

554. Richard Willstätter und Wolfgang Heubner:
Über eine neue Solanaceenbase.

[Mitteilung aus dem Chem. Laboratorium des Schweizerischen Polytechnikums in Zürich].

(Eingegangen am 8. August 1907.)

In den Werkstätten von E. Merck in Darmstadt ist aus *Hyoscyamus muticus* neben dem Hyoscyamin und den bekannten Begleitbasen ein neues Alkaloid isoliert worden. Eine reine Probe desselben stand uns durch die Freundlichkeit der Firma zur Verfügung; wir erfuhren auch, daß die Base inaktiv sei, und daß sie bei 15° das spezifische Gewicht 0.7941 besitze.

Das Alkaloid ist eine farblose Flüssigkeit, die sich mit Wasser unter Erwärmung in jedem Verhältnis mischt und auch mit Alkohol und Äther mischbar ist; sie reagiert stark alkalisch, ihr Geruch ist basisch und stechend, der Geschmack scharf, kratzend; mit Wasserdampf ist sie leicht flüchtig. Die Substanz siedet ohne Zersetzung und konstant bei 169° (korrig.); schon diesem Siedepunkt zufolge ist das Ergebnis der Analyse durch die Formel $C_8H_{20}N_2$ auszudrücken.

0.1694 g Sbst.: 0.4136 g CO_2 , 0.2136 g H_2O . — 0.1754 g Sbst.: 0.4308 g CO_2 , 0.2208 g H_2O . — 0.1600 g Sbst.: 28.0 ccm N (14°, 718 mm).

$C_8H_{20}N_2$. Ber. C 66.67, H 13.89, N 19.44.

Gef. » 66.59, 66.98, » 14.01, 13.97, » 19.50.

Das Alkaloid zeigt das Verhalten einer gesättigten, ditertiären Base. Es ist gegen Kaliumpermanganat in kalter, schwefelsaurer Lösung ganz beständig und reagiert nicht mit Benzolsulfochlorid und Alkalilauge. Die Dämpfe färben den salzsäuregetränkten Fichtenspan nicht.

Pharmakologische Prüfung: Das Chlorhydrat ist in beträchtlichen Dosen ungiftig. An Fröschen waren subcutan Dosen des Salzes, entsprechend 50 mg Base, und an Kaninchen intravenös Dosen bis 0.5 g pro Kilo Körpergewicht völlig unwirksam.

Salze des Alkaloids.

Chlorhydrat. Mit 2 Mol. Salzsäure entsteht ein neutral reagierendes Salz, das wasserfrei in dreiseitigen Prismen krystallisiert. Es ist in Wasser spielend löslich und zerfließt an der Luft; aus Alkohol umkrystallisiert, schmilzt es bei 273° unter Aufschäumen.

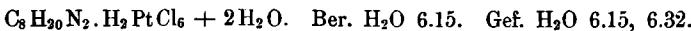
0.1747 g Sbst.: 0.2310 g $AgCl$.

$C_8H_{20}N_2 \cdot 2HCl$. Ber. Cl 32.65. Gef. Cl 32.69.

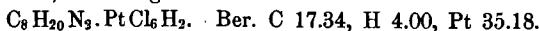
Mit Natriumpikratlösung gibt das Salz die Fällung eines Dipikrates, das in heißem Wasser ziemlich leicht löslich ist und daraus in langen, dünnen Nadeln vom Schmp. 198° krystallisiert.

Chlorplatinat. In heißem Wasser spielend, in kaltem ziemlich schwer löslich. Derbe, scharf ausgebildete Prismen, oft domatisch endigend. Luftbeständig; verliert im Vakuum über Schwefelsäure 2 Mol. Krystallwasser. Schmp. 234° unter Zersetzung.

0.5541 g Sbst. (lufttrocken): 0.0341 g H₂O. — 0.0838 g Sbst.: 0.0053 g H₂O.



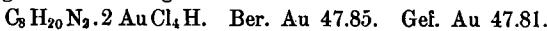
0.2777 g Sbst. (entwässert): 0.1784 g CO₂, 0.1029 g H₂O. — 0.2276 g Sbst. (entwässert): 0.0803 g Pt.



Gef. » 17.52, » 4.14, » 35.28.

Chloraurat. In der Kälte schwer, in heißem Wasser leicht löslich, daraus in goldgelben Prismen krystallisierend; wasserfrei. Sehr leicht löslich in Aceton. Das Aurat sintert gegen 200° und zersetzt sich bei 206—207°.

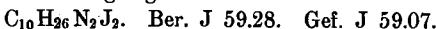
0.3284 g Sbst.: 0.1570 g Au.



Abbau des Alkaloids zum Butadien.

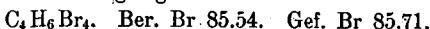
Dijodmethylyat, C₄H₈[N(CH₃)₃J]₂. Hygroskopische Blättchen und Nadelchen, die in Wasser spielend, in Alkohol (heiß in 60 Teilen) und Holzgeist ziemlich schwer löslich, in Chloroform unlöslich sind; auch aus konzentrierter Kalilauge krystallisiert das Salz unverändert. Es schmilzt unter Zersetzung bei 305—308°.

0.2304 g Sbst.: 0.2519 g AgJ.



Bei der Destillation der Ammoniumbase, die aus dem Jodid mit Silberoxyd entstand, erhielten wir ein wäßriges Destillat und ein Gas, das mittels der Absorption durch unverdünntes Brom als reines Butadien identifiziert wurde. Die Reaktion lieferte eine Mischung der beiden von G. Ciamician und P. Magnaghi¹⁾ unterschiedenen stereoisomeren Tetrabromide. Aus der ätherischen Lösung krystallisierte zuerst die Hauptmenge des wohlbekannten, schwerlöslichen α -Bromides (Schmelzpunkt nach Umkrystallisieren aus Alkohol 117°), dessen letzte Anteile sich erst aus der eingedampften und mit Gasolin vermischten Mutterlauge bei längerem Verweilen im Eisschrank abschieden.

0.1822 g Sbst.: 0.3670 g AgBr.



Danach krystallisierte das leicht lösliche Isomere in Täfelchen vom Schmp. 39° (nach Ciamician und Magnaghi Schmp. 39—40°).

¹⁾ Diese Berichte 19, 569 [1886] und G. Ciamician, diese Berichte 20, 3061 [1887].

Das wässrige Destillat aus der Ammoniumbase enthielt neben dem Trimethylamin in geringer Menge zurückgebildetes Tetramethyldiaminobutan, das wir mit Hilfe seines charakteristischen Goldsalzes erkannten.

Der Verlauf der erschöpfenden Methylierung zeigt, daß in dem Alkaloid ein Tetramethyldiaminobutan vorliegt, läßt aber die Stellung der Aminogruppen unbestimmt. Die Auswahl unter den möglichen vier Formeln läßt sich auf synthetischem Wege treffen durch die Methylierung von Tetramethylendiamin (Putrescin).

Darstellung von 1.4-Diamino-butan.

Das Tetramethylendiamin hat zuerst A. Ladenburg¹⁾ aus Äthylencyanid durch Reduktion erhalten. Das Verfahren gibt nur eine geringe Ausbeute. Eine weitere Darstellungsweise ist die Reduktion des Succindialdoxims nach G. Ciamician und C. U. Zanetti²⁾. Dieses zweite Verfahren verdient umso mehr den Vorzug, als es überraschender Weise gelingt, für das Succindialdoxim, das auch als Ausgangsmaterial für den Succindialdehyd von C. Harries wichtig ist, die Ausbeute auf mehr als das Doppelte der bisher erreichten zu steigern. G. Ciamician und C. U. Zanetti haben bei der merkwürdigen Aufspaltung des Pyrrols und seiner Substitutionsprodukte durch Hydroxylamin gerade die konstanten Ausbeuten an den Oximen als charakteristisch für die verschiedenen Pyrrole betrachtet.

Succinaldoxim. Eine Verbesserung besteht vor allem in der Anwendung von 2 Mol. Hydroxylamin an Stelle der von Ciamician und Zanetti vorgeschriebenen 1.16 Mol.

33.5 g Pyrrol werden mit 0.5 l 95-prozentigem Alkohol verdünnt und unter Zusatz von 70—72 g Hydroxylaminchlorhydrat und 53 g Natriumcarbonat 24 Stunden unter Rückfluß gekocht, dann wird die heiße, alkoholische Lösung vom Kochsalz abgegossen und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand nimmt man mit möglichst wenig Wasser auf, filtriert und wäscht mit wenig eiskaltem Wasser, sowie 60-prozentigem Alkohol aus, und zwar vorsichtig, da die Löslichkeit des Oxims garnicht unbedeutend ist. So erhielten wir 26.8 g beinahe reines Succinaldoxim (und bei manchen Versuchen noch weit darüber hinaus), d. i. 80 % vom Pyrrol, während bisher eine 35-prozentige Ausbeute angegeben worden ist³⁾.

¹⁾ Diese Berichte 19, 780 [1886].

²⁾ Diese Berichte 22, 1968 [1889]; 23, 1787 [1890].

³⁾ Bestätigt wurde die Konstanz dieser Ausbeuten in neuerer Zeit von C. Harries (diese Berichte 35, 1183 [1902]), der nur durch Isolierung von unangegriffenem Pyrrol indirekt die Ausbeute auf 50 % steigert.

Das Succinaldoxim ist nicht nur in heißem Alkohol, sondern auch in warmem Wasser ziemlich leicht löslich; es krystallisiert daraus in schönen, zugespitzten Prismen vom Schmp. 171° (unkorr.).

Diamino-butan. Die Reduktion des Oxims scheint uns nach dem Verfahren von H. Goldschmidt¹⁾ viel befriedigender zu verlaufen als bei der Bearbeitung mit Natrium und Alkohol gemäß den Angaben von Ciamician und Zanetti. Nur darf bei der Reduktion mit Natrium, Essigsäure und Alkohol die Temperatur nicht zu niedrig gehalten werden, da sich sonst die Hauptmenge des Succinaldoxims in ein unschmelzbares und unlösliches, amorphes Produkt verwandelt. Wir fanden es vorteilhaft, die Reduktion mit Portionen von 10 g Oxim in 400 ccm absolutem Alkohol bei 50° bis höchstens 60° auszuführen, und zwar mit 150 ccm Eisessig und 1500 g 2.5-prozentigem Natriumamalgam, die alternierend in kleinen Portionen unter Röhren mit der Turbine eingetragen wurden.

Methylierung des 1.4-Diamino-butans.

Das Chlorhydrat des Tetramethylendiamins läßt sich durch alternierende Behandlung mit methylalkoholischer Kalilauge und Jodmethyl quäntitativ zum diquaternären Ammoniumsalz methylieren. Holzgeist und überschüssiges Jodmethyl wurden mit Wasserdampf abblasen, die neutrale, wäßrige Lösung eingeengt und die Hauptmenge des Jodkaliums durch fraktionierte Krystallisation abgetrennt. Dann verwandelten wir, um das Ammoniumsalz rein zu isolieren, das restierende Gemisch von Jodkalium und Jodmethylelat durch Schütteln mit gefälltem Chlorsilber in die Chloride, deren Löslichkeitsverhältnisse viel mehr differieren. Aus der wäßrigen Lösung scheidet sich beim Konzentrieren nur Chlorkalium ab; den Trockenrückstand, welchen das Filtrat hinterließ, reinigten wir durch Aufnehmen in wenig siedendem absolutem Alkohol. Auf Zusatz von Aceton schied die alkoholische Lösung das Hexamethyl-tetramethylendiammoniumchlorid rein in farblosen Tafeln aus.

Der Versuch lag nahe, durch Erhitzen dieses quaternären Salzes zum tertiären Diamin zu gelangen, da ja im allgemeinen die Ammoniumchloride in Chlormethyl und tertiäre Base dissoziieren. Aber in unserem Falle lieferte die Destillation an Stelle des erwarteten Tetramethyldiaminobutans in der Hauptsache ein Monamin, das durch die Analyse seines Jodmethylelates als *N*-Methyl-pyrrolidin erkannt wurde. Es war nicht ausschließlich gebildet, aber es läßt sich gerade mit Hilfe des Ammoniumjodides rein abtrennen von einem nur in geringer

¹⁾ Diese Berichte 19, 3232 [1886].

Menge auftretenden Nebenprodukt, einer Base, deren Jodmethyлат in **kaltem, absolutem Alkohol** wesentlich schwerer löslich ist.

Das *N*-Methylpyrrolidin-jodmethyлат ist schon in **kaltem Alkohol** wie in Wasser sehr leicht löslich, nicht löslich in Chloroform. Es krystallisiert in langen, mitunter zugespitzten Prismen, die sich erst über 300° zersetzen. Es ist nicht hygrokopisch¹⁾.

0.0706 g Sbst.: 0.0724 g AgJ.

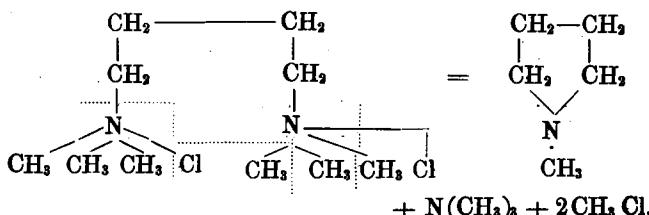
$C_6H_{14}NJ$. Ber. J 55.88. Gef. J 55.41.

Das Chloraurat des *N*-Methylpyrrolidinchlormethylates ist in **kaltem Wasser** schwer, in siedendem ziemlich schwer löslich, sehr leicht in Aceton, nicht in Alkohol. Es krystallisiert in sechsseitigen Prismen mit aufgesetzten Pyramiden. Schmp. 286° (Zers.)

0.1018 g Sbst.: 0.0458 g Au.

$C_6H_{14}NCl_4Au$. Ber. Au 44.91. Gef. Au 44.99.

Bei der trocknen Destillation des Salzes ist also außer Chlor-methyl auch Trimethylamin abgespalten worden unter Schließung des Pyrrolidinringes, nach dem Schema:



Vergleich der diquaternären Ammoniaksalze aus dem Alkaloide und aus 1,4-Diamino-butani.

Das Produkt der Methylierung von Tetramethylendiamin haben wir in der Form des Chlorids, der gold- und platinchlorwasserstoffsauren Salze und des Pikrats mit dem quaternären Derivate der Solanaceen-base verglichen. Dabei hat sich die vollkommene Übereinstimmung ergeben. Die Stellung 1,4 der Aminogruppen ist dadurch bestimmt, und dem Alkaloid kommt die Konstitution zu:



Die Tropanbasen, welche den Hauptanteil der Alkaloide aus *Hyoscyamus* darstellen, werden also von einer Verbindung begleitet, in der man nur ein nicht vollständig gewordenes Pyrrolidinderivat erkennen kann.

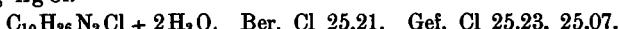
¹⁾ Das Jodid ist schon von G. Ciamician und P. Magnaghi (Gazz. Chim. Ital. 15, 485) erhalten und als leicht löslich in Alkohol sowie zerfließlich beschrieben worden. In diesem einen Punkt ist unsere Beobachtung abweichend.

Alle nachstehenden Angaben über die quaternären Ammoniumsalze sind sowohl an den Derivaten des Alkaloids beobachtet worden wie an den synthetischen Präparaten. Bei den Analysen bezeichnen wir die Alkaloidderivate mit a, die synthetischen Präparate mit b.

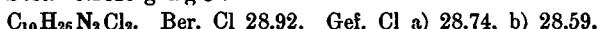
Hexamethyl-tetramethylen diammoniumchlorid, $(\text{CH}_3)_4[\text{N}(\text{CH}_3)_3]_2\text{Cl}_2$.

Krystallisiert aus Alkohol in tafelförmig ausgebildeten Prismen; luftbeständig, spielend löslich in Wasser. In gleichen Teilen siedenden Alkohols löslich, auch leicht in kaltem. Das Salz enthält exsikkatortrocken noch annähernd 2 Mol. Krystallwasser (ber. 2H₂O 12.81 %, gef. H₂O 11.92, 10.65), die erst bei 125° abgegeben werden; das wasserhaltige Salz schmilzt bei 116—117°.

a) (exsiccatortrocken.) 0.2622 g Sbst.: 0.2676 g Ag Cl.— 0.0934 g Sbst.: 0.0947 g Ag Cl.



a) (bei 125° getr.) 0.2339 g Sbst.: 0.2719 g Ag Cl.— b) (bei 125° getr.) 0.1578 g Sbst.: 0.1825 g Ag Cl.



Das Chlorid wird von Pikrinsäurelösung gefällt; das Pikrat ist in kaltem Wasser sowie in siedendem Alkohol sehr schwer, in siedendem Wasser ziemlich leicht löslich. Es krystallisiert in goldgelben, dünnen, drei- und sechseitigen Prismen, die bei 285° unter Zersetzung schmelzen.

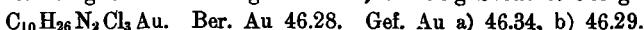
Chlorplatinat. Orangegelbe, vierseitige Säulchen, die bei 279° unter Zersetzung schmelzen. In 7 Teilen Wasser beim Kochen, in 50 Teilen bei 20° löslich, unlöslich in Alkohol. Für die Analyse über Schwefelsäure getrocknet, wobei nur 0.8—1.6 % Wasser abgegeben wurden.

a) 0.2364 g Sbst.: 0.0787 g Pt.— b) 0.2024 g Sbst.: 0.0676 g Pt.



Chlaurat. Das Chlorid gibt auch in großer Verdünnung mit Goldchlorwasserstoffsaure einen gelben Niederschlag, der aus heißem, salzsäurehaltigem Wasser in dendritischen Aggregaten von Prismen krystallisiert; wasserfrei. Das Salz ist in siedendem Wasser ziemlich schwer, in kaltem sehr schwer löslich, leicht löslich in Aceton, unlöslich in Alkohol. Zersetzungspunkt je nach dem Erhitzen zwischen 304° und 309°.

a) 0.2909 g Sbst.: 0.1348 g Au.— b) 0.2264 g Sbst.: 0.1048 g Au.



Zur Kenntnis des Putrescins.

Hinsichtlich des Vorkommens von Tetramethyldiamin als Fäulnisbase finden wir in der Literatur eine Unsicherheit, welche keine Beachtung gefunden hat.

Bekanntlich hat L. Brieger¹⁾ bei der Fäulnis menschlicher Organe das Putrescin von der Zusammensetzung C₄H₁₂N₂ zuerst aufge-

¹⁾ Weitere Untersuchungen über Ptomaine (Berlin 1885) S. 42 ff. und Untersuchungen über Ptomaine, III. Teil (Berlin 1886), S. 100.

funden. Später haben L. v. Udránszky und E. Baumann¹⁾ das Auftreten von Tetramethylendiamin im Harn und in den Fäces bei Cystinurie beobachtet; dabei bedienten sie sich der Benzoylierungsmethode zum Isolieren und zur Kennzeichnung der Base. v. Udránszky und Baumann haben die Identität dieses Tetramethylendiamins mit dem Produkt der Reduktion von Äthylencyanid nach Ladenburg festgestellt und auch an Hand eines Originalpräparates die Identität mit der Fäulnisbase von Briege. Darüber sagen sie²⁾: »Bei der Benzoylierung des Putrescins wurde die Vermutung, daß dieses nichts anderes als Tetramethylendiamin sei, welche Hr. Prof. Briege von vornherein mit uns teilte, durchaus bestätigt.«

Die Entstehung des Putrescins bei der Eiweißfäulnis hat A. Ellinger³⁾ durch die Beobachtung aufgeklärt, daß das Ornithin bei der Pankreasfäulnis in Tetramethylendiamin übergeht.

Die zitierte Vermutung Briegers, das Putrescin sei identisch mit Diaminobutan, und die bestätigte und jetzt allgemein angenommene Identität stehen aber in solchem Widerspruch mit zahlreichen Beobachtungen von Briege, daß es scheint, es müsse doch eine andere, eine isomere Base der Beschreibung von Briege zu Grunde gelegen haben.

Nach Briege gab nämlich das Putrescin ein Nitrosamin. Bei der Methylierung war es durchaus unmöglich, mehr als vier Methylgruppen in das Putrescin einzuführen. Diesen Beobachtungen, die allein schon anzeigen, daß Putrescin ein Diamin mit zwei sekundären Aminogruppen ist, sei noch ein neuer Unterschied zwischen Putrescin und Tetramethylendiamin angereicht.

Das Ammoniumsalz, welches Briege durch Methylierung von Putrescin erhielt, wirkte muscarinartig. Das von uns dargestellte quaternäre Methylammoniumchlorid aus 1.4-Diaminobutan zeigt hingegen typische Curarinwirkung.

Versuche am Frosch. Chlorid aus 15 mg Ammoniumbase erzeugt in 20 Minuten totale Lähmung; dabei Herzschlag ganz intakt.

Versuche am Kaninchen. Pro kg Tier Chlorid aus 60 mg Ammoniumbase intravenös lähmt binnen wenigen Minuten die ganze Skelettmuskulatur vollständig. Atmung sistiert beinahe, Herz schlägt kräftig weiter; binnen einer Stunde Erholung.

¹⁾ Diese Berichte 21, 2744, 2938 [1888]; Ztschr. f. physiol. Chem. 13, 562 [1889].

²⁾ Ztschr. f. physiol. Chem. 13, 575.

³⁾ Diese Berichte 31, 3183 [1898].
