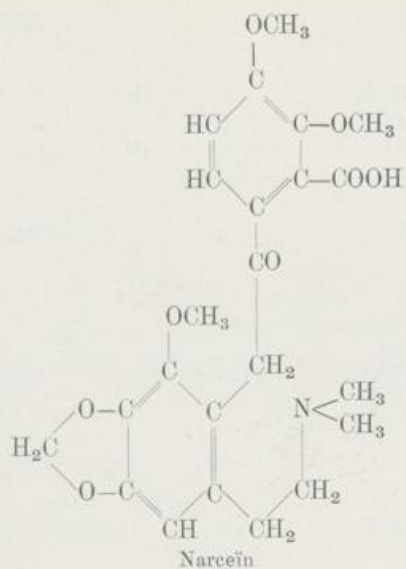
Narceïn, $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_8 + 3\text{H}_2\text{O}^4)$, ist in Alkalien löslich und kristallisiert aus Wasser oder aus Alkohol in Nadeln, welche bei $170-171^\circ$ schmelzen. Die wasserfreie Base schmilzt bei $140-145^\circ$. Die Lösungen sind optisch inaktiv. Man ist berechtigt dem Narceïn folgende Struktur zuzuschreiben:

¹⁾ T. und H. Smith, Pharmaceutic. Journ. [3] 9 (1878) 82; 52 (1893) 794.

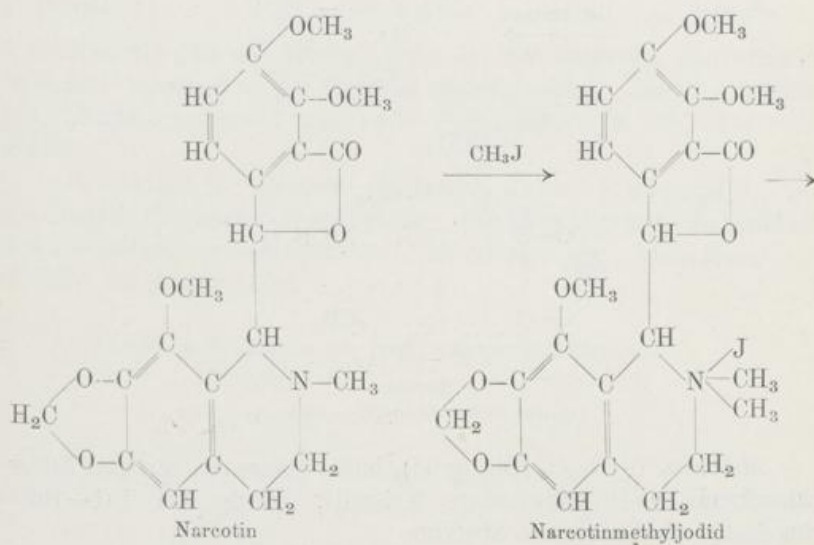
²⁾ Frerichs, Arch. d. Ph. 241 (1903) 267.

³⁾ Beckett und Whright, Journ. chem. Soc. 29 (1876) 461.

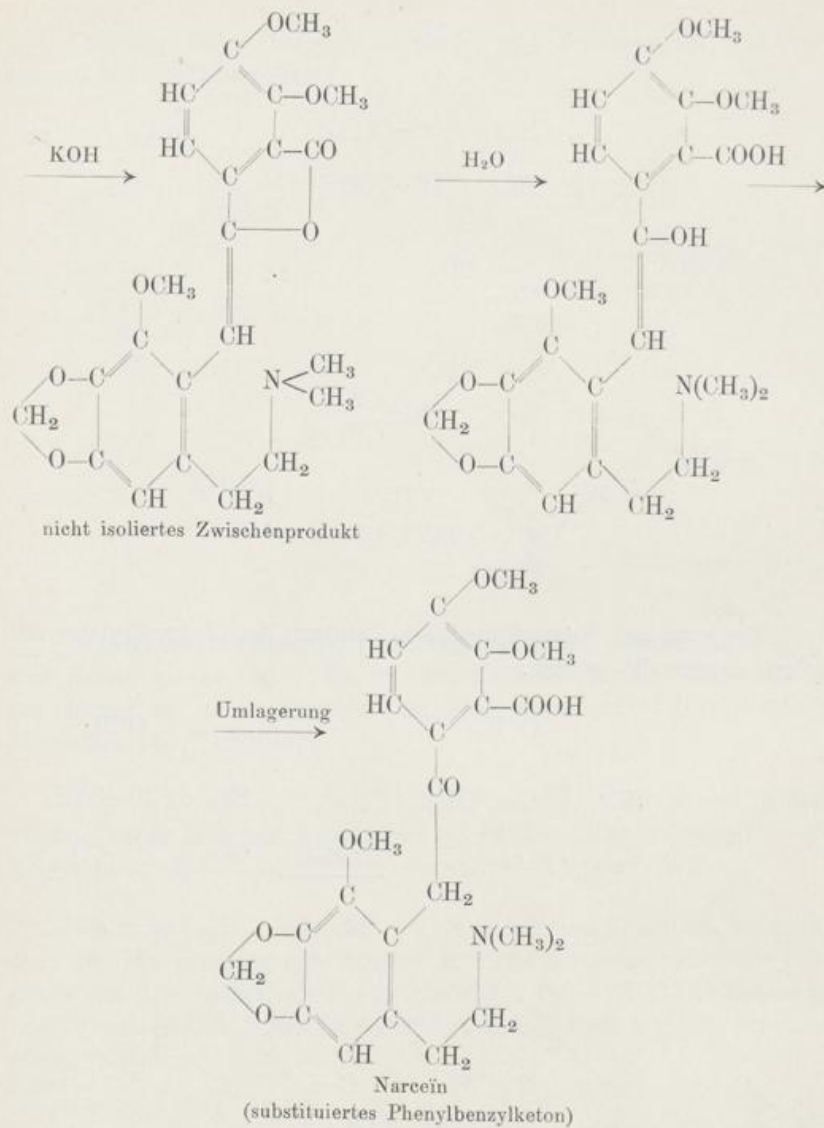
⁴⁾ Pelletier, A. 5 (1832) 163. Couerbe, A. 17 (1836) 171. Anderson, A. 86 (1853) 182. Hesse, A. 129 (1864) 250. Beckett und Wright, Journ. chem. Soc. 23 (1875) 699. Freund und Frankforter, A. 277 (1893) 20. Freund, A. 286 (1895) 248; B. 40 (1907) 194. Tambach und Jaeger, A. 349 (1906) 185.



Es kann aus Narkotin¹⁾ durch Erhitzen des Jodmethyلاتes mit Alkali dargestellt werden:

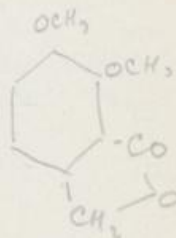
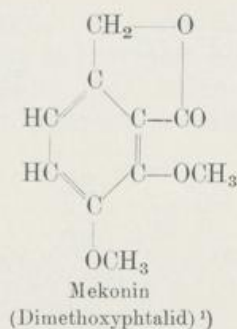


¹⁾ Roser, A. 247 (1888) 167.

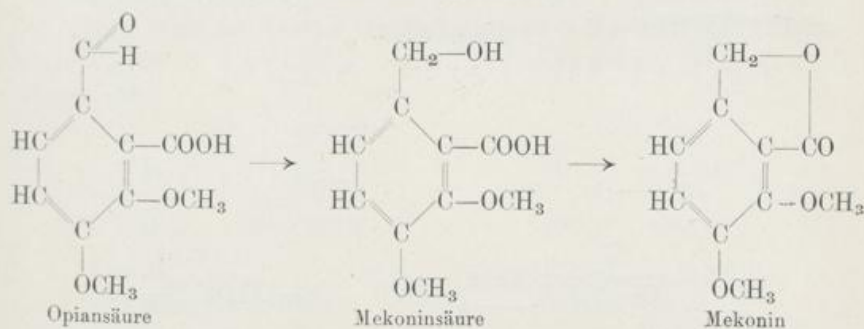


— *Mekonin*, $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (Opianyl) ¹⁾, bildet glänzende, farblose, bitter schmeckende und sublimierbare Kristalle, welche bei 101—102° schmelzen. Es besitzt die Struktur

¹⁾ Couerbe, A. 5 (1833) 180. Dublanc, A. 3 (1832) 127. Freund, B. 22 (1889) 456.



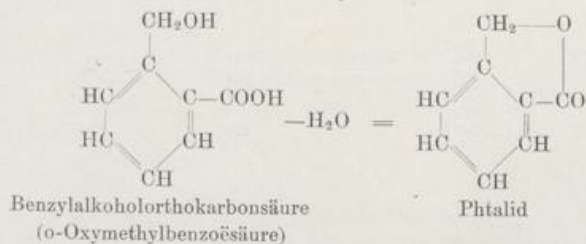
und entsteht durch Reduktion der Opiansäure:



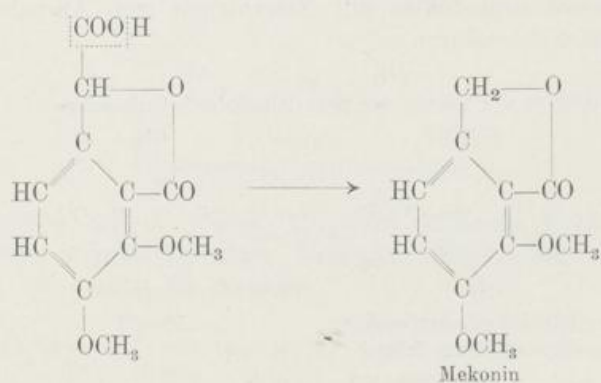
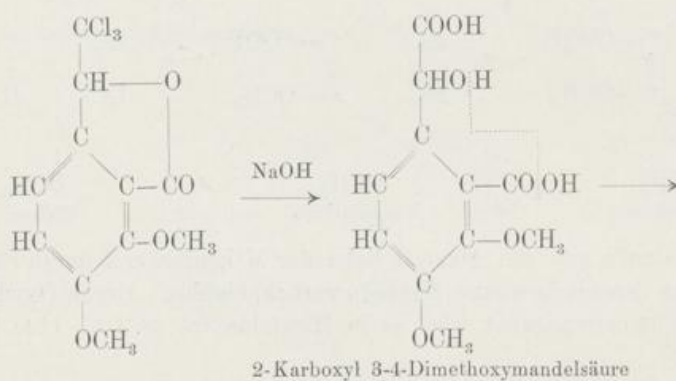
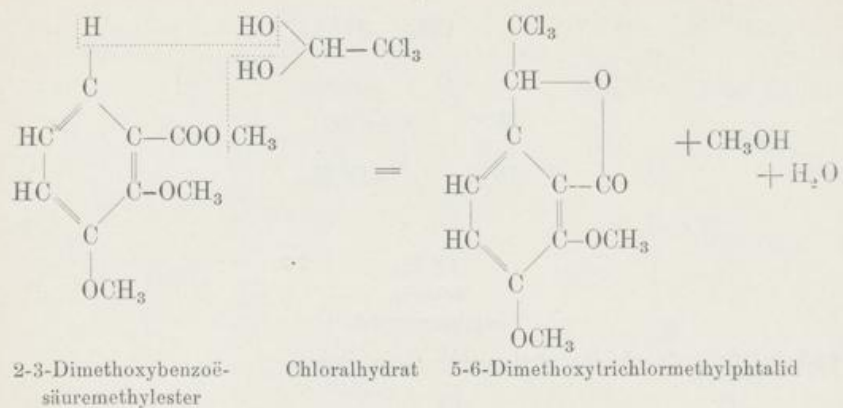
Mekonin gibt mit Alkalien Salze der Mekoninsäure, durch Säuren wird aus denselben wieder Mekonin zurückgebildet. Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat wird es in Hemipinsäure (S. 107, 114) übergeführt.

Synthetisch²⁾ entsteht Mekonin durch Kondensation von 2-3-Dimethoxybenzoesäuremethylester mit Chloralhydrat, Behandlung des Kondensationsproduktes mit Natronlauge und Abspaltung von Wasser und Kohlensäure:

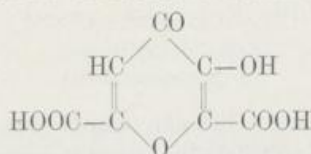
¹⁾ Phthalid ist das Lacton der Benzylalkoholorthokarbonsäure:



²⁾ Fritsch, A. 301 (1898) 359.

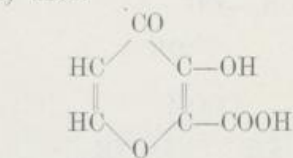


Mekonsäure¹⁾, $C_7H_4O_7 + 3H_2O$, kristallisiert in farblosen Blättchen, die in kaltem Wasser und in Äther schwer, leichter in heißem Wasser und in Alkohol löslich sind. Durch Eisenoxydsalze wird die Lösung dunkelrot gefärbt. Mekonsäure besitzt die Struktur:

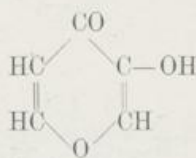


Mekonsäure
(β -Oxy-pyron- α - α -dikarbonsäure)
(Oxy-Chelidonsäure)²⁾

Beim Erhitzen spaltet sie nacheinander 2 Moleküle Kohlensäure ab und geht in Komensäure und Pyromekonsäure (Pyrokomen-säure) über:



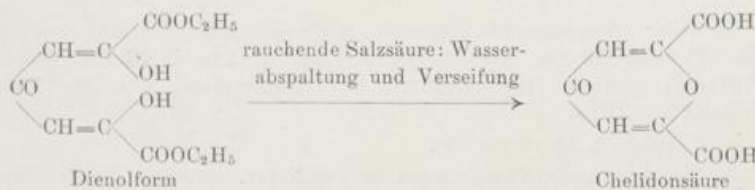
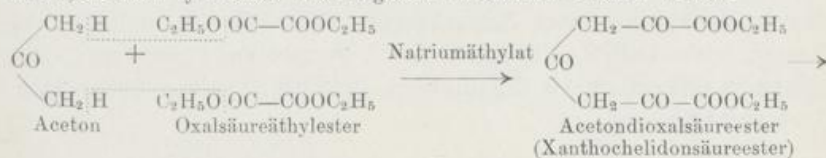
Komensäure
(β -Oxy-pyron- α -karbonsäure)



Pyromekonsäure
(β -Oxy- γ -pyron)

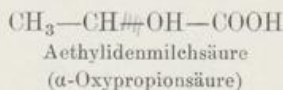
¹⁾ Sertürner, Trommsdorffs Journ. d. Pharm. 13 (1805) 1, 234. Robiquet, A. 5 (1833) 94. Gregory, A. 24 (1837) 43. How, A. 83 (1852) 352. Korff, A. 138 (1866) 195. Ost, Journ. f. prakt. Chem. 19 (1879) 77; 23 (1881) 439; 27 (1883) 257. Reibstein, Journ. f. prakt. Chem. 24 (1881) 276.

²⁾ Chelidonsäure ist in Chelidonium majus und in Veratrum album enthalten, sie kann synthetisch nach folgenden Reaktionen erhalten werden:



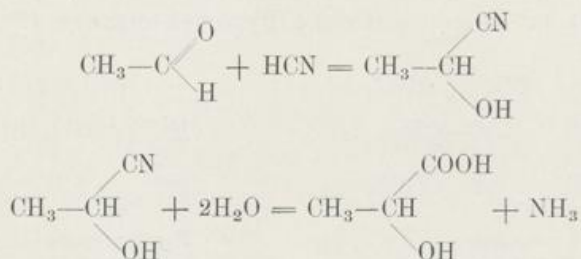
Chelidonsäure liefert bei der trockenen Destillation (unter Zusatz von Kupferpulver) indem sich zwei Moleküle Kohlensäure abspalten γ -Pyron. (Claisen, B. 24 (1891) 111.)

— *Milchsäure*¹⁾, $C_3H_6O_3$ (r-Aethylidenmilchsäure, Gärungsmilchsäure) bildet zerfließliche, in Wasser, Alkohol und Äther leicht lösliche Kristalle, welche bei 18° schmelzen. Ihre Struktur entspricht dem Formelbild:



r-Milchsäure entsteht bei der, durch den *Bacillus acidi lactici* hervorgerufenen Gärung (Milchsäuregärung) verschiedener Zuckerarten.

Synthetisch kann sie dargestellt werden aus α -Halogenpropionsäure durch Einwirkung von Silberoxyd oder Alkalien oder durch Einwirkung von Cyanwasserstoff und Salzsäure auf Acetaldehyd:



Rhizoma Hydrastidis.

Hydrastis canadensis L. — Ranunculaceae — Paeonieae.

Bestandteile: Hydrastin, Berberin, Canadin, Meconin²⁾ (S. 120).

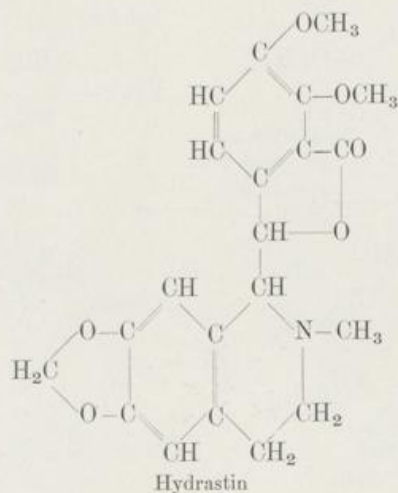
— *Hydrastin*, $C_{21}H_{21}NO_6$ ³⁾, kristallisiert aus Alkohol in weißen, glänzenden Prismen vom Schmelzpunkt 132°. Es ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in heißem Alkohol, Benzol und Chloroform. Die Lösung in Chloroform ist linksdrehend, die Lösung in verdünnter Salzsäure rechtsdrehend.

¹⁾ Außer der racemischen Milchsäure sind noch bekannt die Rechtsmilchsäure (Fleischmilchsäure, Paramilchsäure), die Linksmilchsäure und die Aethylenmilchsäure (Hydraerylsäure, β -Oxypropionsäure) von der Formel $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$.

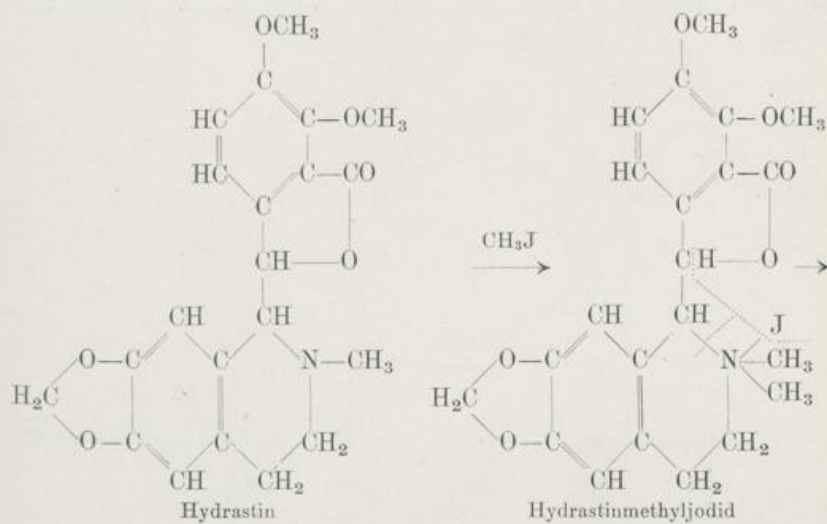
²⁾ Freund, B. 22 (1889) 459.

³⁾ Durand, Amer. Pharm. Journ. 23 (1851) 112. Perrins, Pharm. Journ. Trans. 3 (1862) 546. Mahla, Jahresb. d. Ch. 1863, 455. Power, Jahresb. d. Ch. 1884, 1396. Freund und Will, B. 19 (1886) 2797; 20 (1887) 88. Freund, A. 271 (1892) 313. Schmidt, Arch. d. Pharm. 226 (1888) 363.

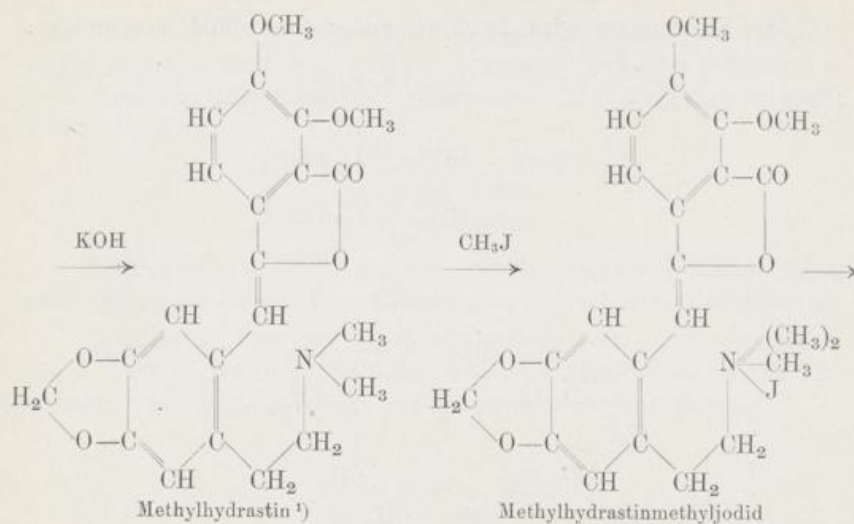
Die Konstitution wird durch folgendes Formelbild ausgedrückt:



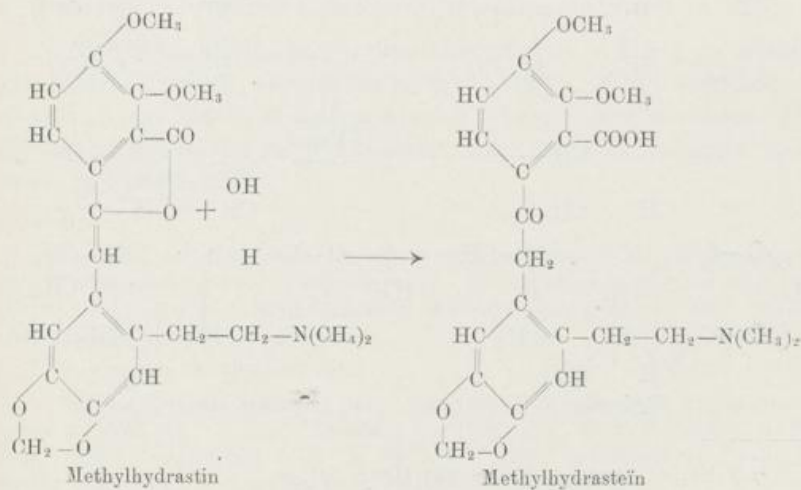
Durch erschöpfende Methylierung läßt sich Hydrastin überführen in Hydrastonsäure, welche bei der Oxydation in Hemipinsäure und Hydrastsäure¹⁾ zerfällt:

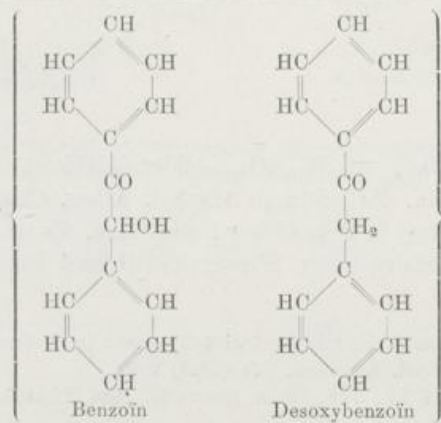
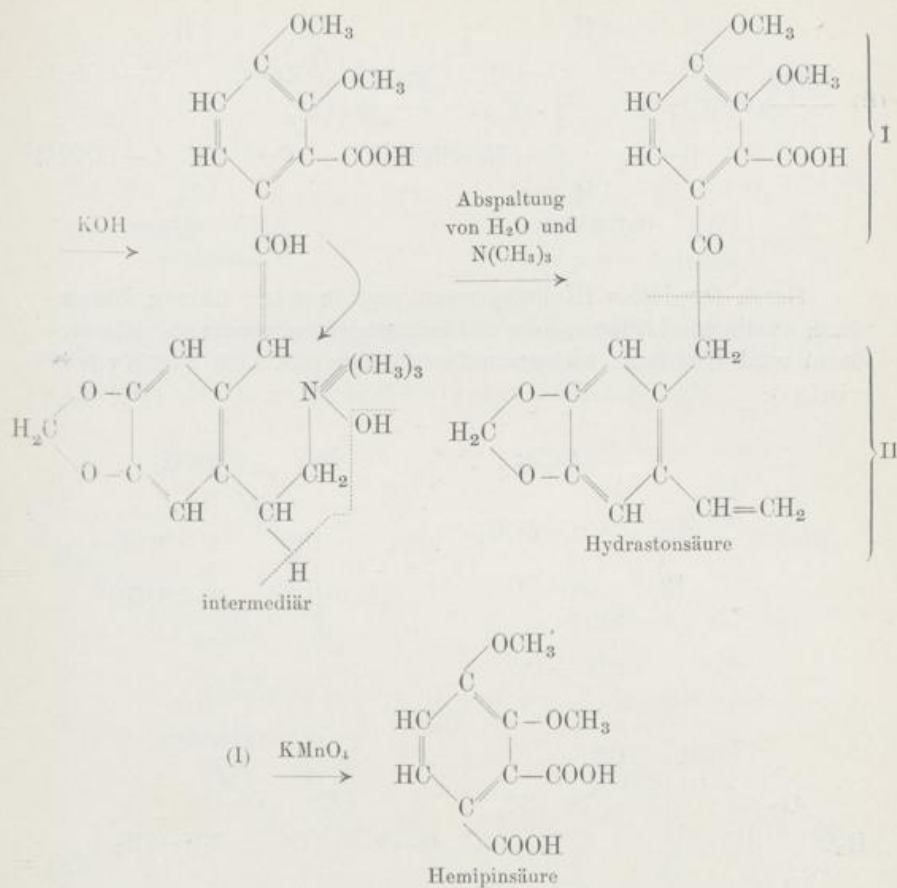


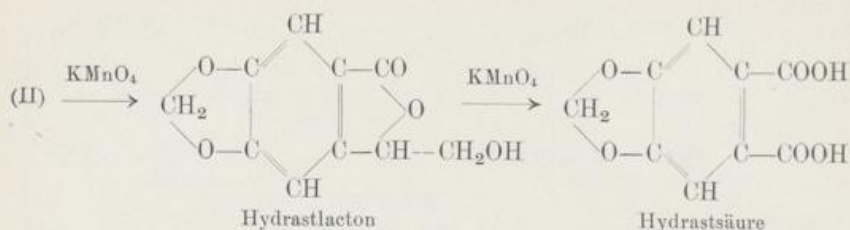
¹⁾ Schmidt, Arch. d. Pharm. 231 (1893) 541.



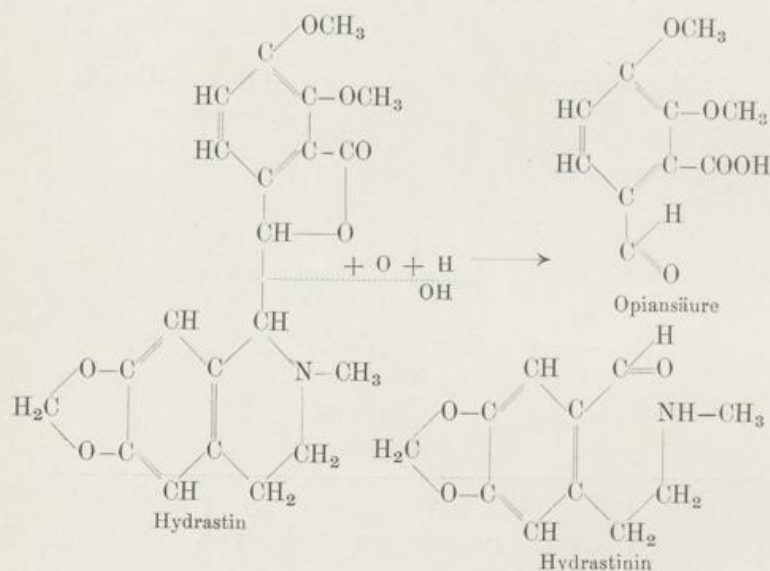
¹⁾ Die Alkylhydrastine gehen beim Kochen mit Alkali, unter Aufspaltung des Lactonringes, über in Hydrasteine (Derivate der Desoxybenzoïnkarbonsäure):







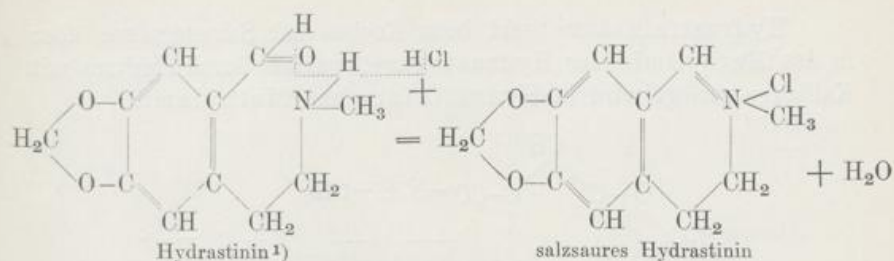
Durch Oxydation (Kaliumpermanganat in saurer Lösung, Chromsäure, Platinchlorid, Braunstein und Schwefelsäure, verdünnte Salpetersäure) wird Hydrastin zerlegt in Opiansäure (S. 113) und Hydrastinin¹⁾:



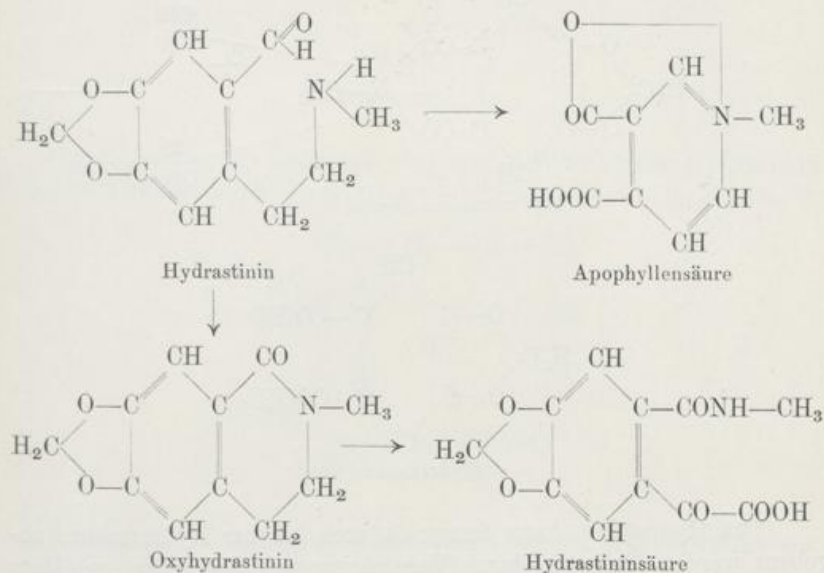
Hydrastinin²⁾, $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$, bildet farblose, bei 116—117° schmelzende Nadeln, die leicht in Alkohol, Ather, Chloroform, schwer in heißem Wasser und in Petroläther löslich sind. Es ist optisch inaktiv. Die Salzbildung erfolgt unter Wasseraustritt und Ringschluß:

¹⁾ Beim Schmelzen mit Harnstoff wird Hydrastin in Hydrastinin und Mekonin zerlegt (Frerichs, Arch. d. Pharm. **241** (1903) 269).

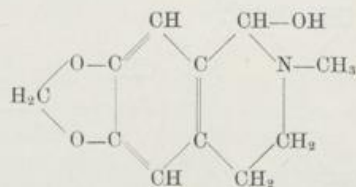
²⁾ Dobbie und Tinkler, Chem. Centralbl. **1904**, II, 455, 716.



Durch verdünnte Salpetersäure wird Hydrastinin in Apophyllensäure (siehe S. 115), durch Kaliumpermanganat (in alkal. Lösung) über Oxyhydrastinin in Hydrastininsäure übergeführt²⁾:

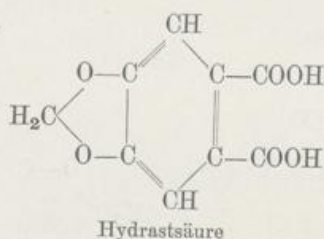
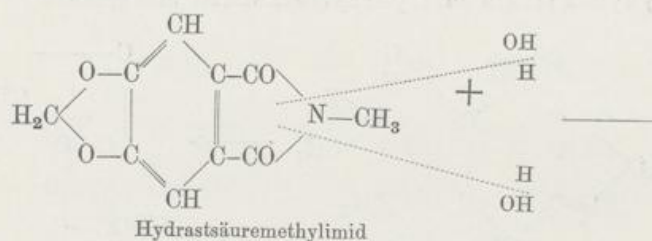
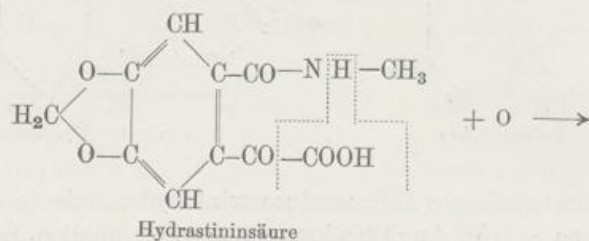


¹⁾ In Chloroform- und Ätherlösung soll dem Hydrastinin nicht die Aldehydaminformel, sondern die tautomere Karbinolformel zukommen:

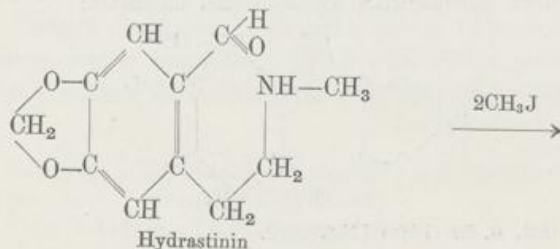


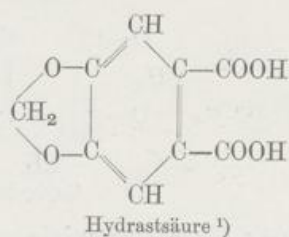
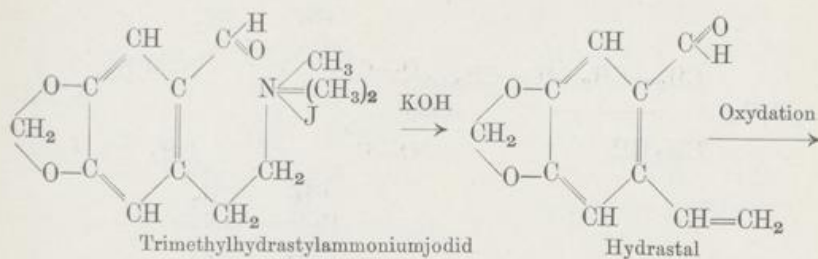
²⁾ Freund, B. 22 (1889) 1158, 2322.
Oesterle, Grundriß der Pharmakochemie.

Hydrastininsäure geht beim Kochen mit Salpetersäure über in das Methylimid der Hydrastsäure, welches durch Erhitzen mit Kalilauge zerlegt wird in Hydrastsäure und Methyamin:

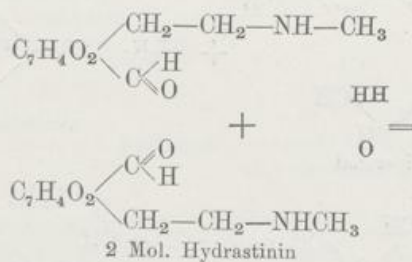


Das Hydrastinin kann ferner dadurch bis zur Hydrastsäure abgebaut werden, daß das, durch Vereinigung mit Jodmethyl gebildete Trimethylhydrastylammoniumjodid durch Alkali in Trimethylamin und Hydrastal zerlegt wird und das Hydrastal oxydiert wird:

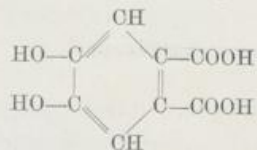




Beim Kochen mit Kalilauge wird aus zwei Molekülen Hydrastinin je ein Molekül Hydrohydrastinin und Oxyhydrastinin gebildet ²⁾:



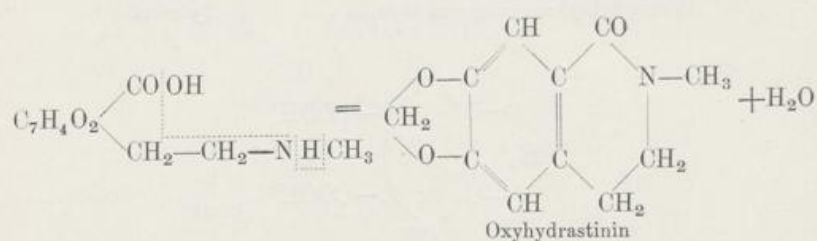
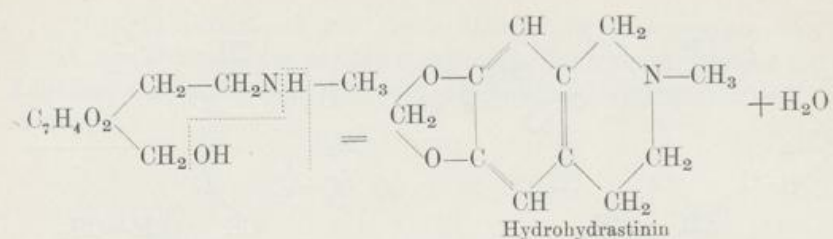
¹⁾ Hydrastsäure liefert bei der Behandlung mit Phosphorpentachlorid und nachherigem Kochen mit Wasser Normetahemipinsäure:



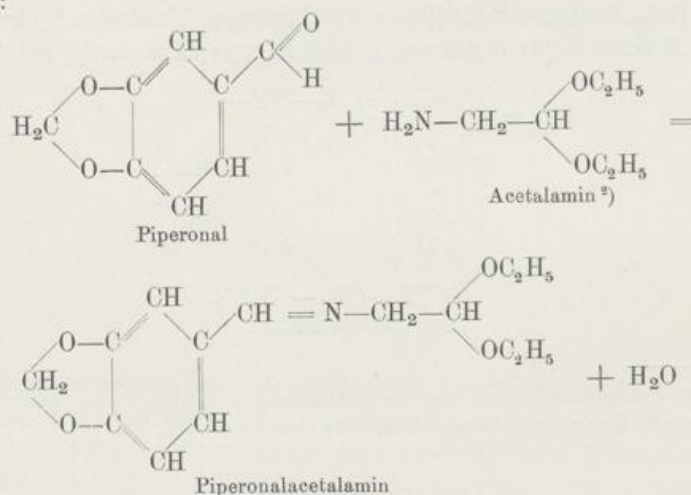
Hydrastsäure bildet leicht ein Anhydrid und ein Imid, beim Schmelzen mit Kalihydrat entsteht Protocatechusäure und Brenzcatechin, mit rauchender Salpetersäure entsteht der Methylenäther des Dinitrobrenzcatechins.

²⁾ Freund und Will, B. 20 (1887) 2400. Roser, A. 249 (1888) 172.

Der Vorgang entspricht der Bildung von Benzoësäure und Benzylalkohol aus Benzaldehyd.

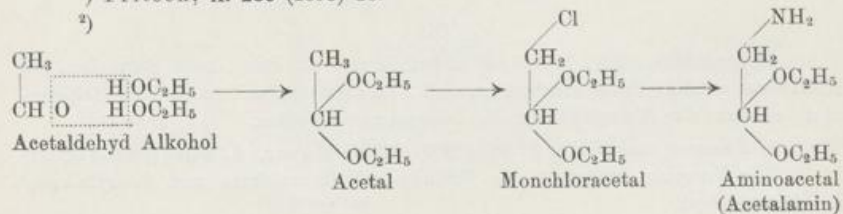


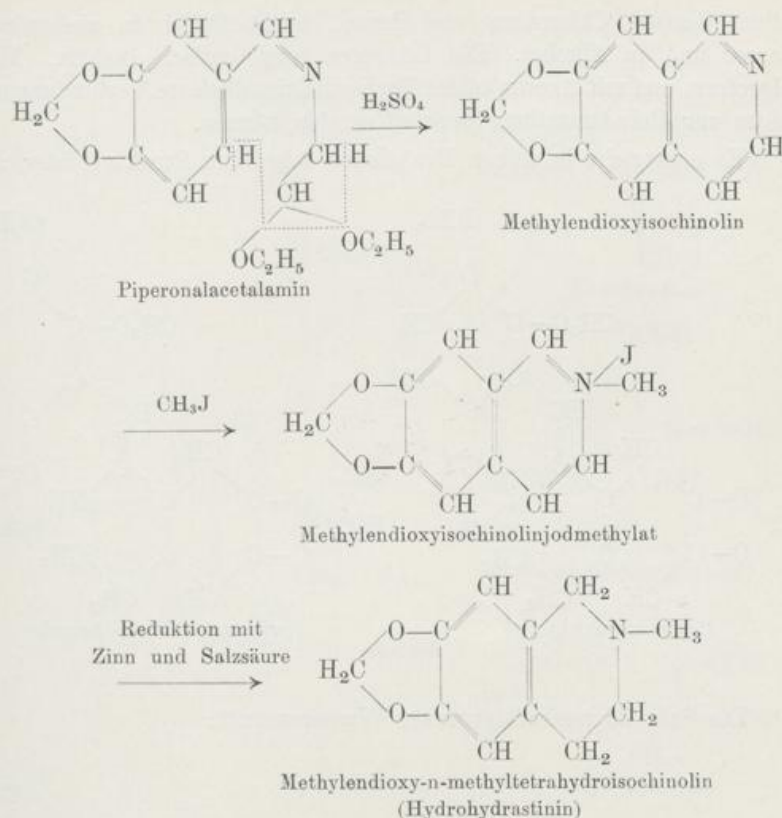
Synthetisch¹⁾ entsteht Hydrohydrastinin nach folgenden Reaktionen:



¹⁾ Fritsch, A. 286 (1895) 18.

²⁾





Durch Oxydation mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure läßt sich das Hydrohydrastinin in Hydrastinin überführen¹⁾.

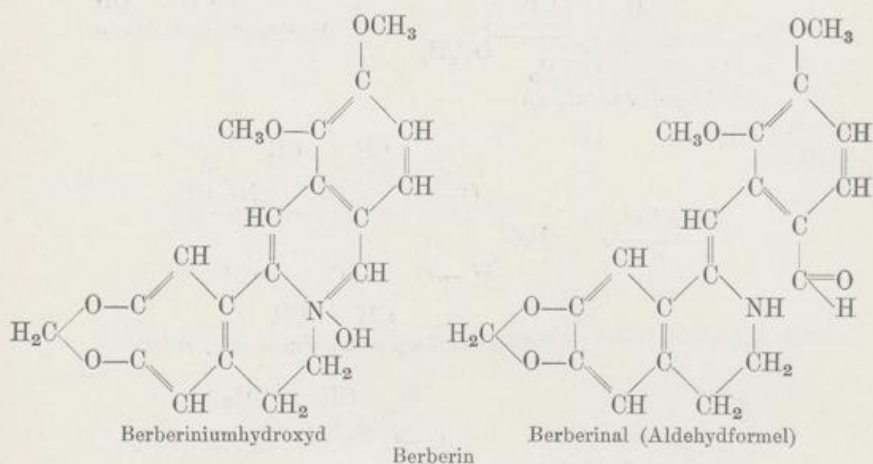
— *Berberin*²⁾, $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (Jamaicin, Xanthopicrit), kristallisiert aus Wasser in glänzenden, gelben Nadeln, die 6 Moleküle Kristallwasser enthalten. Bei 100° getrocknet enthält es 2 Moleküle Wasser und schmilzt gegen 140°. Es ist unlöslich in Äther, wenig löslich in

¹⁾ Freund, *B.* 20 (1887) 2403.

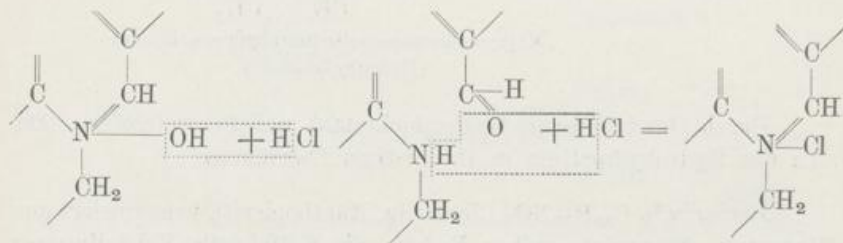
²⁾ Berberin ist in zahlreichen Pflanzen aufgefunden worden. Zuerst (1824) wurde es von Hüttenschmidt aus der Rinde von *Geoffroya jamaicensis* (*Andira inermis*) isoliert. Eine Übersicht über Berberin enthaltende Pflanzen, mit den ältern Literatur-Angaben, findet sich bei Schmidt und Schilbach, *Arch. d. Pharm.* 225 (1887) 158; vgl. ferner Flückiger, *Arch. d. Pharm.* 225 (1887) 841. Schmidt, *Arch. d. Pharm.* 228 (1890) 596. Gordin und Merrell, *Arch. d. Pharm.* 239 (1901) 626. Gadamer, *Chem. Zeitg.* 1902, 291; *Arch. d. Pharm.* 243 (1905) 31.

kaltem Wasser, Chloroform und Benzol, leicht löslich in siedendem Wasser und in Alkohol. Die Lösungen sind optisch inaktiv. Mit Chloroform und mit Aceton bildet Berberin kristallisierte Verbindungen, welche zur Reindarstellung benutzt werden können.

Es entspricht in seinen Reaktionen folgenden Strukturbildern:



Die Salzbildung erfolgt unter Wasseraustritt:

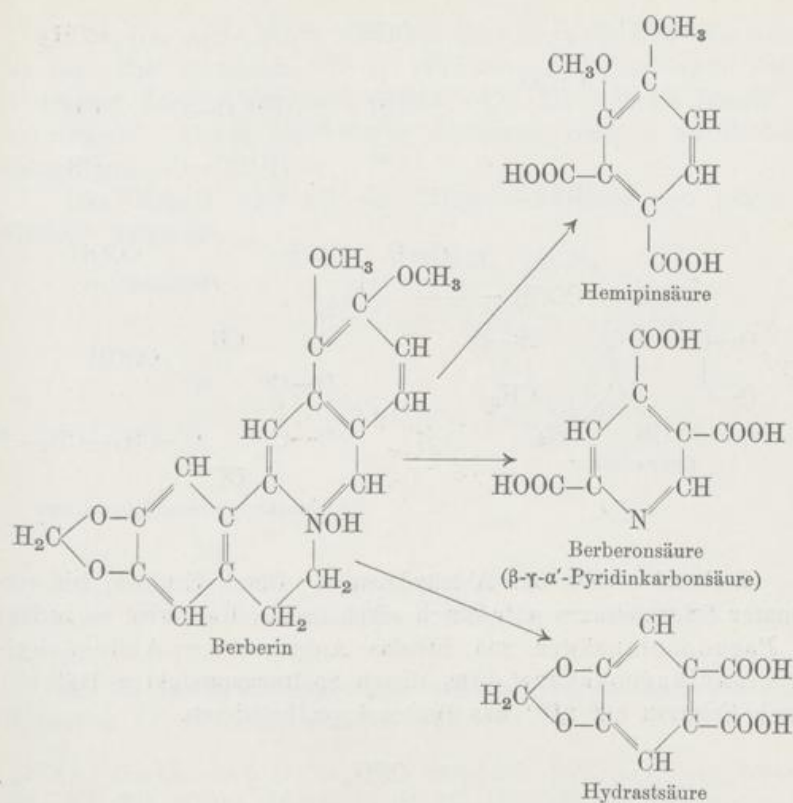


Durch Einwirkung von Alkali wird Berberin in Oxyberberin und in Hydroberberin umgewandelt.

Durch konzentrierte Salpetersäure entsteht Berberonsäure¹⁾, durch alkalische Permanganatlösung Hemipinsäure und Hydrastsäure²⁾:

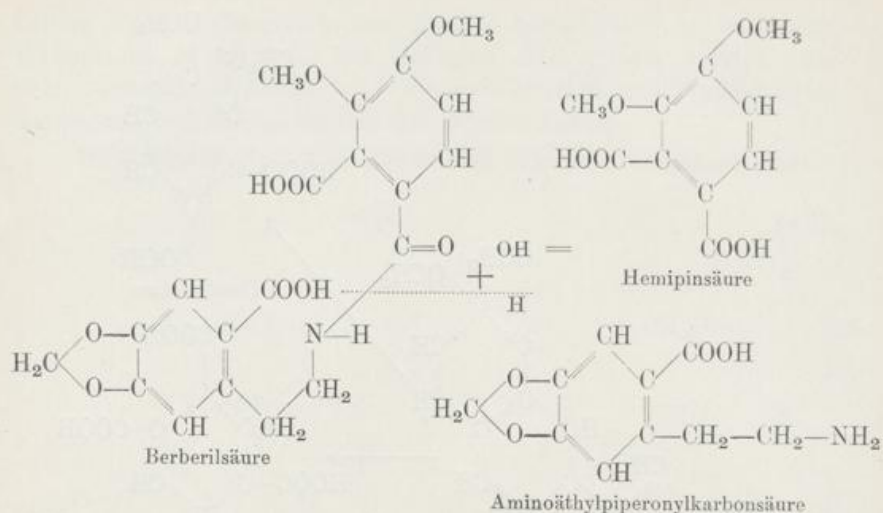
¹⁾ Weidel, B. 12 (1879) 410.

²⁾ Schmidt, B. 16 (1883) 2589, Arch. d. Pharm. 225 (1887) 141; 228 (1890) 596.

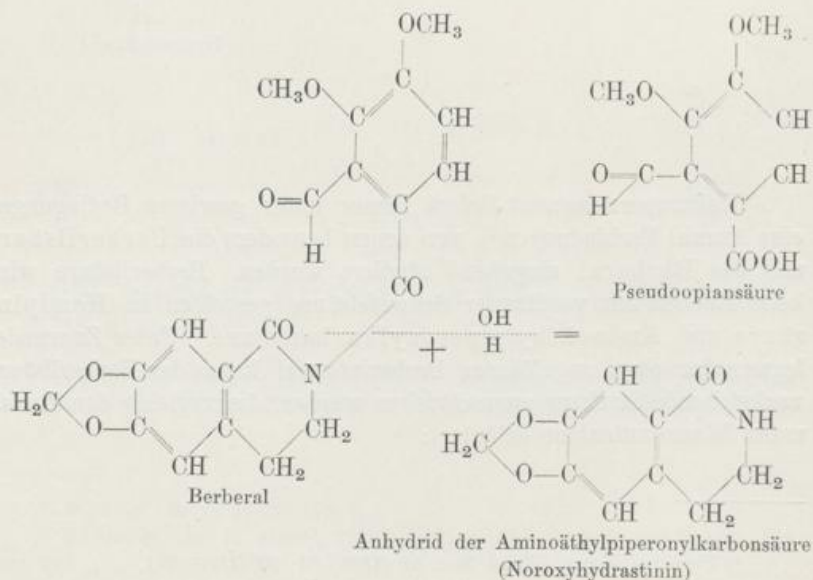


Kaliumpermanganat liefert ferner unter gewissen Bedingungen eine Anzahl Verbindungen¹⁾, von denen besonders die Berberilsäure und das Berberal eingehend studiert wurden. Berberilsäure wird beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure gespalten in Hemipinsäure und Aminoäthylpiperonylkarbonsäure. Unter Zugrundelegung der oben angeführten Berberinformel kann der Berberilsäure nachstehende Struktur zugeschrieben werden, die zugleich den Zerfall unter Wasseraufnahme erläutert:

¹⁾ Perkin, Journ. Chem. Soc. 55 (1889) 63; 57 (1890) 991.

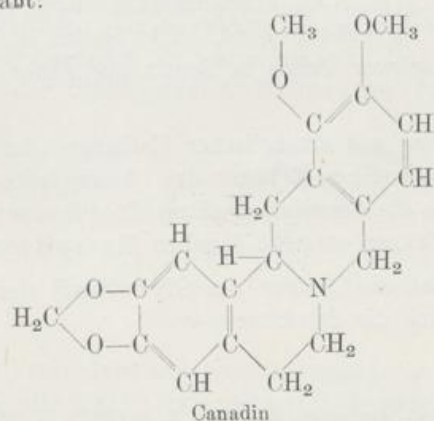


Berberal enthält eine Aldehydgruppe. Durch Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure oder durch alkoholisches Kali wird es zerlegt in Pseudoopiansäure und in das Anhydrid der Aminoäthylpiperonylkarbonsäure. Aus diesen Spaltungsprodukten läßt sich durch Erhitzen auf 210° das Berberal synthetisieren.



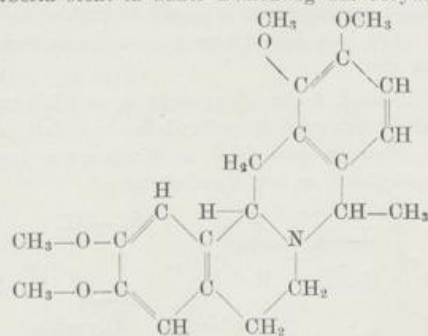
Canadin, $C_{20}H_{21}NO_4$ ¹⁾, bildet nadelförmige, weiße Kristalle, welche bei 132—133° schmelzen. Es ist in Wasser unlöslich, leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol. Die alkoholische Lösung ist linksdrehend. Durch alkoholische Jodlösung wird es in Berberin übergeführt.

Das Canadin wird als ein Tetrahydroberberin von folgender Struktur aufgefaßt:



Es ist jedoch nicht identisch mit dem Hydroberberin, das durch Reduktion des Berberins erhalten wird.

¹⁾ Schmidt, Arch. d. Pharm. **232** (1894) 136. Gadamer, Arch. d. Pharm. **239** (1901) 648. Haars, Arch. d. Pharm. **243** (1904) 166. Zu dem Canadin und somit auch zum Berberin steht in naher Beziehung das Corydalin (*Corydalis cava*):



Auch die Alkaloide der Colombowurzel Columbamin, Jateorrhizin und Palmatin stehen dem Berberin nahe. Berberin selbst ist in der Colombowurzel nicht aufgefunden worden. Neben den genannten Alkaloiden enthält die Wurzel noch Columbin und Columbosäure. Gadamer, Arch. d. Pharm. **240** (1902) 450; **244** (1906) 255. Feist, Arch. d. Pharm. **245** (1907) 586. Ulrich, A. **351** (1907) 363. Frey, A. **351** (1907) 372.

Folia Jaborandi.

Pilocarpus pennatifolius Lemaire, *P. Jaborandi* Holmes u. a. Arten. —
Rutaceae — Cusparieae — Pilocarpinae.

Bestandteile: Pilocarpin¹⁾, Pilocarpidin, Jaborin, ätherisches Öl²⁾.

— *Pilocarpin*, $C_{11}H_{16}N_2O_2$, kristallisiert in langen, bei 34° schmelzenden Nadeln. Es ist rechtsdrehend, leicht löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, schwer löslich in Benzin und Äther und unlöslich in Petroläther.

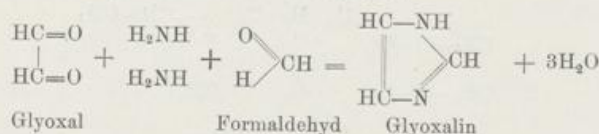
Durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge oder Natriumäthylat, sowie durch halbstündiges Erhitzen des Chlorhydrates auf 210—220° wird Pilocarpin in die stereoisomere Base Isopilocarpin übergeführt. Bei längerem Erhitzen entsteht daneben Metapilocarpin.

Pilocarpin ist ein Derivat des Glyoxalins³⁾ (Imidazol) und besitzt wahrscheinlich die Struktur:

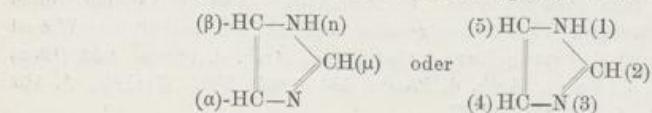
¹⁾ Hardy, Bull. soc. chim. **24**, 497; **B. 8** (1875) II, 1594. Petit, **B. 10** (1877) 896. Harnack und Meyer, **A. 204** (1880) 67. Hardy und Calmels, Compt. rend. **102** (1886) 1116, 1251, 1562; **103** (1886) 277; **105** (1887) 68. Jowett, Journ. Chem. Soc. **77** (1900) 494, 851; **B. 33** (1900) 2892; Journ. Chem. Soc. **79** (1901) 580, 1331; **83** (1903) 438; Proc. chem. Soc. **16**, 123; **17**, 56, 199; **19**, 54; **21**, 172. Pinner und Kohlhammer, **B. 33** (1900) 1424, 2357; **B. 34** (1901) 727. Pinner und Schwarz, **B. 35** (1902) 192, 2441. Pinner, **B. 38** (1905) 1510, 2560.

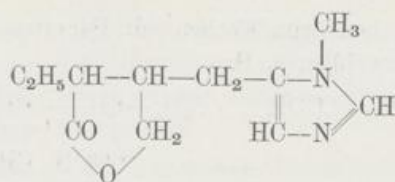
²⁾ Das Öl enthält zur Hauptsache Paraffine (Schimmel & Cie., Ber. 1888, I, 44, 1893, I, 28). Der, als Pilocarpen bezeichnete Bestandteil scheint mit Dipenten identisch zu sein.

³⁾ Glyoxalin (Imidazol, 2-Diazol) entsteht durch Einwirkung von Ammoniak auf Glyoxal (dargestellt durch vorsichtige Oxydation von Aethylalkohol mit Salpetersäure). Ein Teil des Glyoxals wird dabei in Ameisensäure und Formaldehyd gespalten, letzterer beteiligt sich an der Kondensation:



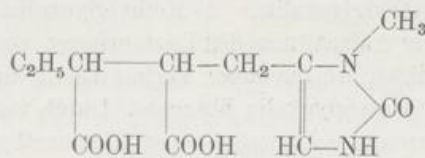
Die Stellung der Substituenten wird in folgender Weise bezeichnet:





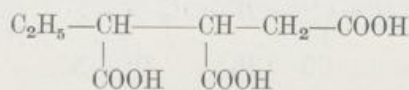
Pilocarpin

Durch Oxydation mit Chromsäure entsteht Pilocarpoëssäure, indem eine CH-Gruppe des Glyoxalinringes in CO übergeführt und der Lactonring der stickstofffreien Hälfte des Pilocarpinmoleküls oxydiert wird:



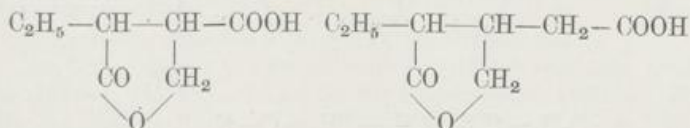
Pilocarpoëssäure

Wird diese Verbindung mit Kaliumpermanganat weiter oxydiert, so entsteht Aethyltricarballysäure (Pilomalsäure):



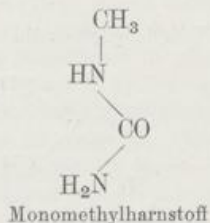
Aethyltricarballysäure

Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht aus Pilocarpin und aus Isopilocarpin (neben Essigsäure und Propionsäure) Pilopsäure (Pilopinsäure), Homopilopsäure und geringe Mengen von Monomethylharnstoff:



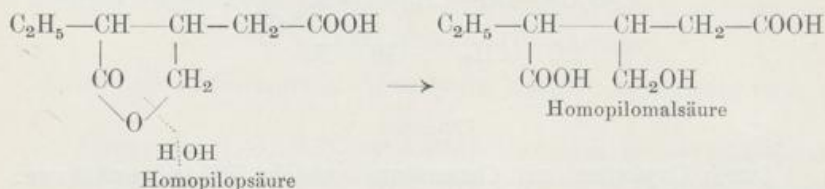
Pilopsäure

Homopilopsäure

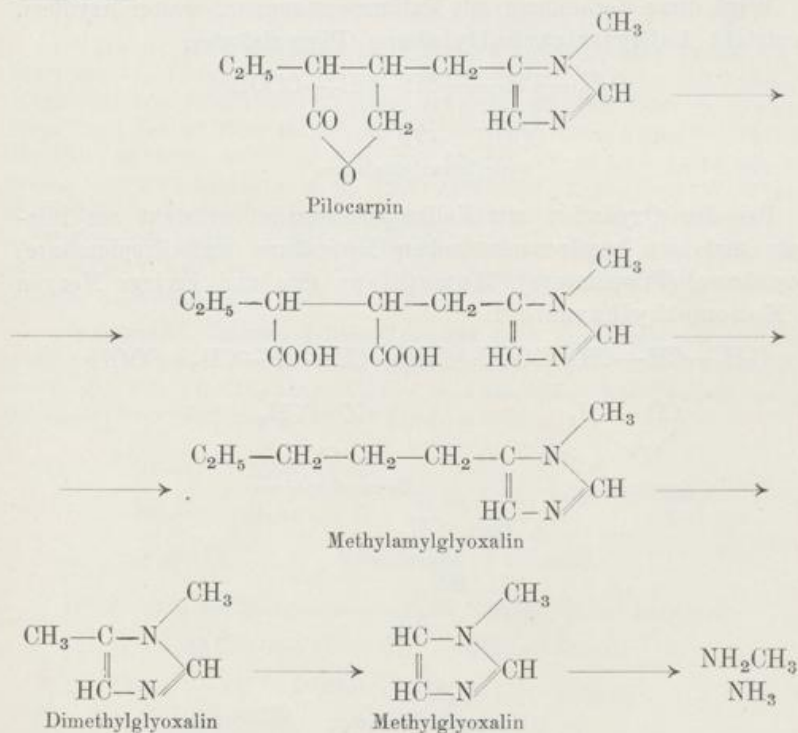


Monomethylharnstoff

Diese Säuren gehen beim Kochen mit Barytwasser in die entsprechenden Oxysäuren über, z. B.:



Die Destillation des Pilocarpins mit Natronkalk führt zu einer Reihe von Glyoxalinbasen wie 1-4-(oder 1-5-)Methylamylglyoxalin, 1-4-(oder 1-5-)Dimethylglyoxalin, 1-Methylglyoxalin. Bei dieser Reaktion wird, unter Aufspaltung des Lactonringes, zuerst eine zwei-basische Säure gebildet, welche unter Verlust von 2 Molekülen CO_2 in 1-4-(oder 1-5-)Methylamylglyoxalin übergeht. Durch weitere Oxydation der Seitenkette entstehen Dimethyl- und Monomethylglyoxalin und schließlich, unter Aufspaltung des Glyoxalinringes, Methylamin und Ammoniak:



Pilocarpidin, $C_{10}H_{14}N_2O_2$, ist flüssig und unterscheidet sich vom Pilocarpin dadurch, daß die wäßrige Lösung durch Goldchlorid nicht gefällt wird. Beim Erhitzen mit konzentrierter Kalilauge auf 200° wird Dimethylamin abgespalten.

Jaborin, das als ein Bestandteil der Jaborandiblätter angegeben wird, ist wahrscheinlich ein Gemisch von Pilocarpin, Isopilocarpin und Pilocarpidin.

Guarana.

Paullinia Cupana Kunth. — Sapindaceae — Paullinieae.

Bestandteile: Coffein¹⁾, Fett, Gerbstoff²⁾.

Maté.

Ilex paraguariensis St. Hill. — Aquifoliaceae.

Bestandteile³⁾: Coffein⁴⁾, Harz und Fett, Kaffeeegerbsäure (S. 26),
Vanillin (s. bei Vanilla)⁵⁾.

Semen Colae.

Cola acuminata R. Brown. — Sterculiaceae — Sterculieae.

Bestandteile⁶⁾: Coffein⁷⁾, Theobromin, Fett⁸⁾, Gerbsäure.

¹⁾ Martius, Jahresb. d. Ch. 7 (1828) 219; A. 36 (1840) 93.

²⁾ Der Gerbstoff der Guarana wird als Paullinitannsäure bezeichnet (Greene, Americ. Journ. pharm. (4) 7 (1877) 388).

³⁾ Kunz-Krause, Arch. d. Pharm. 231 (1893) 616. Siedler, B. d. d. ph. Gesellsch. 8 (1898) 328. Dieterich, B. d. d. ph. Gesellsch. 11 (1901) 253.

⁴⁾ Stenhouse, A. 45 (1843) 366; 46 (1843) 227.

⁵⁾ Polenske und Busse, Arbeiten kais. Gesundheitsamt, Bd. XV (1898) 171.

⁶⁾ Heckel und Schlagdenhauffen, Journ. d. Ph. 7 (1883) 556; 8 (1883) 81, 177, 289.

⁷⁾ Attfield, Pharmaceut. Journ. Tr. (2) 6 (1865) 457.

Das Coffein scheint in Form eines leicht spaltbaren Glykosides vorzukommen. Dieses Glykosid, das Kolanin soll bei der Säurehydrolyse Glukose, Coffein-Theobromin und Kolarot ($C_{14}H_{13}(OH)_5$) liefern (Schweitzer, Pharm. Zeitg. Bd. 43 (1898) 380).

In der frischen Kolanuß fand Goris (Chem. Zeitg. 1907, 657; Pharmazeut. Centralhalle 1907, 707) eine phenolartige, den Gerbstoffen nahestehende Verbindung, das Kolatin, $C_8H_5O_4$. Es kristallisiert in prismatischen Nadeln vom Schmelzpunkt 148° und wird unter gewissen Bedingungen zu einem unlöslichen, roten Pulver (Kolarot) oxydiert. Mit Coffein bildet Kolatin eine lockere Doppelverbindung. (Vgl. Ber. d. deutsch. pharm. Gesellsch. 18 (1908) 345.)

⁸⁾ Nach Mastbaum, Zeitschr. f. angew. Chem. 21 (1908) 169 enthält die Kolanuß ein fettspaltendes Enzym, die Kolalipase; ein in seiner Wirkung ähnliches Enzym soll auch u. a. im schwarzen Pfeffer enthalten sein.

Semen Cacao.

Theobroma Cacao L. — Sterculiaceae — Büttnerieae.

Bestandteile¹⁾: Theobromin²⁾, Coffein, Fett³⁾ Gerbstoff.

Semen Coffeae.

Coffea arabica L. — Rubiaceae — Coffeoidaeae — Ixoreae.

Bestandteile⁴⁾: Coffein⁵⁾, Fett⁶⁾, Coffalsäure, Chlorogensäure, Rohrzucker⁷⁾.

¹⁾ Zipperer, Untersuchungen über Kakao und dessen Präparate, Hamburg und Leipzig 1887. Dekker, Über einige Bestandteile des Kakao. Inaug.-Dissert. 1902. Schmidt, Arch. d. Pharm. 221 (1883) 545, 675. Hilger, Apoth.-Zeitg. 1892, 469.

²⁾ Das Theobromin ist vielleicht in glykosidischer Form (Kakaonin) vorhanden. Dem Kakaonin wird die Formel $C_{60}H_{86}O_{15}N$ erteilt, bei der hydrolytischen Spaltung soll es Theobromin, Glukose und Kakaorot liefern. Schweitzer, Pharm. Zeitg. 1898, 380.

³⁾ Der verseifbare Teil des Kakao-Fettes besteht aus den Glyceriden der Stearin-, Palmitin-, Laurin- und Arachinsäure. Der unverseifbare Anteil besteht aus einem Kohlenwasserstoff $C_{30}H_{48}$, der jedenfalls mit Amyrilen identisch ist und aus zwei Phytosterinen, von denen das eine mit dem Stigmasterin und das andere mit dem Sitosterin aus den Calabarbohnen wahrscheinlich identisch ist. (Matthes und Rohdich, B. 41 (1908) 19.)

⁴⁾ Beitter, B. d. d. pharm. Gesellsch. 11 (1901) 339.

Die Natur des im Kaffeesamen aufgefundenen Coffearins ist noch nicht aufgeklärt. (Palladino, Chem. Centralbl. 1893, II, 721; 1894, I, 1155; 1895, I, 884. Graf, Chem. Centralbl. 1904, II, 837.)

Unter den Röstungsprodukten ist Pyridin aufgefunden worden (Monari und Scoccianti, Chem. Centralbl. 1895, I, 750). Die beim Rösten entstehende ölige Substanz, welche das Kaffearoma besitzt und als Cafféol (Cafféon) bezeichnet wurde, scheint ein Gemisch verschiedener Substanzen zu sein.

⁵⁾ Nach Untersuchungen von Gorter (A. 358 (1908) 327; A. 359 (1908) 217), die sich auf Liberiakaffee bezogen, ist das Coffein im Kaffee in Form von chlorogensaurem Coffeinkali $[C_{32}H_{38}O_{19}K_2(C_8H_{10}N_4O_2)_2 + 2H_2O]$ enthalten.

Die, früher als Bestandteil des Kaffees aufgeführte Kaffeegerbsäure (s. S. 26) ist nach Gorter ein Gemisch von Chlorogensäure (s. S. 155), Coffalsäure (s. S. 155) und andere Substanzen. Über Kaffeegerbsäure vgl. Warnier, Chem. Centralbl. 1908, II, 426.

⁶⁾ Das fette Öl der Kaffeebohnen besteht aus den Glyceriden der Ölsäure, Palmitinsäure und Stearinsäure und enthält eine geringe Menge unverseifbarer Bestandteile. (Hilger, Chem. Zeitg. 1895, 19, 776, vgl. Benedikt-Ulzer, Analyse der Fette und Wachsarten, Berlin 1908, S. 819.)

⁷⁾ Graf, Zeitschr. f. angew. Chem. 1901, 1077.

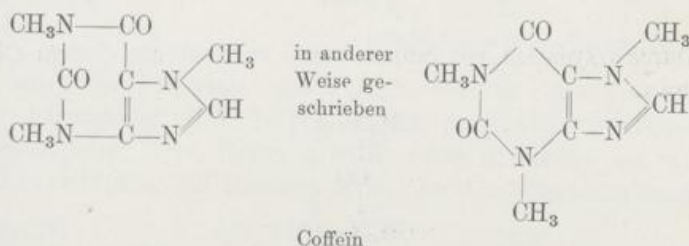
Folia Theae.

Thea sinensis L. — Theaceae.

Bestandteile¹⁾: Coffein, Theobromin, Theophyllin, Xanthin, Adenin, Spuren von ätherischem Öl²⁾, Gerbsäure.

Coffein, $C_8H_{10}N_4O_2 + H_2O^3)$ (Kaffein, Thein, Guaranin, Methyltheobromin, Trimethylxanthin) bildet weiße, lange, biegsame seidenglänzende Nadeln. An der Luft verliert es einen Teil des Kristallwassers, bei 100° wird es wasserfrei. Schmelzpunkt 234—235°. Es sublimiert und destilliert unzersetzt. In heißem Wasser, Chloroform und Benzol ist es leicht, in kaltem Wasser, Alkohol und Äther ist es schwer löslich. Die Lösungen sind optisch inaktiv. Die Salze werden durch Wasser zersetzt.

Coffein besitzt die Struktur eines 1-3-7-Trimethyl-2-6-Dioxypurins:



¹⁾ Von Albanese (Biochem. Centralbl. 1903, Ref. 228; B. 32 (1899) 2280) wurde nachgewiesen, daß alle coffeinhaltigen Drogen (mit Ausnahme des Kakao) 3-Methylxanthin enthalten.

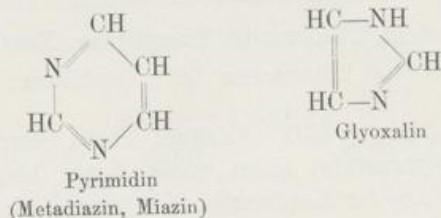
²⁾ Mulder, A. 28 (1838) 314. van Rombergh, Ref. Schimmel & Co. Berichte April 1897, 42; April 1898, 53.

Das Öl besteht hauptsächlich aus Methylsalicylat, einem Alkohol der Formel $C_6H_{12}O$ und dessen Essigester.

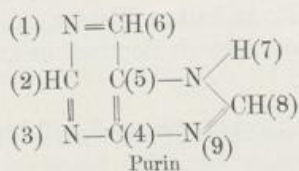
Das Zustandekommen des Aromas von schwarzem Tee glaubt Katayama (Bull. Imp. Centr. Agricult. Experim. Stat. Japan 1907, Bd. I, 149; Chem. Zeitg. Rep. 1908, 135) nach einer noch nicht abgeschlossenen Arbeit darauf zurückführen zu können, daß ein im Tee enthaltenes Glykosid durch ein Enzym zerlegt wird, wobei durch Aufnahme von Sauerstoff ein aromatischer Körper entstehen soll.

³⁾ Runge, Schweiggers Journ. f. Chemie u. Physik 31 (1820) 308. Stenhouse, A. 89 (1854) 244; 45 (1843) 366; 46 (1843) 227. Oudry, Magazin f. Pharm. 19 (1827) 49. Martius, A. 36 (1840) 93. Attfield, Pharmac. Journ. (2) 6 (1865) 457. Schmidt, A. 217 (1883) 306. Über die Purin-Alkaloide vgl. E. Fischer, Untersuchungen in der Purin-Gruppe (1882—1906). Berlin 1907.

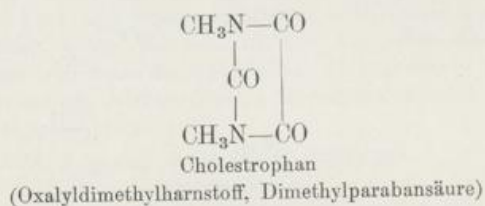
Es liegt ihm ein Ringsystem zugrunde, welches sich aus einem Pyrimidinring und einem Glyoxalinring zusammensetzt:



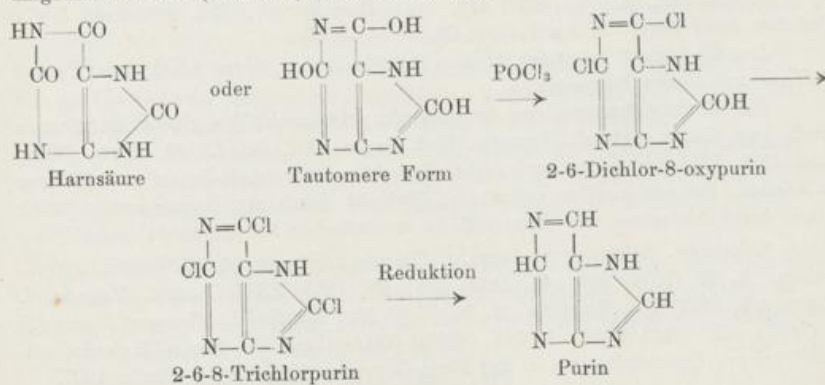
Diese Kombination wird als Purin¹⁾ bezeichnet:



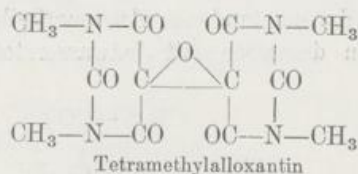
Durch Oxydation mit Salpetersäure entsteht aus Coffein Cholestrophan,



¹⁾ Purin kann aus Harnsäure (siehe S. 146) nach folgenden Reaktionen dargestellt werden (Fischer, B. 32 (1899) 445):

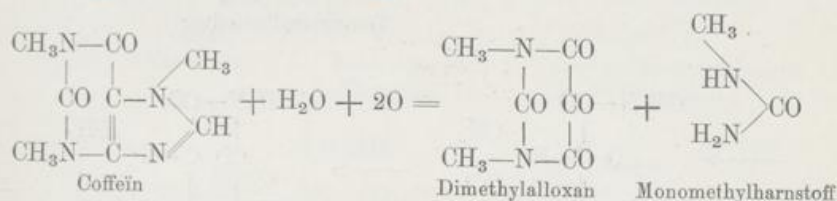


bei der Behandlung mit Chlorwasser wird Tetramethylalloxantin (Amalinsäure)¹⁾ gebildet, dem möglicherweise die Struktur

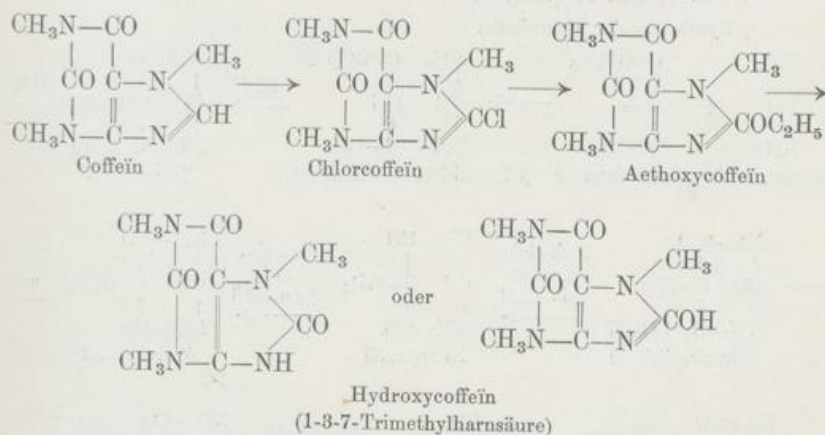


zukommt.

Durch Salzsäure und chloresäures Kali wird Coffein zerlegt in Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff²⁾:



Mit Chlor behandelt, geht Coffein über in Chlорcoffein, das durch Einwirkung von Natriumäthylat in Äthoxycoffein umgewandelt wird. Aus diesem entsteht durch Erwärmen mit Salzsäure Hydroxycoffein, das identisch ist mit der 1-3-7-Trimethylharnsäure:

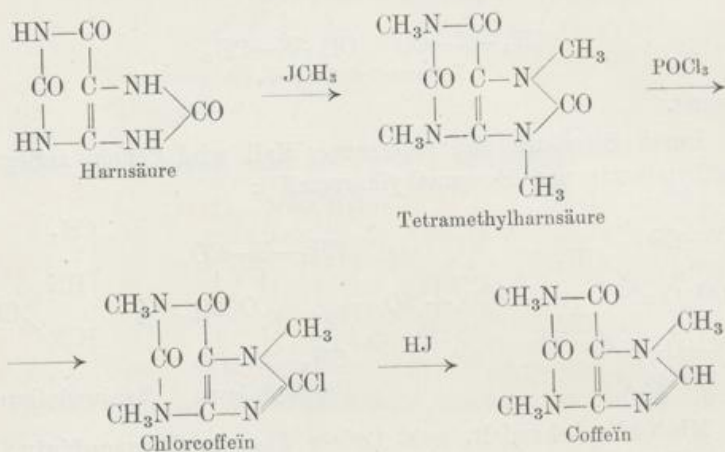


¹⁾ Auf der Bildung der Amalinsäure und der purpurroten Färbung, welche dieselbe bei der Berührung mit wenig Ammoniak gibt, beruht eine, zur Erkennung des Coffeins verwendete Reaktion.

²⁾ Fischer, B. 14 (1881) 637, 1905; A. 215 (1882) 253.

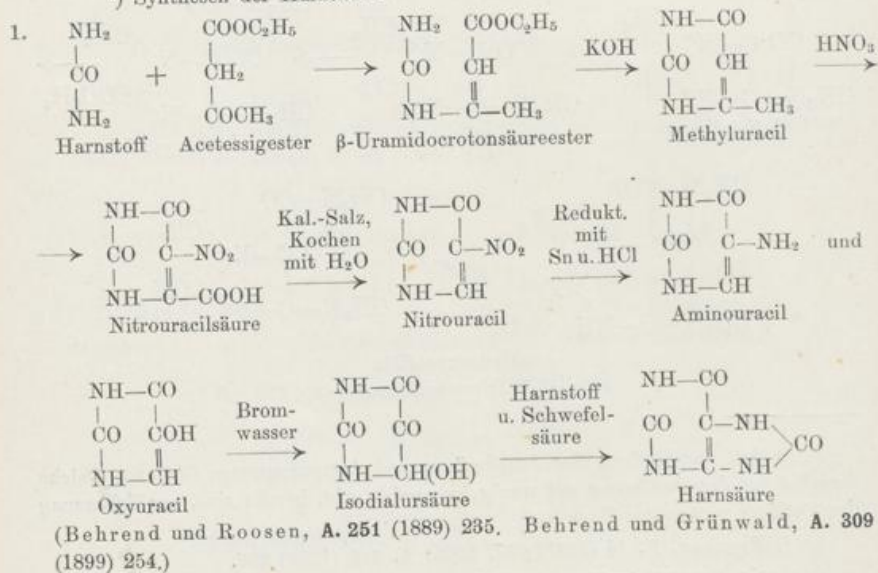
Oesterle, Grundriß der Pharmakochemie.

Synthetisch¹⁾ kann Coffein aus Harnsäure²⁾ dargestellt werden durch Methylierung derselben mit Jodmethyl in wäßrig-alkalischer Lösung, Überführung der entstandenen Tetramethylharnsäure in Chlorcoffein und Reduktion desselben mit Jodwasserstoffsäure zu Coffein:

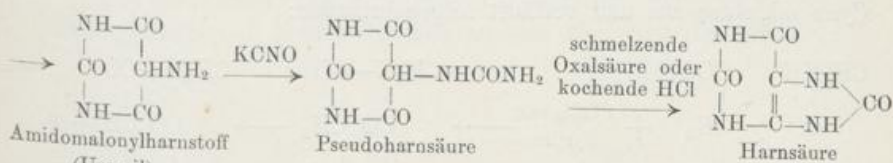
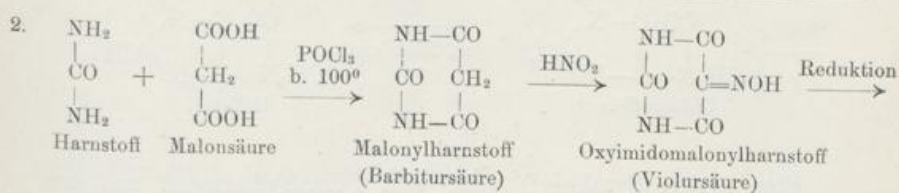
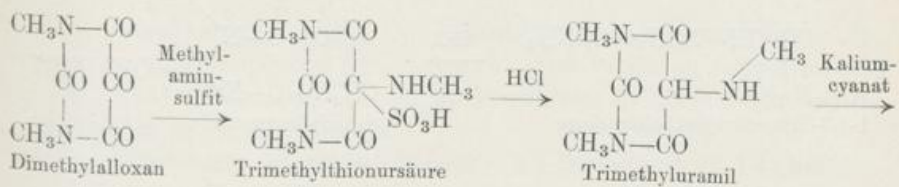


¹⁾ Fischer, B. 30 (1897) 3010.

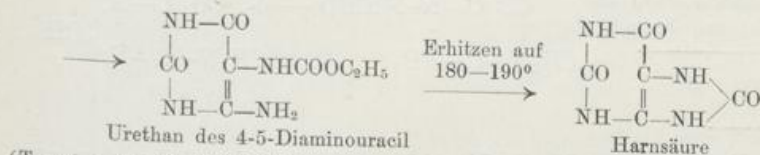
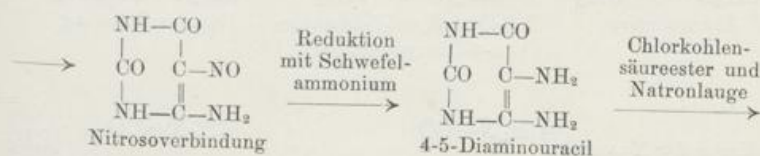
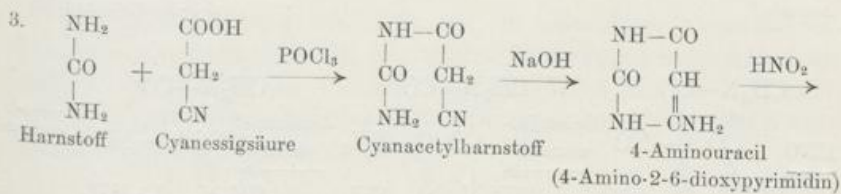
²⁾ Synthesen der Harnsäure:



Coffein entsteht ferner nach folgenden Reaktionen¹⁾:

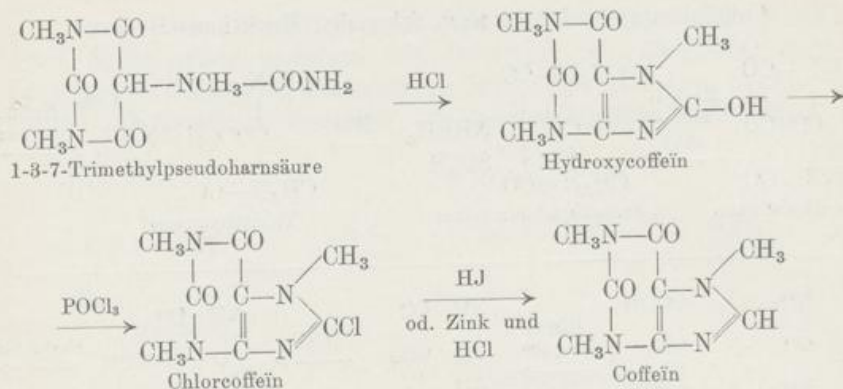


(Fischer und Ach, B. 28 (1895) 2473.)

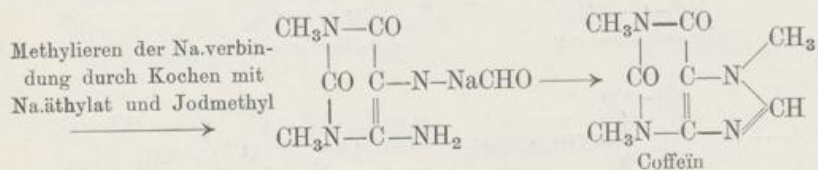
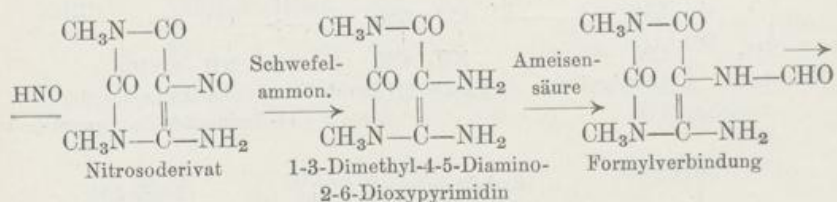
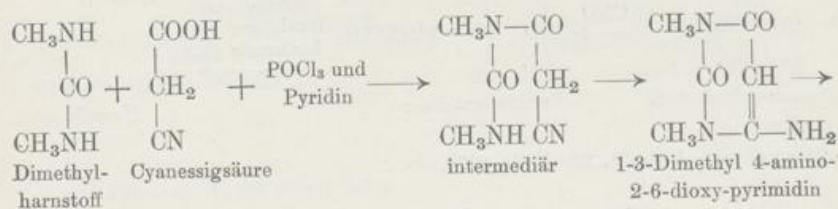


(Traube, B. 33 (1900) 3035.)

¹⁾ Fischer, B. 30 (1897) 564.



Eine andere Synthese¹⁾ geht vom Dimethylharnstoff und der Cyanessigsäure aus und verläuft folgendermaßen:

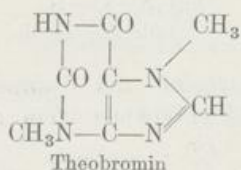


¹⁾ Traube, B. 33 (1900) 3035; A. 331 (1904) 64. Ber. d. deutsch. pharm. Ges. 14 (1904) 5, vgl. auch Baum, Zur Kenntnis der Traubeschen Pyrimidinsynthese, B. 41 (1908) 432.

Coffein kann außerdem dargestellt werden durch Methylieren von Theobromin¹⁾, Theophyllin²⁾ und Xanthin³⁾.

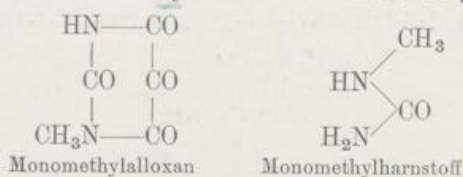
Theobromin, $C_7H_8N_4O_2$ ⁴⁾, kristallisiert ohne Kristallwasser in weißen, mikroskopischen Nadeln, welche, ohne vorher zu schmelzen, bei 290—295° sublimieren. Es ist in Wasser und in Alkohol sehr wenig löslich, in Äther fast unlöslich.

Theobromin ist ein 3-7-Dimethyl-2-6-Dioxypurin (3-7-Dimethylxanthin)

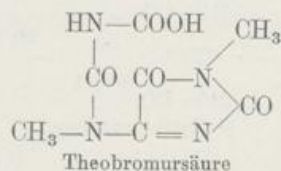


und geht durch Methylieren in Coffein über.

Es wird durch chloresäures Kali und Salzsäure oder durch feuchtes Chlor gespalten in Monomethylalloxan und Monomethylharnstoff⁵⁾:



Durch Einwirkung von Chlor auf, in Chloroform suspendiertes, Theobromin entsteht nicht ein, dem Chlocaffein entsprechendes Derivat, sondern ein chlorreiches Produkt, welches durch Wasser in Theobromursäure umgewandelt wird⁶⁾. Die Struktur dieser Säure entspricht möglicherweise dem Schema:



¹⁾ Strecker, A. 118 (1861) 151. Schmidt und Preßler, A. 217 (1883) 294.

²⁾ Kossel, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 13 (1888) 305.

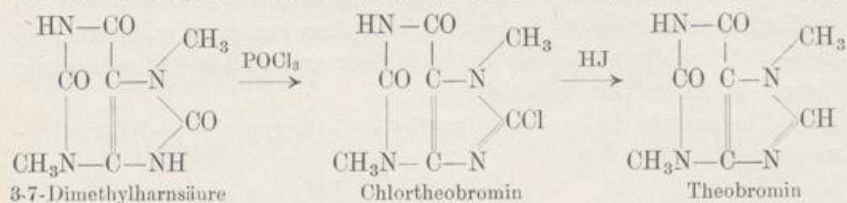
³⁾ Fischer, B. 31 (1898) 2563.

⁴⁾ Woskresensky, A. 41 (1842) 125. Glasson, A. 61 (1847) 335. Rochleder, A. 71 (1849) 9; 79 (1851) 124.

⁵⁾ Fischer, B. 15 (1882) 32, 453; B. 32 (1899) 435; A. 215 (1882) 303. Maly und Andreaseh, Monatsh. f. Chem. 3 (1882) 107.

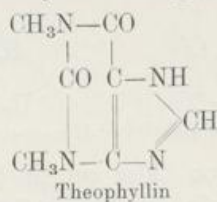
⁶⁾ Fischer und Frank, B. 30 (1897) 2604.

Synthetisch wird Theobromin gewonnen durch Behandlung der 3-7-Dimethylharnsäure¹⁾ mit Phosphoroxychlorid und Überführung des entstandenen Chlortheobromins in Theobromin mittels Jodwasserstoff:

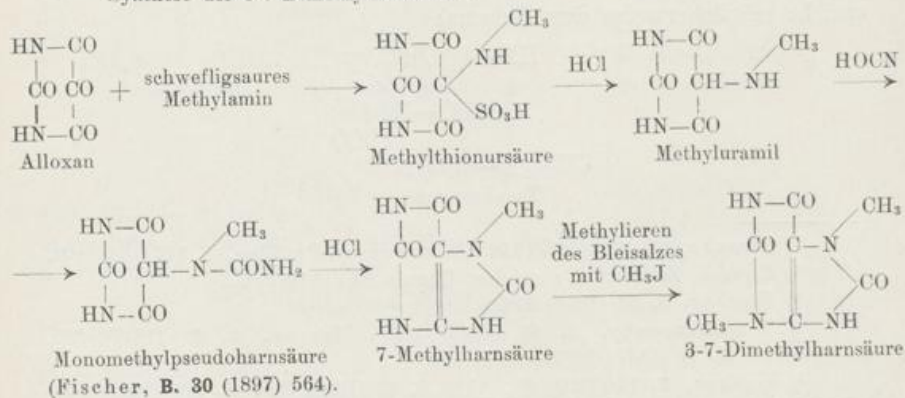


Aus Monomethylharnstoff und Cyanessigsäure wird Theobromin in ähnlicher Weise gebildet²⁾ wie Coffein aus Dimethylharnstoff und Cyanessigsäure (vgl. S. 148).

Theophyllin, $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ ³⁾, ist mit dem Theobromin isomer. Es kristallisiert in Tafeln vom Schmelzpunkt 264° , ist leicht löslich in heißem Wasser, wenig löslich in Alkohol. Seine Struktur entspricht derjenigen eines 1-3-Dimethyl-2-6-Dioxypurins (1-3-Dimethylxanthin)



¹⁾ Fischer, B. 30 (1897) 1839. Fischer und Ach, B. 31 (1898) 1980.
Synthese der 3-7-Dimethylharnsäure:

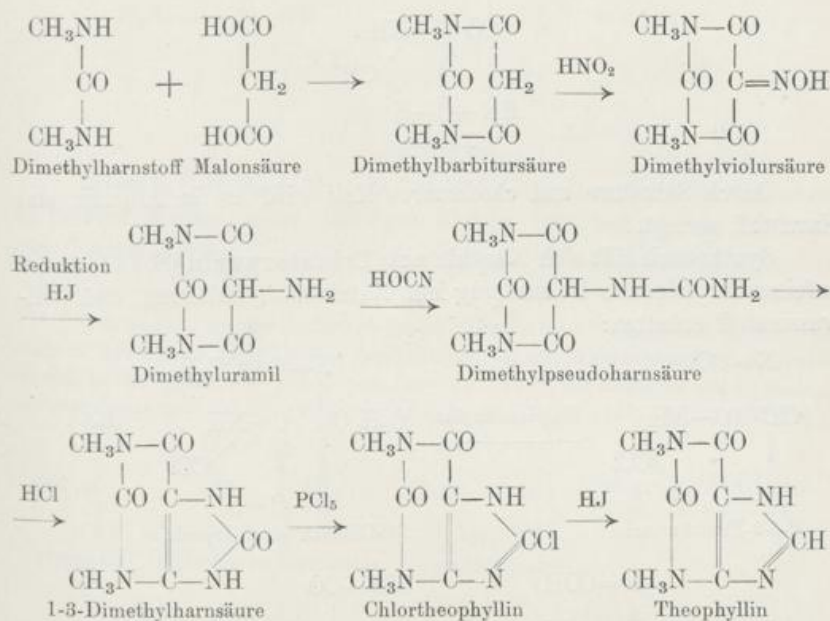


²⁾ Traube, A. 331 (1904) 64.

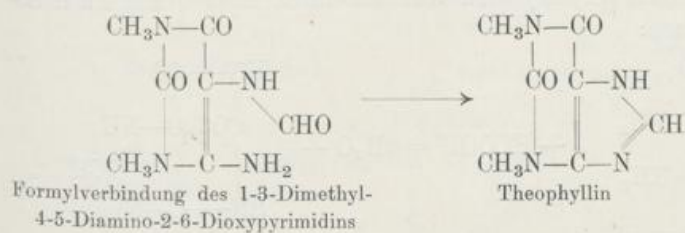
³⁾ Kossel, B. 21 (1888) 2164. Zeitschr. f. physiolog. Chemie 13 298.

da es durch feuchtes Chlor in Dimethylalloxan und Harnstoff zerfällt. Durch Methylieren geht es in Coffein über.

Die synthetische¹⁾ Darstellung des Theophyllins verläuft in folgenden Reaktionen:

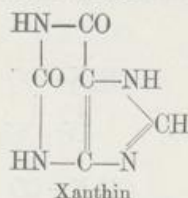


Die Synthese aus Dimethylharnstoff und Cyanessigsäure fällt mit derjenigen des Coffeins zusammen (s. S. 148), nur unterbleibt die Methylierung der Formylverbindung. Durch Erhitzen der Formylverbindung auf ihren bei 250° liegenden Schmelzpunkt spaltet sie Wasser ab und liefert Theophyllin:



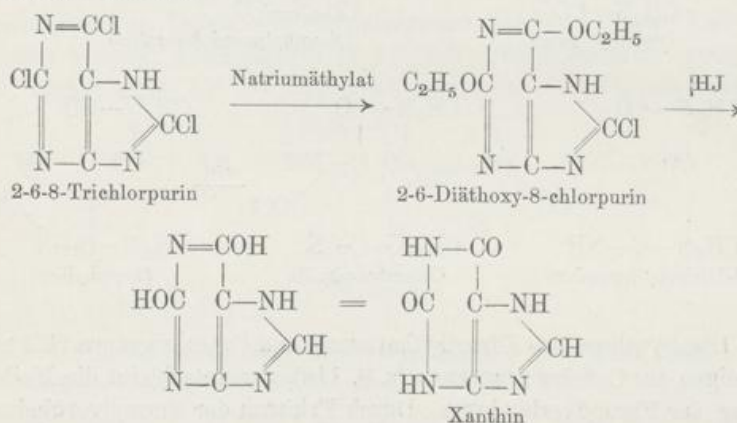
¹⁾ Fischer und Ach, B. 28 (1895) 3135. Synthetisches Theophyllin findet sich als Theocin im Handel.

Xanthin, $C_5H_4N_4O_2$ ¹⁾, bildet ein weißes, in kaltem Wasser, Alkohol und Äther fast unlösliches Pulver. Seine Struktur als 2-6-Dioxypurin entspricht der Formel:

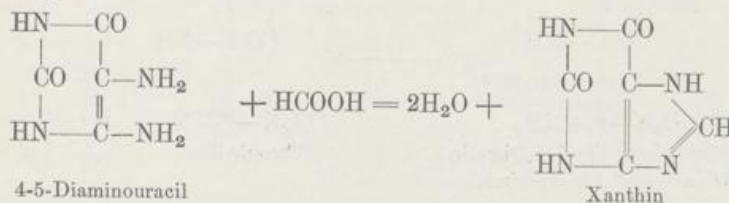


Durch Salzsäure und chloresäures Kali wird es in Alloxan und Harnstoff zerlegt.

Synthetisch läßt sich Xanthin aus Trichlorpurin (S. 144) durch aufeinander folgende Behandlung mit Natriumäthylat und Jodwasserstoff erhalten:

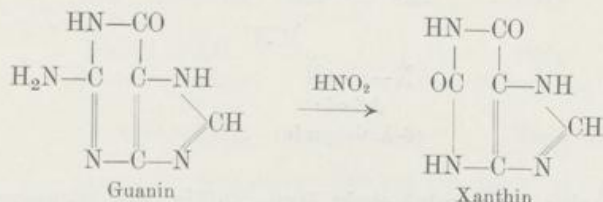


Aus dem, aus Harnstoff und Cyanessigsäure dargestellten 4-5-Diaminouracil (S. 147) wird Xanthin durch Kochen mit Ameisensäure gewonnen:



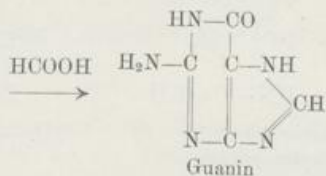
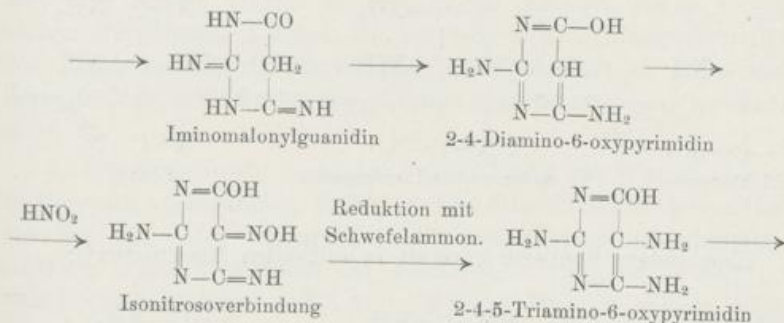
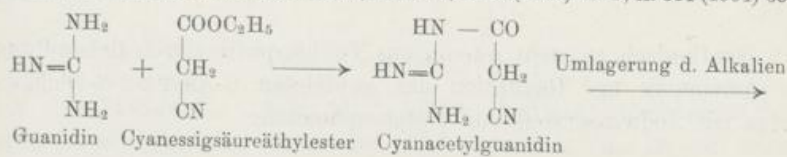
¹⁾ Baginsky, Zeitschr. physiolog. Chemie 8 (1884) 395. Kossel, Zeitschr. physiolog. Chemie 13 (1888) 298.

Xanthin entsteht ferner aus Guanin¹⁾ durch Einwirkung von salpetriger Säure²⁾:



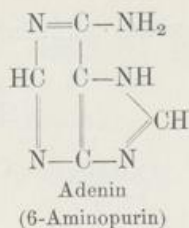
Adenin, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5 + 3\text{H}_2\text{O}$ ³⁾, kristallisiert in langen, sublimierbaren, in heißem Wasser leicht löslichen Nadeln. Es besitzt die Struktur des 6-Aminopurins:

¹⁾ Guanin, ein Bestandteil tierischer Gewebe und Exkremente (Guano) ist auch in den Samen verschiedener Leguminosen, in den Kürbissamen, in gekeimter Gerste, in der Zuckerrübe aufgefunden worden. Es ist aus Guanidin und Cyanessigsäureäthylester synthetisch darstellbar. (Traube, B. 33 (1900) 1371; A. 331 (1904) 65.):

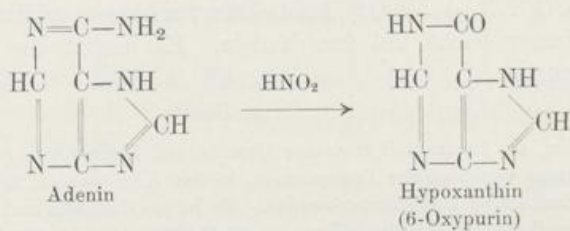


²⁾ Fischer, B. 32 (1899) 468.

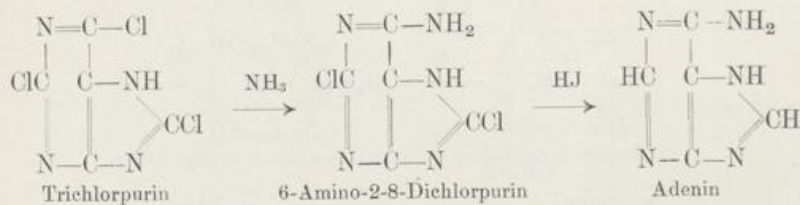
³⁾ Kossel, B. 18 (1885) 1928.



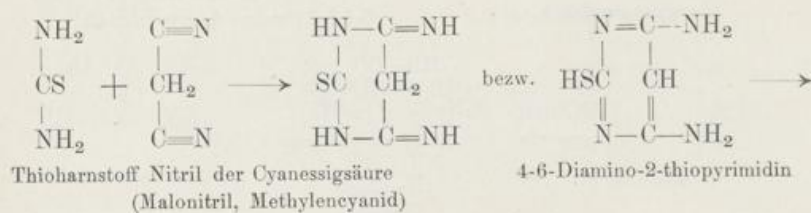
Durch salpetrige Säure wird es in Hypoxanthin (Sarkin) übergeführt:



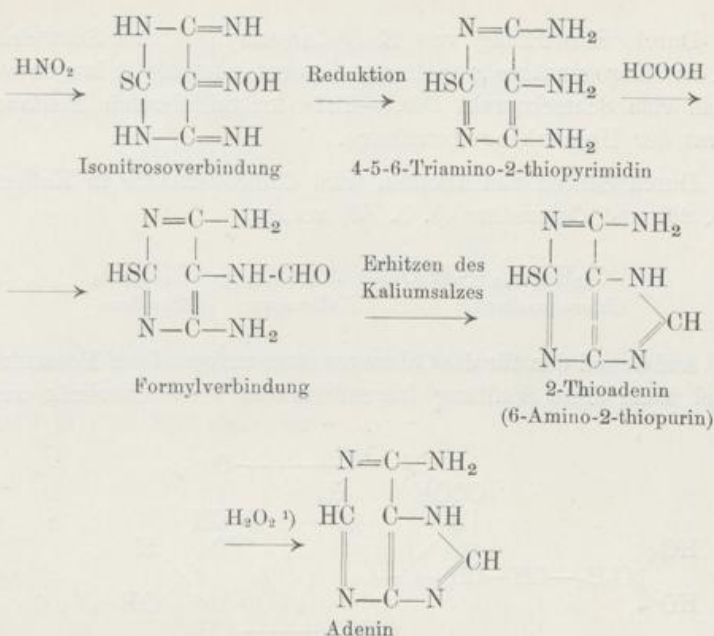
Synthetisch entsteht Adenin aus Trichlorpurin durch Behandlung mit Ammoniak und Reduktion des gebildeten 6-Amino-2-8-Dichlorpurins mit Jodwasserstoff und Jodphosphonium:



Eine andere Synthese verläuft in folgenden Reaktionen¹⁾:



¹⁾ Traube, A. 331 (1904) 69.



*Coffalsäure*²⁾, $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{O}_{15}$, bildet farblose, rhombische, süß schmeckende Prismen, welche bei 255° schmelzen. Sie ist sehr schwer löslich in heißem Wasser und 96 % igem Alkohol, etwas besser in heißem, verdünntem Alkohol; sie löst sich nicht in Essigäther, Benzol und Xylol, in heißem Methylalkohol und Aceton ist sie etwas löslich. Beim Erhitzen mit Säuren oder Alkalien spaltet Coffalsäure Isovaleriansäure ab.

*Chlorogensäure*³⁾, $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_{19}$, kristallisiert aus Wasser in weißen, zu Büscheln angeordneten Nadeln, welche kein Kristallwasser enthalten und bei $206\text{--}207^\circ$ schmelzen. Sie besitzt einen adstringierenden, schwach sauren Geschmack, ist linksdrehend ($[\alpha]_D = -33,1^\circ$), löst sich leicht in Alkohol und Aceton, ziemlich leicht in Wasser, nicht in Äther, Chloroform und Schwefelkohlenstoff. Eisenchlorid färbt die Lösung grasgrün, durch Sodalösung geht die Färbung in blau und rotviolett über.

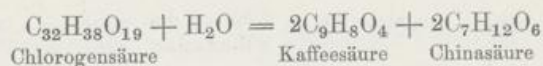
¹⁾ Wird an Stelle von Wasserstoffsuperoxyd Salpetersäure verwendet, so entsteht Hypoxanthin, da die bei der Reaktion entstehende salpetrige Säure auf die Aminogruppe einwirkt.

²⁾ Gortler, A. 359 (1908) 237.

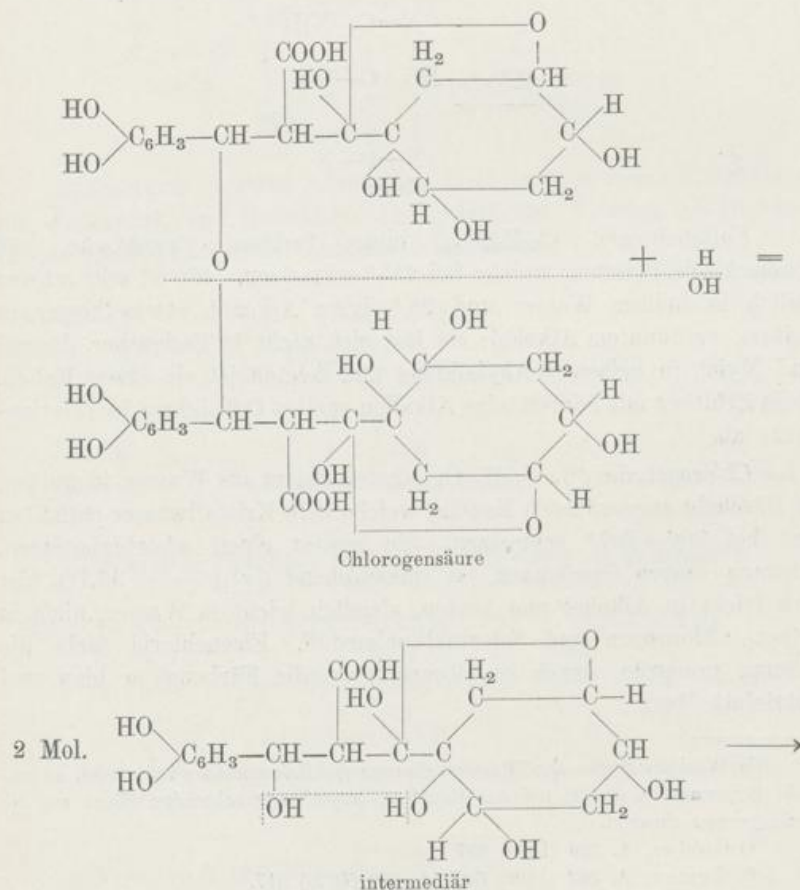
³⁾ Gortler, A. 358 (1908) 327; A. 359 (1908) 217.

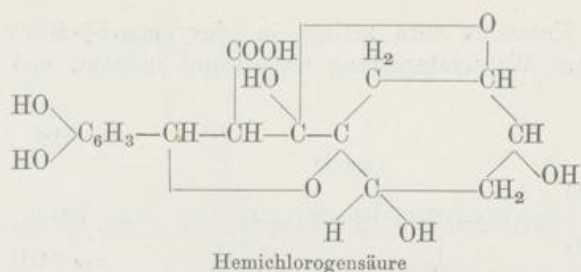
Durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure wird die Chlorogensäure gespalten und es entsteht das, in langen weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 180,5—181° kristallisierende Pentaacetyl-derivat der Hemichlorogensäure.

Durch Säuren und Alkalien wird Chlorogensäure in Kaffeesäure (s. S. 26) und Chinasäure (s. S. 88) zerlegt:

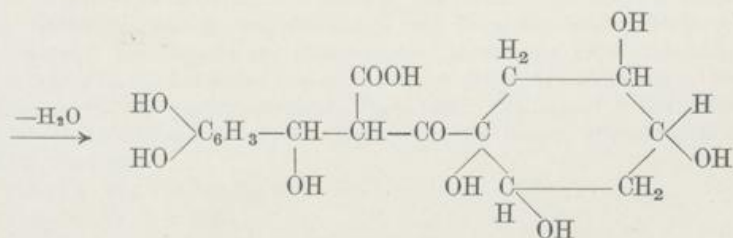
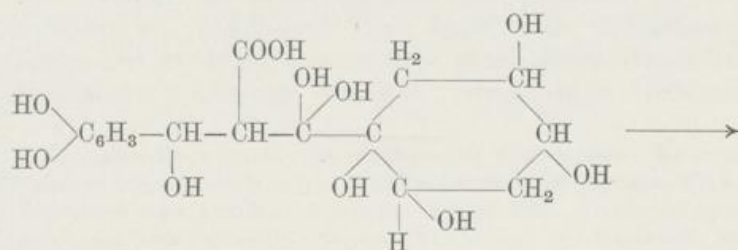
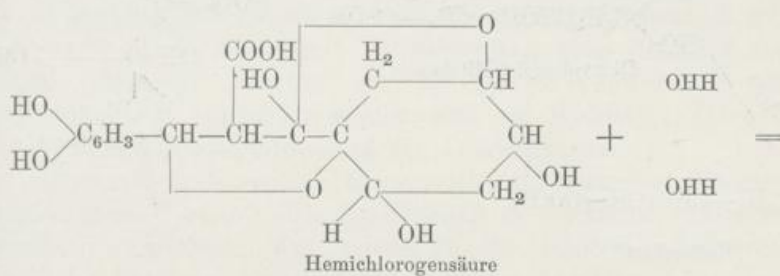


Auf Grund der, für die Chlorogensäure aufgestellten Konstitutionsformel kann diese Spaltung folgendermaßen veranschaulicht werden:





Durch die Einwirkung von Alkali bzw. Säure werden die Sauerstoffbrücken gesprengt, die entstandene Säure geht sofort unter Wasseraustritt in eine Ketosäure über:



Diese Ketosäure wird zerlegt in Dioxypheyl- β -Milchsäure, aus welcher durch Wasserabspaltung Kaffeesäure entsteht, und in Chinasäure:

