

777. W. Poethke:

Die Alkaloide von Veratrum album.

2. Mitteilung¹⁾: Die einzelnen Alkaloide und ihre Beziehungen zueinander.
Protoveratridin, Germerin, Protoveratrin.

(Aus der Pharmazeutischen Abteilung des Laboratoriums für angewandte Chemie und Pharmazie der Universität Leipzig; Vorstand Professor Dr. K. H. B a u e r.)

Eingegangen am 6. Juli 1937.

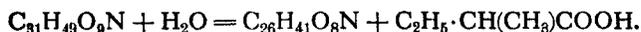
Über die Konstitution der Veratrumalkaloide und ihre gegenseitigen Beziehungen war, wie schon in der ersten Mitteilung¹⁾ erwähnt wurde, bisher nichts bekannt. Eine Verwandtschaft zwischen Jervin, Rubijervin und Pseudojervin wurde von Wright und Luff vermutet, und Salzberger nahm Beziehungen zwischen Protoveratridin, Protoveratrin und Veratrin an.

Protoveratridin und Germerin.

Für das Protoveratridin stellte Salzberger auf Grund der Analyse der freien Base und des Chloroplatinats die Formel $C_{26}H_{45}O_8N$ auf. Dagegen fand ich die Zusammensetzung $C_{31}H_{49}O_8N$, die durch die Analyse des Hydrochlorids, Pikrats, Chloroplatinats und Chloroaurats bestätigt wurde.

Die Analyse des Germerins und einer Reihe gut kristallisierender Salze (Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrorhodanid, saures Sulfat, Pikrat, Chloroaurat), sowie die Bestimmung der Molekulargröße durch Titration führten zu der Formel $C_{36}H_{57}O_{11}N$.

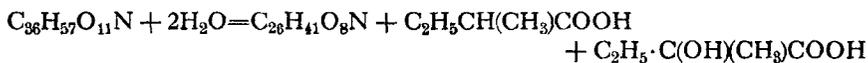
Protoveratridin und Germerin ergeben mit konz. Schwefelsäure die gleiche Rotfärbung, wobei in beiden Fällen ein buttersäureähnlicher Geruch auftritt. Dieses Verhalten ließ Beziehungen zwischen beiden Alkaloiden möglich erscheinen, und außerdem konnte vermutet werden, daß es sich um Esteralkaloide handelt. Es wurde daher versucht, Protoveratridin durch alkoh. Lauge zu spalten, was auch leicht gelang. Hierbei entstand eine gut kristallisierende Base $C_{26}H_{41}O_8N$ neben einer flüchtigen Säure von der Zusammensetzung $C_8H_{10}O_2$, also einer Valeriansäure. Diese war optisch aktiv, und zwar linksdrehend, so daß nur l-Methyl-äthyl-essigsäure in Betracht kam. Die Spaltung des Protoveratridins erfolgt somit nach der Gleichung:



Diese Gleichung stellt den Vorgang nur schematisch dar. Tatsächlich findet zunächst eine sehr schnell verlaufende Alkoholyse statt, wobei kein Alkali verbraucht wird und neben dem basischen Spaltprodukt Methyl-äthyl-essigsäure-ester entsteht. Dieser wird dann bei weiterer Einwirkung der alkoh. Lauge verseift.

¹⁾ 1. Mitteilung: Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 275, 357 (1937).

Auch Germerin ließ sich durch alkoh. Lauge leicht spalten. Dabei wurde dieselbe Base $C_{26}H_{41}O_8N$ erhalten wie aus Protoveratridin. Um die Beziehung zum Germerin anzudeuten, will ich sie Germin nennen. Als saures Spaltprodukt wurde wie beim Protoveratridin l-Methyl-äthyl-essigsäure gefunden, und außerdem konnte eine nicht flüchtige, gut kristallisierende Säure $C_5H_{10}O_3$, also eine Oxyvaleriansäure, isoliert werden. Der Schmp. von 72 bis 73° (korr.) zeigte, daß Methyl-äthyl-glykolsäure vorlag. Demnach verläuft die Spaltung des Germerins nach der Gleichung:



Wenn auch nach diesen Beobachtungen das Protoveratridin, das ja nicht von vornherein in *Veratrum album* enthalten ist²⁾, mit größter Wahrscheinlichkeit als ein Spaltprodukt des Germerins angesehen werden konnte, so war doch der sichere Beweis hierfür durch die direkte Überführung des Germerins in Protoveratridin zu erbringen. Die Spaltung des Germerins durch alkoh. Lauge bei Anwendung von nur einem Äquivalent Alkali führte nun nicht — wie es hätte erwartet werden können — zu Protoveratridin, sondern gleich zu Germin. Die Erklärung hierfür liefert der oben geschilderte Reaktionsverlauf, wonach zunächst eine Alkoholyse erfolgt, ohne daß Alkali verbraucht wird. Die Bildung von Protoveratridin war daher nur bei Ausschluß von Alkohol zu erwarten, und tatsächlich konnte bei der Einwirkung von Barytwasser auf Germerin neben unverändertem Alkaloid und Germin auch Protoveratridin erhalten werden.

Damit sind die Beziehungen zwischen Protoveratridin und Germerin geklärt; das Germerin ist der Methyl-äthyl-glykolsäure-ester des Protoveratridins, das Protoveratridin ist der Methyl-äthyl-essigsäure-ester des Germins. Da Protoveratridin nur bei Anwendung des Barytverfahrens aus *Rhizoma Veratri* erhalten wird, so erklärt sich seine Bildung durch Abspaltung der Methyl-äthyl-glykolsäure aus einem Teil des Germerins. In geringem Maße erfolgt ein weiterer Abbau bis zum Germin, denn auch dieses wurde bei der Darstellung der Alkaloide in Spuren erhalten, wenn das Filtrat der Ammoniak- und Natriumkarbonatfällung mit Chloroform ausgeschüttelt wurde. Die Identifizierung der auf diese Weise gewonnenen neuen Base bereitete zunächst Schwierigkeiten, bis die Spaltung des Protoveratridins Aufklärung brachte.

Es besteht nun auch die Möglichkeit, daß durch Abspaltung von Methyl-äthyl-essigsäure aus Germerin ein weiteres Alkaloid, der Methyl-äthyl-glykolsäure-ester des Germins, gebildet wird. Dieses konnte aber bisher weder bei der Darstellung der Alkaloide noch bei den Spaltungsversuchen mit Germerin beobachtet werden.

Die weitere Klärung der Konstitution des Protoveratridins und des Germerins ist nun zurückgeführt auf die Konstitutionsbestimmung des Germins. Die Formel des Germins $C_{26}H_{41}O_8N$ ist der des

²⁾ 1. Mitteilung: Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 275, 362 (1937).

Cevins $C_{27}H_{43}O_8N$ (Spaltprodukt des Cevadins, des einen Bestandteils des Veratrin) sehr ähnlich. Wie gering der Unterschied zwischen beiden Formeln ist, tritt noch deutlicher hervor, wenn man den Prozentgehalt der einzelnen Elemente vergleicht.

Es berechnen sich:

für $C_{26}H_{41}O_8N$: 62.99% C; 8.34% H; 25.84% O; 2.83% N;

für $C_{27}H_{43}O_8N$: 63.61% C; 8.51% H; 25.13% O; 2.75% N.

Außerdem stimmen Germin und Cevin in wesentlichen Eigenschaften überein, so färben sich beide mit konz. Schwefelsäure rot und besitzen keinen eigentlichen Schmelzpunkt. Nach den Angaben von Freund und Schwarz³⁾ sintert Cevin bei 155 bis 160° und ist erst bei 195 bis 200° durchgeschmolzen. Germin beginnt zwischen 160 und 170° zu sintern und ist bei etwa 220° geschmolzen. Diese Temperaturen sind außerdem etwas abhängig von der Größe der Kristalle und dem Lösungsmittel, aus dem das Germin kristallisiert ist.

Wegen der auffallenden Ähnlichkeit von Germin und Cevin erschien es notwendig, beide Alkaloide genau zu vergleichen, und daher wurde Cevin durch Spaltung von Cevadin nach den Angaben von Freund und Schwarz³⁾ hergestellt. Es zeigte sich nun, daß Germin und Cevin außer in den erwähnten, noch in anderen Eigenschaften übereinstimmen.

Beide lösen sich beträchtlich in kaltem Wasser und weniger in heißem Wasser. Durch Zusatz von Ammoniak zu der Lösung eines Salzes erfolgt in beiden Fällen keine Abscheidung der freien Base, mit Pikrinsäure entsteht kein Niederschlag und mit Mayers Reagens nur in konz. Lösungen. Bei der Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd bilden beide Alkaloide ein Aminoxyd.

Abweichungen wurden dagegen bei den folgenden Eigenschaften beobachtet: Cevin ist bisher aus keinem anderen Lösungsmittel als aus Wasser oder stark verd. Alkohol kristallisiert erhalten worden. Germin kristallisiert nicht nur gut aus Wasser, sondern auch aus Äthylalkohol, Methylalkohol, Azeton und Chloroform. Cevin ist linksdrehend und hat in Äthylalkohol die spezif. Drehung $[\alpha]_D^{17} = -17.52^\circ$ ⁴⁾, Germin dagegen ist rechtsdrehend und ergibt in Äthylalkohol $[\alpha]_D^{20} = +4.8^\circ$. Eine Lösung von Cevin in wenig Alkohol gibt nach Zusatz alkoh. Kalilauge beim Reiben einen Brei sehr dünner Nadeln von Cevinkalium. Germin ergab bei gleicher Behandlung nur allmählich eine Trübung (vermutlich K_2CO_3). Cevinoxid schmilzt nach vorherigem Sintern bei 275 bis 278°⁵⁾, Germinoxyd schmilzt dagegen scharf bei 249° (korr.).

Aus den angeführten Eigenschaften ergibt sich nun, daß Cevin und Germin wohl einander sehr ähnlich, aber doch nicht identisch sind. Die Formel des Cevins enthält ein C-Atom und zwei H-Atome mehr als die des Germins, und es wäre daher naheliegend anzunehmen, daß Cevin ein Methyläther des Germins sei. Nach Macbeth und Robinson⁴⁾ enthält aber Cevin keine Methoxygruppe, so daß diese Vermutung hinfällig wird. Ferner wäre an Homologie zu denken. Das verschiedene Verhalten von Germin und Cevin gegenüber alkoh. Kalilauge scheint allerdings wenig für diese An-

³⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 32, 800 (1899).

⁴⁾ J. chem. Soc., London 121, 1571 (1922).

⁵⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 1946 (1904).

nahme zu sprechen, so daß eine Entscheidung noch nicht getroffen werden kann.

Zu den auffallenden Eigenschaften des Germins gehört seine Fähigkeit zur Bildung von Molekülverbindungen mit den verschiedensten Lösungsmitteln. So kristallisiert es aus Chloroform mit drei, aus Methylalkohol mit zwei Molekülen des Lösungsmittels. Ein Molekül Äthylalkohol wird so fest gebunden, daß es selbst bei 100° im Vakuum nicht entweicht. Aus Wasser scheidet sich Germin bei Zimmertemperatur mit 3H₂O, in der Hitze mit 1H₂O ab.

Germin ist eine tertiäre Base, es enthält keine Methoxyl- und keine Methylendioxygruppe, was damit auch für Protoveratridin und Germerin zutrifft. Bei der Prüfung auf Methylendioxygruppen war die Methode von Gaebel⁶⁾ nicht anwendbar, da durch die ziemlich konzentrierte Schwefelsäure eine weitgehende Zersetzung des Alkaloids unter Schwarzfärbung der Lösung erfolgte. Es wurde daher eine neue Arbeitsweise angewandt, bei der die Substanz mit Schwefelsäure ohne Phloroglucin erwärmt und im Destillat mit Morphinschwefelsäure auf Formaldehyd geprüft wurde. Hiernach war im Germin keine Methylendioxygruppe festzustellen.

Eine Bestimmung der Hydroxylgruppen im Germin wurde nach Zerevitinoff und durch Azetylierung versucht. Die nach Zerevitinoff erhaltenen Werte stimmten am besten auf sechs aktive H-Atome, während das azetylierte Germin nur fünf Azetylgruppen enthielt. Protoveratridin muß eine freie Hydroxylgruppe weniger besitzen als Germin; es wurden aber ebenfalls sechs aktive H-Atome gefunden. Im Germerin ist eine weitere Hydroxylgruppe verestert, aber durch die Methyl-äthyl-glykolsäure kommt eine neue hinzu, so daß es die gleiche Anzahl enthält wie das Protoveratridin. Nach Zerevitinoff wurden sieben aktive H-Atome und im azetylierten Germerin vier Azetylgruppen gefunden.

Diese Ergebnisse sind in zweierlei Hinsicht auffällig. Einmal stimmt die Zahl der aktiven H-Atome nicht mit der der azetylierbaren Hydroxylgruppen überein, und andererseits ergeben die Ester des Germins — Protoveratridin und Germerin — nicht weniger aktive H-Atome als das Germin selbst. Ähnliche Verhältnisse haben bereits Freund und Schwarz⁷⁾ beim Cevin und seinen Estern beobachtet. So wurden im Cevin sechs aktive H-Atome gefunden, aber es bildet nur eine Diazetyl- und eine Dibenzoylverbindung. Freund und Schwarz deuteten dieses Ergebnis so, daß sie sechs Hydroxylgruppen, aber darunter nur zwei azylierbare annahmen. Wahrscheinlicher wäre vielleicht die Annahme, daß im Cevin nur zwei Hydroxylgruppen und vier weitere aktive H-Atome in unbekannter Bindung vorhanden sind. Demnach möchte ich auch für das Germin annehmen, daß es fünf Hydroxylgruppen und ein weiteres aktives H-Atom in bisher unbekannter Bindung enthält. Die Differenz zwischen den nach Zerevitinoff gefundenen aktiven H-Atomen und der Zahl der durch Azetylierung ermittelten Hydroxylgruppen ist bei Germin gering gegenüber der Differenz beim

⁶⁾ Arch. Pharmaz. 248, 225 (1910).

⁷⁾ J. prakt. Chem. [2] 96, 236 (1917).

Cevin, und es wäre daher nicht ausgeschlossen, daß diese Differenz beim Germin auf eine Ungenauigkeit der Zerewitinoff-Bestimmungen zurückzuführen ist. Doch gerade die Befunde beim Cevin lassen es möglich erscheinen, daß auch beim Germin ähnliche Verhältnisse vorliegen.

Die unerwartete Erscheinung, daß ein Ester dieselbe Zahl aktiver H-Atome ergibt wie der zugrunde liegende Alkohol, ist auch bereits von Freund und Schwarz beobachtet worden. So fanden sie im Dibenzoylcevin ebenfalls sechs aktive H-Atome wie im Cevin, ohne hierfür eine Erklärung geben zu können. Jedenfalls wird sich dieses Ergebnis wie das beim Protoveratridin und Germerin nur so deuten lassen, daß durch die Estergruppe ein aktives H-Atom bedingt wird, wenn auch noch nicht gesagt werden kann, in welcher Weise die Reaktion verläuft. Auch Lukeš und Přeučil⁸⁾ führen die bei der Einwirkung von Methylmagnesiumjodid auf 1,2-Dimethyl-pyrrolon(5)-3-karbonsäureester beobachtete Entwicklung von Methan auf eine Reaktion der Estergruppe zurück.

Die weiteren Untersuchungen über das Germin waren bisher meist ergebnislos.

Bei der Einwirkung von Diazomethan erfolgte keine Methylierung, woraus hervorgeht, daß das Germin keine phenolische Hydroxylgruppe enthält.

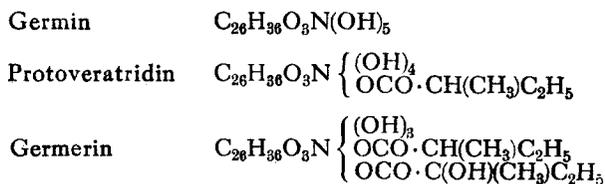
Jodmethyl wurde angelagert und in methylalkohol. Lösung war die Reaktion am 2. Tage beendet, aber es gelang nicht, das Jodmethylat in reiner Form zu isolieren. Bei der Methylierung in Chloroform, worin das Jodmethylat schwer löslich ist, wurde zwar ein etwas besseres Produkt erhalten, aber die Reaktion verlief so langsam, daß nach einer Woche noch nicht die Hälfte des angewandten Germins umgesetzt war.

Bei der Einwirkung von Bromzyan bildete sich nur das Hydrobromid des Germins.

Die Oxydation von azetyliertem Germin durch Chromsäure in Eisessig trat erst nach Zusatz von Wasser ein. Dabei wurde anscheinend ein Teil des Germins vollständig oxydiert, denn es konnte neben unveränderter Azetylverbindung kein Oxydationsprodukt gefaßt werden.

Die Dehydrierung mit Merkuriazetat erfolgte langsam bei schwachem Erwärmen. Nach Abscheidung einer 2H entsprechenden Menge Merкуроазetat wurde ein brauner Sirup erhalten, aus dem kein analysierbares Produkt gewonnen werden konnte.

Nach den bisherigen Untersuchungen lassen sich die Formeln des Germins, Protoveratridins und Germerins folgendermaßen auflösen:



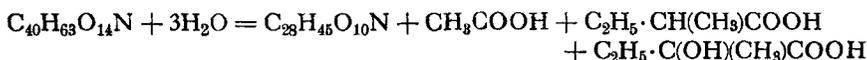
⁸⁾ Chem. Zentralblatt 1936, I, 2081.

Protoveratrin.

Dem Protoveratrin erteilte Salzberger nach der Analyse der freien Base und des amorphen Chloroaurats die Formel $C_{32}H_{51}O_{11}N$. Die Kristallisation des Chloroaurats und die Herstellung anderer zur Analyse geeigneter Salze ist ihm infolge der leichten Zersetzlichkeit des Protoveratrins nicht geglückt.

Ohne besondere Schwierigkeiten ist es mir nun gelungen, eine Reihe gut kristallisierender Salze herzustellen, und zwar das Hydrochlorid, das Hydrobromid, das Hydrojodid, das Hydrorhodanid, das Pikrat und das Chloroaurat. Das letztere, das Salzberger nur in amorphem Zustand erhielt, konnte auch in kristallisierter Form gewonnen werden. Die Analyse dieser Salze und der freien Base ergaben nun für das Protoveratrin die Formel $C_{40}H_{63}O_{14}N$. Hiermit stimmt die Formel von Salzberger in der prozentualen Zusammensetzung fast überein, denn für $C_{40}H_{63}O_{14}N$ berechnen sich 61.42% C; 8.13% H; 28.66% O; 1.79% N und für $C_{32}H_{51}O_{11}N$ 61.40% C; 8.22% H; 28.14% O; 2.24% N. Die von Salzberger ausgeführten Analysen des freien Protoveratrins sind daher durchaus richtig, dagegen hat er bei der Analyse des Chloroaurats einen zu hohen Goldgehalt und damit ein zu niedriges Molekulargewicht gefunden.

Wie Protoveratridin und Germerin, so war auch Protoveratrin durch alkoh. Lauge leicht zu spalten. Dabei entstanden drei Säuren — Essigsäure, l-Methyl-äthyl-essigsäure und Methyl-äthyl-glykolsäure —, von denen die beiden letzteren bereits beim Abbau des Germerins erhalten werden. Die Spaltung des Protoveratrins wird demnach durch die Gleichung wiedergegeben:

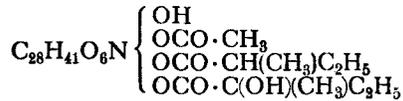


Die Trennung der beiden flüchtigen Säuren gelang durch Behandeln ihrer Natriumsalze mit Azeton, wobei das methyl-äthyl-essigsäure Salz gelöst wurde, während das Azetat ungelöst blieb. Das basische Spaltprodukt, das Protoverin genannt werden soll, konnte bisher noch nicht kristallisiert und in reinem Zustande erhalten werden; vorläufig fehlte es an Material, um die Darstellung in größerem Maßstabe vorzunehmen.

Die leichte Spaltbarkeit des Protoveratrins einerseits und die Schwierigkeit, das Protoverin zu isolieren, andererseits machen es erklärlich, daß bei der Extraktion von Rhiz. Veratri nach dem Barytverfahren weder Protoveratrin noch sein Spaltprodukt gewonnen werden.

Protoveratrin ist eine tertiäre Base. Es enthält keine Methoxyl- und keine Methylendioxygruppe. Nach Zerevitinoff liefert es fünf aktive Wasserstoffatome. Da die Wahrscheinlichkeit besteht, daß wie beim Germerin und Protoveratridin auch die Estergruppen je ein aktives Wasserstoffatom ergeben, so würden nur zwei Hydroxylgruppen anzunehmen sein. Die Formel des Protoveratrins

kann daher vorläufig folgendermaßen aufgelöst werden:



Über Jervin, Pseudojervin und Rubijervin soll in einer weiteren Mitteilung berichtet werden.

Versuchsteil.

Protoveratridin.

Freie Base.

Protoveratridin ist durch seine Schwerlöslichkeit in organischen Lösungsmitteln leicht von den anderen Alkaloiden oder von Verunreinigungen zu trennen. Andererseits ist aber diese Schwerlöslichkeit dem Umkristallisieren in der üblichen Weise aus irgendeinem Lösungsmittel hinderlich. Salzberger benutzte hierzu ein Gemisch von Chloroform und Alkohol, worin Protoveratridin einigermaßen löslich ist. Dieses Verfahren erwies sich aber als recht ungünstig, da sehr große Mengen Lösungsmittel angewandt werden mußten und sich beim Erkalten nur wenig Alkaloid ausschied. Dagegen ließ sich Protoveratridin fast ohne Verlust in folgender Weise umkristallisieren. Das Alkaloid wurde in wenig verd. Essigsäure gelöst, die filtrierte Lösung mit dem doppelten bis dreifachen Volumen Alkohol versetzt und zum Sieden erhitzt. Auf tropfenweise Zugabe von Ammoniak schied sich das Protoveratridin in glänzenden Kristallen ab, die sich beim Erkalten noch vermehrten (Abb. der Kristalle in der Arbeit von Salzberger). Durch zwei- bis dreimaliges Umkristallisieren in dieser Weise wurde das bei der Trennung anfallende Rohprotoveratridin rein erhalten.

Es schmolz bei 266 bis 267° (korr.) u. Zers. Beim Erhitzen der lufttrocknen Substanz auf 110° fand keine wesentliche Gewichtsabnahme statt.

4.298, 4.305 mg Sbst.: 10.150, 10.170 mg CO₂; 3.340, 3.320 mg H₂O. — 5.430 mg Sbst.: 0.120 ccm N₂ (23°, 751 mm).

C₃₁H₄₆O₉N. Ber.: C 64.20. H 8.52. N 2.42.
Gef.: C 64.41, 64.43. H 8.70, 8.63. N 2.52.

Salzberger fand dagegen im Mittel von drei Bestimmungen 62.38% C, 8.75% H, 3.08% N im Einklang mit der Formel C₂₈H₄₅O₈N.

Die von mir erhaltenen Werte würden auch auf die Formel C₂₈H₄₅O₈N stimmen, wofür sich 64.20% C, 8.67% H, 2.68% N berechnen. Es war somit eine genaue Ermittlung des Molekulargewichts erforderlich, was zunächst durch Titration versucht wurde.

0.5010 g Protoveratridin wurden in 10 ccm 0.1 n HCl gelöst. Beim Zurücktitrieren mit 0.1 n NaOH trat eine bleibende Trübung auf nach Zugabe von 1.62 ccm, ohne daß ein Umschlag des Methylrots erfolgte. Bei weiterem Zusatz einiger Tropfen Lauge verstärkte sich die Trübung und die rote Färbung der Lösung wurde heller, ging aber nicht in Gelbrot über. Rechnet man das Auftreten der ersten Trübung als Äquivalenzpunkt, so sind

8.38 ccm 0.1 n HCl verbraucht worden, was dem Äquivalentgewicht 597.9 entspricht.

Bei einem zweiten Versuch wurde mit verdünnteren Lösungen gearbeitet, 0.05 n HCl und 0.02 n NaOH. 0.2480 g Protoveratridin verbr. hierbei 8.29 ccm 0.05 n HCl, woraus sich das Äqu.-Gew. 598.3 berechnet. Der Umschlag von Rot nach Gelbrot war diesmal gut, und bei weiterem Zusatz einiger Tropfen Lauge trat eine reine Gelbfärbung auf, ohne daß sich die Lösung trübte.

Weiterhin wurde Methylorange als Indikator benutzt, wobei das Alkaloid in 0.05 n HCl gelöst und der Säureüberschuß mit 0.05 n NaOH zurücktitriert wurde. 0.2494 g Protoveratridin verbr. 8.40 ccm 0.05 n HCl, entspr. dem Äqu.-Gew. 593.8. 0.2433 g Protoveratridin verbr. 8.20 ccm 0.05 n HCl, entspr. dem Äqu.-Gew. 593.4.

Schließlich wurde noch eine Titration mit Jodeosin als Indikator unter Verwendung von 0.05 n HCl und 0.02 n NaOH ausgeführt. Für 0.2500 g Protoveratridin wurden hierbei 8.45 ccm 0.05 n HCl verbraucht, entsprechend dem Äqu.-Gew. 591.7. Der Umschlag war gut.

Das Ergebnis dieser Titrationsen schließt die Formel $C_{28}H_{45}O_8N$ mit dem Mol.-Gew. 523.4 aus. Die Übereinstimmung mit dem der Formel $C_{31}H_{46}O_8N$ entspr. Wert 579.4 kann nur bei den mit Methylorange und mit Jodeosin ausgeführten Bestimmungen als befriedigend angesehen werden. Eine genaue Ermittlung des Mol.-Gew. ergab ferner die Bestimmung des Valerianylrestes, worauf weiter unten zurückgekommen wird.

Chloroplatinat.

Um das Mol.-Gew. des Protoveratridins zu bestimmen, analysierte Salzberger das Chloroplatinat. Nach seinen Angaben stellte ich das Salz in folgender Weise her:

Eine Lösung von 0.4 g Protoveratridin in 0.7 ccm 1.0 n HCl und 4 ccm Wasser wurde mit 1.5 ccm einer schwach salzsauren 10%igen Platinchloridlösung und hierauf mit 12 ccm Alkohol versetzt. Nach etwa 1 Std. begann die Ausscheidung großer, vierseitiger, schiefwinkliger Tafeln, die sich langsam vermehrten. Am übernächsten Tage wurden sie abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und über Chlorkalzium getrocknet; die Ausbeute betrug 0.365 g.

Da sich das Salz erst auf Zusatz von Alkohol ausscheidet, sollte man erwarten, daß es in Wasser leicht löslich ist. Doch das einmal auskristallisierte Salz löst sich selbst in heißem Wasser recht schwer, ziemlich leicht aber in heißem verd. Alkohol, woraus es beim Erkalten wieder kristallisiert. Es zersetzt sich bei 195 bis 200° unter Aufblähen.

a) Im Exsikkator über $CaCl_2$ getrocknet.

5.320 mg Sbst.: 8.960 mg CO_2 ; 3.430 mg H_2O ; 0.586 mg Pt. — 54.890 mg Sbst.: 4.865 mg Gew.-Verlust bei 100° i. Vak. über P_2O_5 .

$(C_{31}H_{46}O_8N)_2 \cdot H_2PtCl_6 \cdot 2C_2H_5OH \cdot 3H_2O$.

Ber.: C 46.18. H 6.94. Pt 11.38. $C_2H_5OH + H_2O$ 8.52.

Gef.: C 45.93. H 7.21. Pt 11.02. $C_2H_5OH + H_2O$ 8.86.

b) Bei 100° im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

4.805, 5.110 mg Sbst.: 8.360, 8.880 mg CO_2 ; 2.870, 3.070 mg H_2O ; 0.565, 0.610 mg Pt. — 6.010 mg Sbst.: 0.091 ccm N_2 (23°, 750 mm).

$(C_{31}H_{46}O_8N)_2 \cdot H_2PtCl_6$. Ber.: C 47.42, H 6.43, Pt 12.44.

Gef.: C 47.45, 47.40. H 6.68, 6.72. Pt 11.76, 11.94.

Das getrocknete Salz nahm beim Stehen an der Luft Wasser auf. Für 54.690 mg betrug die Gewichtszunahme 4.800 mg, entspr. 8.07% der wasserhaltigen Verbindung. Für 7 H₂O berechnen sich 7.44%. Gegenüber dem ursprünglich erhaltenen Salz sind somit für ein Mol Alkohol zwei Mole Wasser eingetreten.

Die bei allen Analysen etwas zu niedrigen Platinwerte sind durch die Flüchtigkeit des Platinchlorids bedingt⁹⁾; sie schließen aber jedenfalls eine Formel für Protoveratridin mit 28 oder gar 26 C-Atomen aus. Salzberger gab dem in der beschriebenen Weise aus verd. Alkohol kristallisierten Salz die Formel (C₂₈H₄₅O₉N)₂ · H₂PtCl₆ · 6H₂O. Da er nur das Platin und den Gewichtsverlust beim Trocknen bestimmte, hat er auch den Alkoholgehalt übersehen.

Das Chloroplatinat war bisher das einzige bekannte Salz des Protoveratridins; es wurden nun noch das Chloroaurat, das Hydrochlorid und das Pikrat dargestellt.

Chloroaurat.

Eine Lösung von 0.2 g Protoveratridin in einigen Tropfen verd. Salzsäure wurde mit Wasser auf etwa 10 ccm verdünnt und tropfenweise mit 1 ccm einer salzsauren 20%igen Goldchloridlösung versetzt. Es entstand ein hellgelber, flockiger Niederschlag, der nach einigen Stunden abgesaugt und mit salzsaurem Wasser gewaschen wurde. Das lufttrockene Salz wog 0.19 g; zur Analyse wurde es bei 60° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet, da es sich bereits oberhalb 105° verfärbte.

4.660 mg Sbst.: 6.890 mg CO₂; 2.350 mg H₂O; 1.010 mg Au.

C₃₁H₄₉O₉N · HAuCl₄. Ber.: C 40.46. H 5.48. Au 21.45.

Gef.: C 40.32. H 5.64. Au 21.67.

Das Chloroaurat liefert also auch für Gold Werte, die der Formel C₃₁H₄₉O₉N gut entsprechen, und ist somit zur Ermittlung der Molekulargröße des Protoveratridins besser geeignet als das Chloroplatinat.

In Alkohol und Azeton ist das Chloroaurat sehr leicht löslich. Es konnte jedoch nicht kristallisiert erhalten werden, da sich auf Zusatz von Äther zu einer Lösung in Azeton Protoveratridinhydrochlorid ausschied.

Hydrochlorid.

Beim Eindunsten einer Lösung von 0.52 g Protoveratridin in der gerade ausreichenden Mengen 0.1 n HCl im Vakuum hinterblieb ein Sirup, der beim Verreiben mit Alkohol in feine Nadelchen überging. Die abgesaugte Flüssigkeit ergab beim Einengen eine 2. Kristallisation, so daß im ganzen 0.4 g Hydrochlorid erhalten wurden. Dieses wurde aus absol. Alkohol unter Zusatz einer Spur Salzsäure umkristallisiert.

In Wasser ist das Hydrochlorid äußerst leicht löslich und ziemlich leicht in Alkohol; es schmilzt nach schwacher Verfärbung bei 243 bis 245°

⁹⁾ Pregl, Die quantitative organische Mikroanalyse. 2. Aufl., S. 160 (1923).

(korr.) u. Zers. Es enthält kein Kristallwasser, ist aber schwach hygroskopisch und wurde daher zur Analyse bei 100° im Vakuum getrocknet.

4.860 mg Sbst.: 10.780 mg CO₂; 3.580 mg H₂O. — 32.590 mg Sbst.: 7.240 mg AgCl.

C₃₁H₄₀O₉N · HCl. Ber.: C 60.40. H 8.18. Cl 5.76.
Gef.: C 60.49. H 8.24. Cl 5.50.

Pikrat.

0.2 g Protoveratridin wurden in möglichst wenig verd. Essigsäure gelöst und mit 10 ccm Pikrinsäurelösung (1.1%ig) gefällt. Es entstand ein hellgelber, flockiger Niederschlag, der nach dem Absaugen und Trocknen 0.16 g wog. Durch Lösen in Azeton, Zugabe von Äther bis zur beginnenden Trübung und Reiben konnte das Pikrat in kleinen, zu Büscheln vereinigten Nadeln erhalten werden.

Es löst sich sehr leicht in Alkohol und Azeton, wenig in Wasser und zersetzt sich nach vorherigem Sintern bei 244 bis 246° unter Schwarzfärbung, ohne jedoch völlig zu schmelzen. Zur Analyse wurde es bei 100° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

4.685 mg Sbst.: 9.440 mg CO₂; 2.780 mg H₂O. — 5.025 mg Sbst.: 0.302 ccm N₂ (25°, 754 mm).

C₃₁H₄₀O₉N · HOC₆H₂(NO₂)₃. Ber.: C 54.92. H 6.48. N 6.93.
Gef.: C 54.95. H 6.64. N 6.83.

Spaltung des Protoveratridins durch alkoholische Kalilauge.

1. Versuch. 1 g Protoveratridin wurde mit 2 ccm Alkohol verrieben und mit 10 ccm 0.5 n alkoh. Kalilauge auf dem Wasserbad erwärmt, wobei es sich in wenigen Minuten vollständig löste. Die Flüssigkeit wurde noch ½ Std. erwärmt, ohne daß sie zum Sieden kam. Nach dem Erkalten wurde mit n HCl neutralisiert und der Alkohol abdestilliert. Die nunmehr rein wässrige Lösung gab auf Zusatz von Ammoniak keinen Niederschlag, und auch beim Ansäuern einer Probe erfolgte keine Ausscheidung.

Beim Ausschütteln der alkalischen Lösung mit Äther wurde nur ein minimaler Rückstand erhalten, dagegen ließ sich durch Ausziehen mit Chloroform eine gut kristallisierende Verbindung isolieren. Aus dem ersten Auszug schieden sich 0.7 g stäbchenförmige Kristalle ab, und aus der Mutterlauge und den weiteren Auszügen wurde nach dem Einengen noch 0.1 g gewonnen. Die Substanz wurde zur Analyse aus Chloroform und dann aus Methylalkohol umkristallisiert und bei 100° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet. Das Abwägen mußte im geschlossenen Röhrchen erfolgen, da die getrocknete Substanz äußerst hygroskopisch war.

4.730 mg Sbst.: 10.920 mg CO₂; 3.600 mg H₂O. — 5.930 mg Sbst.: 0.157 ccm N₂ (22°, 762 mm).

C₂₆H₄₁O₈N. Ber.: C 62.99. H 8.34. N 2.83.
Gef.: C 62.96. H 8.52. N 3.07.

Ausführlich wird das Germin in einem besonderen Abschnitt behandelt.

Nach dem Ausschütteln des Germins wurde die wässrige Schicht durch Erwärmen vom gelösten Chloroform befreit, mit Phosphorsäure angesäuert und mit Wasserdampf destilliert. Zur Neutralisation verbrauchte das Destillat 5.5 ccm 0.3 n Barytwasser, während sich für ein Äq. Säure, auf das angewandte Protoveratridin bezogen, 5.75 ccm berechnen. Die mit einem geringen Über-

schoß an Barytwasser versetzte Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbad eingengt, filtriert und weiter auf etwa 2 ccm eingedampft. Beim Versetzen mit konz. Silbernitratlösung schied sich ein Silbersalz als voluminöser Niederschlag aus. Es wurde abgesaugt und sogleich aus heißem Wasser umkristallisiert.

5.325 mg Sbst.: 5.620 mg CO₂; 2.130 mg H₂O; 2.750 mg Ag.

C₈H₆O₂Ag. Ber.: C 28.71. H 4.34. Ag 51.53.

Gef.: C 28.78. H 4.48. Ag 51.64.

Hieraus geht hervor, daß das Protoveratridin der Ester einer Valeriansäure ist, und es mußte nun noch festgestellt werden, um welches Isomere es sich handelt.

2. Versuch. Da sich Germin aus Methylalkohol gut umkristallisieren läßt, während es sich in Äthylalkohol äußerst leicht löst, wurde zu diesem Versuch methylalkoh. Kalilauge benutzt in der Erwartung, daß das gebildete Germin dann gleich aus der Reaktionsflüssigkeit kristallisiert.

2.32 g Protoveratridin (4 Millimol) wurden mit 13 ccm Methylalkohol und 7 ccm etwa 0.8 n methylalkoholischer Kalilauge auf dem Wasserbad bis zum beginnenden Sieden erwärmt. Schon nach 5 Min. war alles gelöst, und gleichzeitig hatte sich die Flüssigkeit gelb gefärbt. Es wurde noch einige Minuten weiter erwärmt und dann langsam erkalten gelassen. Als sich nach mehreren Stunden noch nichts ausgeschieden hatte, wurde mit Germin geimpft, worauf sofort die Kristallisation einsetzte, aber nur langsam fortschritt. Beim Stehen im Eisschrank bis zum übernächsten Tage hatten sich 1.48 g Germin ausgeschieden. Die Mutterlauge wurde nun mit n HCl neutralisiert (Phenolphthalein), wobei sie sich trübte, und nach 2 Tagen waren noch 0.47 g Germin auskristallisiert. Aus dem Filtrat wurde der Methylalkohol abdestilliert und hierauf durch Ausschütteln mit Chloroform der Rest des Germins gewonnen. Dabei wurden noch 0.05 g, im ganzen somit 2.0 g Germin (lufttrocken) erhalten.

Der abdestillierte Methylalkohol roch esterartig und wurde daher mit 5.0 ccm n NaOH am Rückflußkühler erwärmt. Zum Zurücktitrieren der überschüssigen Lauge waren 2.15 ccm n HCl erforderlich (Phenolphthalein in der Hitze), so daß 2.85 ccm n NaOH zur Verseifung des Esters verbraucht worden waren.

Da der gesamten aus dem angewandten Protoveratridin sich bildenden Valeriansäure 4.0 ccm n NaOH entsprachen, geht hieraus hervor, daß bei der Einwirkung methylalkoh. Lauge auf Protoveratridin im wesentlichen keine Verseifung, sondern Umesterung erfolgt.

Die durch Verseifen des Methylesters erhaltene Valerianatlösung wurde nun mit der durch Ausschütteln mit Chloroform vom Germin befreiten wässrigen Lösung, die den Rest der Valeriansäure enthielt, vereinigt. Nach Zugabe von Phosphorsäure bis zur kongosäuren Reaktion wurde mit Wasserdampf destilliert.

Zur Neutralisation des Destillats waren 13.0 ccm 0.3 n Barytwasser erforderlich (ber. 13.3 ccm). Nach dem Einengen auf ein kleines Volumen wurde wieder mit Phosphorsäure angesäuert und mit Wasserdampf destilliert, wobei genau 25.0 ccm Destillat aufgefangen wurden. Diese Lösung wurde zunächst auf optische Aktivität geprüft und dann der Gehalt an Valeriansäure durch Titration ermittelt. Die Drehung betrug -0.52° für $l = 2$ dm, und zur Neutralisation waren 2.90 ccm n NaOH erforderlich, entspr. 0.296 g Valeriansäure. Hieraus berechnet sich $[\alpha]_D^{20} = -22.0^\circ$.

Da von den vier isomeren Valeriansäuren nur Methyläthyllessigsäure optisch aktiv ist, so kommt nur diese Säure in Betracht. Die Rechtsform erhielten K. H. Bauer und R. Junge¹⁰⁾ bei der Hydrolyse des Skammonins und fanden $[\alpha]_D = + 23.1^\circ$ für eine 3.7%ige wässrige Lösung.

Quantitative Bestimmung des Valerianylrestes.

Eine Bestätigung des in der beschriebenen Weise ermittelten Molekulargewichts wurde durch die Bestimmung des Valerianylrestes erbracht. Hierzu diente das von Kuhn und Roth¹¹⁾ für die Bestimmung von Azetyl- und Benzoylgruppen angegebene Verfahren, wobei das Protoveratridin mit methyalkoh. Natronlauge verseift wurde.

40.27, 40.87 mg Subst.: 7.05, 7.00 ccm 0.01 n NaOH.

$C_{20}H_{40}NO_8 \cdot CO \cdot C_4H_8O$. Ber.: C_4H_8CO 14.68. Mol.-Gew. 579.4.
Gef.: C_4H_8CO 14.89, 14.57. „ „ 571.2, 583.9.

Germerin.

Freie Base.

Das bei dem beschriebenen Trennungsverfahren¹²⁾ aus jugoslawischer Nieswurz erhaltene Germerin wurde am besten rein erhalten, wenn es zunächst aus Benzol, dann aus Azeton und wieder aus Benzol umkristallisiert wurde. Es schmolz nach schwachem Sintern bei 193 bis 195° (korr.) u. Zers.

Germerin ist in heißem Benzol leicht, in kaltem schwer löslich, so daß es aus Benzol mit geringstem Verlust umkristallisiert werden kann. In Azeton ist es wesentlich löslicher, doch gewisse Verunreinigungen, die durch Benzol nicht entfernt werden können, bleiben beim Umkristallisieren aus Azeton in der Mutterlauge. Auch aus Äthylalkohol und Essigester läßt sich Germerin umkristallisieren und sehr gut aus verd. Alkohol. In Methylalkohol und Chloroform ist es äußerst leicht löslich, in Äther ziemlich schwer.

Aus Benzol scheidet sich Germerin in großen, aber sehr dünnen und leicht zerbrechlichen sechsseitigen Blättchen ab. Aus den übrigen Lösungsmitteln, besonders aus verd. Alkohol, werden derbere Kristalle erhalten.

Beim Verreiben mit konz. Schwefelsäure löst sich Germerin wie Protoveratridin zunächst farblos, dann entsteht allmählich bei Zimmertemperatur, schneller beim Erwärmen eine rein karminrote Färbung. Die Reaktion erfolgt beim Germerin etwas langsamer als beim Protoveratridin. Ein größerer Unterschied im Verhalten beider Alkaloide besteht im zeitlichen Verlauf der Einwirkung von Fröhdes Reagens. Hiermit gibt Protoveratridin schon bei Zimmertemperatur ziemlich schnell eine schöne Violett färbung, während Germerin nur langsam ein etwas braunstichiges Rotviolett hervorruft. In beiden Fällen geht die Farbe, wenn die Reaktion auf einem Objektträger vorgenommen wird, vom Rande her in Olivgrün über.

Auf die Nasenschleimhaut gebracht, reizt reines Germerin nur schwach zum Niesen.

Germerin enthält ein Molekül Kristallwasser, das sehr fest gebunden ist und auch beim Umkristallisieren aus Benzol nicht abge-

¹⁰⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 272, 841 (1934).

¹¹⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 66, 1274 (1933).

¹²⁾ I. Mitteilung, I. c., S. 367.

spalten wird. Analysen des wasserhaltigen Germerins sind bereits in der 1. Mitteilung auf S. 367 und S. 371 angeführt worden. Zur Bestimmung des Kristallwassers wurde das Germerin bei 100° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

67.81 mg Sbst.: 1.74 mg H₂O.

C₃₈H₅₇O₁₁N · H₂O. Ber.: H₂O 2.58. Gef.: H₂O 2.57.

Wasserfreies Germerin ist sehr hygroskopisch und mußte zur Analyse im geschlossenen Röhrchen gewogen werden.

4.370, 4.605 mg Sbst.: 10.180, 10.730 mg CO₂; 3.320, 3.520 mg H₂O.

C₃₈H₅₇O₁₁N. Ber.: C 63.58. H 8.46.
Gef.: C 63.53, 63.55. H 8.50, 8.55.

Nach den Analysen wäre auch die Formel C₃₈H₆₁O₁₂N möglich, doch durch die Bestimmung des Molekulargewichts durch Titration und die weiter unten angeführte Analyse des Chloroaurats konnte die Entscheidung für die Formel C₃₈H₅₇O₁₁N getroffen werden.

0.2856 g kristallwasserhaltiges Germerin, in 3 ccm Alkohol gelöst, verbr. mit Methylrot als Indikator 4.01 ccm 0.1 n HCl, woraus sich das Äqu.-Gew. 712.2 ergibt.

0.2476 g kristallwasserhaltiges Germerin wurden in 5 ccm Chloroform gelöst und mit Chloroform-Salzsäure nach Vorländer¹³⁾ titriert. Verbrauch wurden 15.60 ccm 0.0229 n HCl, entspr. dem Äqu.-Gew. 693.2.

Für C₃₈H₅₇O₁₁N · H₂O berechnet sich das Molekulargewicht 697.5 in befriedigender Übereinstimmung mit den gefundenen Werten.

Germerin ist rechtsdrehend. 0.498 g kristallwasserhaltiges Alkaloid, in Chloroform zu 25.0 ccm gelöst, ergaben $\alpha = +0.43^\circ$ für $l = 2$ dm. Somit ist $[\alpha]_D^{20} = +10.8^\circ$.

Germerin bildet gut kristallisierende Salze, die zum Teil in Wasser ziemlich schwer löslich sind. So können das Hydrochlorid, das Hydrobromid und das Hydrorhodanid aus einer essigsäuren Germerinlösung durch Zusatz der entspr. Alkali- oder Ammoniumsalze gefällt werden, dagegen ergibt Kaliumjodid keine Ausscheidung von Germerinhydrojodid. Durch Goldchlorwasserstoffsäure wird aus einer Germerinsalzlösung augenblicklich das Chloroaurat gefällt, während Platinchlorwasserstoffsäure keinen Niederschlag ergibt, auch nicht auf Zusatz von Alkohol.

Chloroaurat.

Eine Lösung von 0.2 g Germerin in wenig Essigsäure wurde mit Wasser auf etwa 10 ccm verdünnt, mit 5 Tropfen verd. Salzsäure und hierauf tropfenweise mit 2 ccm salzsaurer Goldchloridlösung (10%ig) versetzt. Es entstand sofort ein hellgelber, flockiger Niederschlag, der nach dem Absaugen und Trocknen im Vakuum 0.23 g wog.

Das Salz zersetzte sich bei 153° (korr.) unter heftigem Aufblähen. In Alkohol und Azeton war es sehr leicht löslich. Bei dem Versuch, es durch Zusatz von Äther zu einer Lösung in Azeton kristallisiert zu erhalten, schied sich Germerinhydrochlorid aus.

¹³⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 66, 1789 (1933).

Zur Analyse wurde das Chloroaurat bei 60° im Vakuum über Phosphor-
pentoxyd getrocknet.

5.575 mg Sbst.: 8.610 mg CO₂; 2.880 mg H₂O; 1.065 mg Au. — 25.270
mg Sbst.: 4.810 mg Au.

C₃₆H₅₇O₁₁N · HAuCl₄. Ber.: C 42.37. H 5.73. Au 19.34.
Gef.: C 42.12. H 5.78. Au 19.10, 19.03.

Hydrochlorid.

Germerinhydrochlorid scheidet sich aus einer essigsäuren Lösung
des Alkaloids auf Zusatz von Ammoniumchlorid in sehr kleinen,
nadelförmigen Kristallen ab. In Wasser ist es schwer löslich, leicht
in Alkohol, weniger leicht in Chloroform. Es konnte daher auch auf
zwei anderen Wegen dargestellt werden.

a) Eine alkoh. Germerinlösung wurde mit 0.1 n HCl genau neutralisiert
und zur Entfernung des Alkohols auf dem Wasserbad eingengt. Dabei schied
sich das Hydrochlorid schon in der Wärme aus und wurde nach dem Er-
kalten abgesaugt. 0.29 g Alkaloid ergaben auf diese Weise 0.23 g Hydro-
chlorid.

b) Eine Lösung von 0.25 g Germerin in 5 ccm Chloroform wurde mit
Chloroform-Salzsäure neutralisiert. Nachdem der größte Teil des Chloro-
forms abdestilliert worden war, schieden sich 0.2 g Hydrochlorid in feinen
Nadelchen aus.

Das Salz schmilzt scharf bei 215° (korr.) u. Zers. Es enthält, auch wenn
es aus Chloroform kristallisiert ist, 2 Mol. Kristallwasser, die beim Erwärmen
auf 105° im Trockenschrank und Erkaltenlassen im Exsikkator über Chlor-
kalzium nicht abgegeben werden.

4.333 mg Sbst. (nach a): 9.130 mg CO₂; 3.340 mg H₂O. — 15.890 mg
Sbst.: 3.000 mg AgCl.

4.647 mg Sbst.: (nach b): 9.780 mg CO₂; 3.520 mg H₂O. — 6.180 mg Sbst.:
0.110 ccm N₂ (22°, 749 mm). — 22.255 mg Sbst.: 4.240 mg AgCl. — 87.940 mg
Sbst.: 4.170 mg H₂O (bei 135° i. V. über P₂O₅; beim Stehen an der Luft in
kurzer Zeit quantitative Wiederaufnahme des Wassers).

C₃₆H₅₇O₁₁N · HCl · 2H₂O

Ber.: C 57.45. H 8.31. N 1.86. Cl 4.72. H₂O 4.79.

Gef.: C 57.47, 57.40. H 8.63, 8.48. N 2.03. Cl 4.67, 4.71. H₂O 4.74.

Hydrobromid.

0.4 g Germerin wurden in 3 ccm 2n Essigsäure gelöst. Auf
Zusatz von Ammoniumbromidlösung begann nach kurzer Zeit die
Ausscheidung glänzender Nadeln, die sich schnell vermehrten; die
Ausbeute betrug 0.36 g.

Das Hydrobromid war in Alkohol und Azeton leicht löslich. Zur
Analyse wurde es aus heißem Wasser umkristallisiert; es schmolz nach vor-
herigem Sintern bei 212 bis 213° (korr.) u. Zers.

a) Lufttrockenes Salz.

4.265 mg Sbst.: 8.510 mg CO₂; 3.010 mg H₂O. — 17.760, 16.630 mg Sbst.:
4.080, 3.840 mg AgBr. — 50.430 mg Sbst.: 2.220 mg H₂O (b. 100° i. V. über
P₂O₅).

C₃₆H₅₇O₁₁N · HBr · 2H₂O. Ber.: C 54.24. H 7.85. Br 10.03. H₂O 4.52.

Gef.: C 54.42. H 7.90. Br 9.78, 9.83. H₂O 4.40.

b) Wasserfreies Salz.

4.570 mg Sbst.: 9.560 mg CO₂; 3.220 mg H₂O.C₃₆H₅₇O₁₁N.HBr. Ber.: C 56.81. H 7.69.
Gef.: C 57.05. H 7.88.

Hydrorhodanid.

Eine verd. essigsäure Lösung von 0.085 g Germerin wurde heiß mit einigen Tropfen Kaliumrhodanidlösung versetzt. Beim Erkalten schieden sich glänzende sechsseitige Täfelchen aus. Ausbeute 0.075 g.

Das in Wasser sehr schwer lösliche Salz löst sich leicht in Alkohol und wurde zur Analyse aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 221 bis 223° (korr.) u. Zers.

4.195 mg Sbst.: 9.020 mg CO₂; 2.980 mg H₂O. — 6.250 mg Sbst.: 0.215 ccm N₂ (27°, 754 mm). — 17.440 mg Sbst.: 5.320 mg BaSO₄.C₃₆H₅₇O₁₁N.HSCN.H₂O. Ber.: C 58.69. H 7.99. N 3.70. S 4.24.
Gef.: C 58.64. H 7.95. N 3.88. S 4.19.

Saures Sulfat.

Durch Versetzen einer essigsäuren Germerinlösung mit Ammoniumsulfat gelang es nicht, das Sulfat abzuscheiden, und auch beim Eindunsten der Lösung im Exsikkator bildeten sich keine Kristalle sondern es hinterblieb ein Sirup.

Daher wurde eine methylalkohol. Lösung von 0.3 g Germerin mit Schwefelsäure neutralisiert (Methylrot) und dann der Alkohol auf dem Wasserbad verdampft. Bald begann die Ausscheidung nadel-förmiger Kristalle, die sich beim Erkalten wesentlich vermehrten. Durch Einengen der Mutterlauge konnte eine zweite Kristallisation gewonnen werden, so daß im ganzen 0.16 g des Salzes erhalten wurden.

Das Sulfat war leicht löslich in heißem Methylalkohol, schwer in Äthylalkohol und Azeton, aber leicht bei Zugabe von wenig Wasser. Aus der methylalkohol. Lösung auf Zusatz von Äther und aus der wasserhaltigen äthylalkohol. Lösung beim Verdunsten schieden sich sechsseitige Blättchen aus, bei denen meist vier Ecken abgerundet waren. Aus der wasserhaltigen Azetonlösung bildeten sich beim Stehen dünne Nadeln, die mit den ursprünglich aus Wasser erhaltenen Kristallen übereinstimmten.

Zur Analyse wurde das Salz aus Methylalkohol und Äther umkristallisiert.

4.365 mg Sbst. (lufttr.): 8.790 mg CO₂; 3.010 mg H₂O. — 25.230 mg Sbst. (lufttr.): 7.030 mg BaSO₄. — 54.630 mg Sbst. (lufttr.): 0.810 mg H₂O (b. 100° i. V. über P₂O₅).Gef.: C 54.92. H 7.72. S 3.83. H₂O 1.48.

Der gefundene Wassergehalt würde etwa ½ Mol. Kristallwasser entsprechen, wofür sich 1.15% H₂O berechnen. Daß es sich aber nur um Feuchtigkeit handelte, ging daraus hervor, daß eine zweite aus Wasser kristallisierte Probe in lufttrocknem Zustande nur 0.20% H₂O enthielt. Bezieht man daher die Analysendaten auf wasserfreie Substanz, so ergeben sich folgende Werte:

C₃₆H₅₇O₁₁N.H₂SO₄. Ber.: C 55.56. H 7.65. S 4.12.
Gef.: C 55.75. H 7.66. S 3.88.

Wie die Analyse zeigt, scheidet sich aus einer mit Schwefelsäure neutralisierten Germerinlösung das saure Sulfat aus.

Pikrat.

0.14 g Germerin wurden in wenig Essigsäure gelöst und zu der mit Wasser auf 5 ccm verdünnten Lösung tropfenweise 8 ccm Pikrinsäurelösung (1.1%ig) gegeben. Es entstand sofort ein flockiger Niederschlag, der nach dem Absaugen und Trocknen 0.11 g wog. Er wurde in 2 ccm Azeton gelöst und die Lösung vorsichtig mit Äther versetzt. Dabei schieden sich kleine, zitronengelbe Kristalle aus, deren Form nicht deutlich zu erkennen war.

Das Pikrat löst sich sehr leicht in Alkohol und Azeton und schmilzt nach schwachem Sintern bei 186 bis 187° (korr.) u. Zers.

a) Lufttrocknes Salz.

4.306 mg Sbst.: 8.560 mg CO₂; 2.610 mg H₂O. — 3.822 mg Sbst.: 0.206 ccm N₂ (23°, 744 mm). — 48.330 mg Sbst.: 1.150 mg H₂O (b. 100° i. V. über P₂O₅).

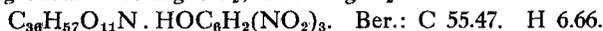


Ber.: C 54.40. H 6.75. N 6.05. H₂O 1.94.

Gef.: C 54.22. H 6.78. N 6.08. H₂O 2.38.

b) Wasserfreies Salz.

4.455 mg Sbst.: 9.060 mg CO₂; 2.680 mg H₂O.



Gef.: C 55.46. H 6.73.

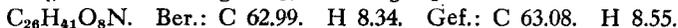
Das wasserfreie Salz nimmt an der Luft in kürzester Zeit das Wasser wieder auf.

Spaltung des Germerins durch alkohol. Kalilauge.

1. Versuch. Nachdem durch einen Vorversuch festgestellt worden war, daß Germerin bei der Spaltung mit alkohol. Lauge dieselbe Base ergibt wie Protoveratridin, wurde eine Lösung von 3.5 g Germerin (5 Millimol) in 10 ccm Methylalkohol mit 15 ccm 0.8 n methylalkohol. Kalilauge $\frac{1}{2}$ Std. lang auf dem Wasserbade erwärmt, so daß die Flüssigkeit erst am Schluß für einige Minuten zum Sieden kam. Nach dem Erkalten wurde mit Germin geimpft; bis zum übernächsten Tage waren 0.86 g Germin auskristallisiert. Das Filtrat wurde mit n HCl neutralisiert (Phenolphthalein). Dabei trübte sich die Flüssigkeit, und nach mehreren Stunden hatten sich noch 0.88 g Germin in kleinen Kristallen ausgeschieden. Aus der Mutterlauge wurde der Methylalkohol abdestilliert und dann der Rest des Germens durch Ausschütteln mit Chloroform gewonnen. Dabei wurden noch 0.39 g erhalten, so daß die gesamte Ausbeute 2.13 g betrug.

Zur Analyse wurde ein Teil des Germens zweimal aus Methylalkohol umkristallisiert und bei 100° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

4.125 mg Sbst.: 9.540 mg CO₂; 3.150 mg H₂O.



Der abdestillierte Methylalkohol besaß einen esterartigen Geruch und wurde daher zur Verseifung des Esters mit Natronlauge am Rückflußkühler erwärmt. Dann wurde die Flüssigkeit auf ein kleines

Volumen eingeengt und mit der durch Ausschütteln mit Chloroform vom Germin befreiten wässrigen Lösung vereinigt. Nach Zusatz von Phosphorsäure bis zur kongosauren Reaktion wurde mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat verbrauchte zur Neutralisation 16.6 ccm 0.3 n Barytwasser, während sich, auf das angewandte Germerin bezogen, für ein Äquivalent Säure 16.7 ccm berechnen. Beim Einengen schied sich das Bariumsalz nicht kristallisiert aus, sondern bildete einen Sirup, eine Eigenschaft, die dem methyl-äthyl-essigsäuren Barium zukommt. Das Bariumsalz wurde nun wieder in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit konz. Silbernitratlösung versetzt. Das ausgeschiedene Silbersalz wurde nach dem Absaugen sogleich aus heißem Wasser umkristallisiert und erwies sich als Salz einer Valeriansäure.

5.922 mg Sbst.: 6.260 mg CO₂; 2.360 mg H₂O; 3.050 mg Ag.

C₈H₉O₂Ag. Ber.: C 28.71. H 4.34. Ag 51.63.

Gef.: C 28.83. H 4.64. Ag 51.50.

Die beim Abdestillieren der flüchtigen Säure mit Wasserdampf im Destillationskolben verbliebene Flüssigkeit wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Beim Verdunsten des Äthers blieb ein Sirup zurück, der in strahligen Kristallen erstarrte. Es war aber nicht möglich, die Kristalle zur Entfernung gefärbter Verunreinigungen mit wenig Äther zu waschen, da sie sich schon nach Zusatz einiger Tropfen vollständig lösten. Auch in Wasser, Alkohol, Azeton und Benzol war die Substanz äußerst leicht löslich, schwer dagegen in Petroläther. Durch Umkristallisieren aus niedrig siedendem Petroläther konnten 0.18 g schöne Nadeln vom Schmp. 72 bis 73° (korr.) erhalten werden. Eine zu diesem Schmelzpunkt passende Säure war nicht aufzufinden, die Analyse zeigte jedoch, daß eine Oxvaleriansäure vorlag.

4.315 mg Sbst.: 8.020 mg CO₂; 3.320 mg H₂O. — 75.4 mg Sbst.: 6.32 ccm 0.1 n NaOH.

C₅H₁₀O₃. Ber.: C 50.81. H 8.54. Äquiv. 118.1.

Gef.: C 50.69. H 8.61. Äquiv. 119.3.

Von den isomeren Oxvaleriansäuren kann nach dem Schmelzpunkt nur Methyläthylglykolsäure in Betracht kommen. Für diese ist in der Literatur (Beilstein, Kempf) der Schmp. 66 bis 68° angegeben; nur in einer Arbeit von E. Fischer und R. v. Grävenitz¹⁴⁾ findet sich für die aus Äther + Petroläther umkristallisierte Säure der Schmp. 72 bis 73°.

2. Versuch. Der 1. Versuch hatte ergeben, daß die aus Germerin abspaltbare flüchtige Säure eine Valeriansäure ist. Die Kristallform des Silbersalzes, die Eigenschaft des Bariumsalzes, nicht zu kristallisieren, und der Geruch machten es wahrscheinlich, daß es sich um dieselbe Säure handelte, die auch aus Protoveratridin erhalten worden war, nämlich um Methyl-äthyl-essigsäure.

Um diese Säure sicher identifizieren zu können, wurden 7.0 g Germerin (10 Millimol) in der beschriebenen Weise mit methylalkohol. Kalilauge gespalten. Dabei wurden 4.3 g Germin und 0.7 g Methyl-äthyl-glykolsäure er-

¹⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. 406, 10 (1914).

halten. Die mit Wasserdampf überdestillierte flüchtige Säure verbrauchte zur Neutralisation 33.1 ccm 0.3 n Barytwasser (ber. 33.3 ccm). Die eingengte Lösung des Bariumsalzes wurde wieder mit Phosphorsäure angesäuert und mit Wasserdampf destilliert. Die Hauptmenge der Säure ging mit den ersten Anteilen über und bildete zunächst ölige Tröpfchen auf dem Wasser, die sich dann lösten. Die ersten 25.0 ccm wurden für sich aufgefangen und ergaben $\alpha = -1.00^\circ$ für $l = 2$ dm. Zur Neutralisation waren 5.50 ccm n NaOH erforderlich, entspr. 0.561 g Valeriansäure. Somit ergibt sich $[\alpha]_D^{20} = -22.3^\circ$.

Damit ist bewiesen, daß aus Germerin dieselbe flüchtige Säure erhalten wird wie aus Protoveratridin, nämlich Methyl-äthyl-essigsäure. Germerin ist somit der Methyl-äthyl-essigsäure-methyl-äthyl-glykolsäureester des Germins.

Überführung von Germerin in Protoveratridin.

Eine Lösung von 0.7 g reinem Germerin in verd. Essigsäure wurde mit Barytwasser bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt. Die Flüssigkeit blieb 8 Tage lang bei etwa 40° stehen, wobei von Zeit zu Zeit neues Barytwasser zugegeben wurde. Dann wurde der Brei in Essigsäure gelöst, das Barium mit verd. Schwefelsäure gefällt, das Filtrat mit Ammoniak versetzt, mehrmals mit Äther und schließlich mit Chloroform ausgeschüttelt. Aus der eingengten Chloroformlösung kristallisierten 0.12 g Germin. Der aus der ätherischen Lösung nach dem Abdestillieren des Äthers erhaltene Alkaloidrückstand wurde mit Azeton ausgezogen, wobei 0.15 g Protoveratridin ungelöst blieben. Nach dreimaligem Umkristallisieren lag der Schmp. bei 265 bis 266° (korr.). Der Mischschmp. mit reinem Protoveratridin ergab keine Depression, und die Kristallform stimmte mit der des Protoveratridins überein. Damit ist erwiesen, daß bei der Einwirkung von Barytwasser auf Germerin Protoveratridin gebildet wird.

Aus der Azetonlösung wurde 0.1 g unverändertes Germerin zurückgewonnen.

Germin.

Freie Base.

Germin ist sehr leicht löslich in Äthylalkohol, weniger leicht in Methylalkohol, Azeton und Chloroform. Zum Umkristallisieren sind Methylalkohol und Chloroform am besten geeignet. In kaltem Wasser ist es beträchtlich löslich und nur wenig in heißem Wasser. Wird gut getrocknetes Germin mit Äther geschüttelt, so löst es sich zunächst, und nach kurzer Zeit erscheinen schöne stäbchenförmige Kristalle.

Germin und Chloroform. Germin scheidet sich aus Chloroform in stäbchenförmigen Kristallen ab. Diese bekommen beim Liegen an der Luft bald zahlreiche Risse, was auf Verwitterung deutet. Eine Probe frisch umkristallisiertes Germin wurde daher an der Luft bis zur Gewichtskonstanz stehen gelassen, die nach 2 Tagen erreicht war.

0.0926 g Germin verloren dabei 0.0246 g an Gewicht, entspr. 26.57%, während sich für 2CHCl_3 27.98% berechnen.

Das so erhaltene Germin war aber immer noch chlorhaltig und besaß noch ein Molekül Chloroform.

10.780 mg Sbst.: 7.280 mg AgCl.

$C_{26}H_{41}O_8N \cdot CHCl_3$. Ber.: $CHCl_3$ 19.42. Gef.: $CHCl_3$ 18.75.

Der Versuch wurde wiederholt, indem bei einer größeren Menge die Gewichtsabnahme genauer verfolgt wurde. 0.5 g gut getrockn. Germin wurden aus 40 ccm Chloroform umkristallisiert. Durch die abfiltrierten und mit Chloroform gewaschenen Kristalle wurde so lange Luft gesaugt, bis der Geruch nach Chloroform verschwunden war. Das Gewicht betrug dann 0.7830 g, und beim Stehen an der Luft wurde die folgende Gewichtsabnahme beobachtet:

Zeit in Stunden . .	2	4	6	21	31	45	55
Abnahme in mg . .	31.4	65.0	99.7	177.7	193.0	207.0	215.4
Zeit in Stunden . .	93	117	166	188	261	294	
Abnahme in mg . .	230.7	237.3	244.7	247.5	253.0	255.4	

Dann wurde auf 100° und schließlich auf 125° bis zur Gewichtskonstanz erhitzt.

Gewichtsabnahme bei Zimmertemperatur: 0.2554 g, entspr. 32.62%.
Ber. für 2 $CHCl_3$ 27.98%.

Gesamte Gewichtsabnahme: 0.3540 g, entspr. 45.21%.
Ber. für 3 $CHCl_3$ 41.97%.

Germin kristallisiert demnach mit 3 $CHCl_3$, wovon zwei Moleküle an der Luft schon bei Zimmertemperatur abgegeben werden, während das dritte Molekül ziemlich fest gebunden ist. Daß die erhaltenen Werte nicht genau stimmen, liegt daran, daß es kaum möglich ist, für das Abwägen des frisch kristallisierten Germins gerade den richtigen Zeitpunkt zu treffen. Wägt man zu früh, so haftet den Kristallen noch Lösungsmittel an, wartet man zu lange, so ist bereits Kristallchloroform abgegeben worden.

Germin und Methylalkohol. Aus Methylalkohol scheidet sich Germin in ziemlich großen, kurzen Prismen ab. Der Kristallalkohol wird im Gegensatz zum Chloroform an der Luft bei Zimmertemperatur nicht abgegeben.

0.9305 g Germin (lufttr.): 0.1241 g CH_3OH (bei 105°). — 11.895 mg Germin (lufttr.): 11.030 mg AgJ (nach Zeisel).

$C_{26}H_{41}O_8N \cdot 2CH_3OH$. Ber.: CH_3OH 11.45. Gef.: CH_3OH 13.34, 12.65.

Die hohen Werte für den gefundenen Methylalkohol sind nach dem Aussehen der Kristalle unter dem Mikroskop auf Einschlüsse von Mutterlauge zurückzuführen.

Germin und Äthylalkohol. Die aus Äthylalkohol abgedehnten Kristalle waren den aus Methylalkohol erhaltenen sehr ähnlich, aber so dicht verwachsen, daß die Form nicht genau zu erkennen war. Der Kristallalkohol war so fest gebunden, daß er selbst bei mehrstündigem Erhitzen im Vakuum auf 100° noch nicht

abgegeben wurde, bei 130° erfolgte dann die Abspaltung bereits beim Erhitzen im Trockenschrank.

4.368 mg Sbst. (lufttr.): 9.980 mg CO₂; 3.440 mg H₂O. — 110.940 mg Sbst. (lufttr.): 9.370 mg C₂H₅OH (b. 130° i. V. über P₂O₅).

C₂₆H₄₁O₈N · C₂H₅OH. Ber.: C 62.06. H 8.75. C₂H₅OH 8.51.
Gef.: C 62.31. H 8.81. C₂H₅OH 8.45.

Germin und Wasser. 1.0 g gut getrockn. Germin wurde in etwa 80 ccm eiskaltem Wasser gelöst. Beim Stehen der filtrierten Lösung während mehrerer Wochen im Exsikkator schieden sich 0.32 g große, sargdeckelförmige Kristalle ab.

0.3169 g Sbst. (lufttr.): 0.0326 g H₂O (b. 110°, zuletzt b. 135°).

C₂₆H₄₁O₈N · 3H₂O. Ber.: H₂O 9.84. Gef.: H₂O 10.29.

Das getrockn. Germin (0.2843 g) nahm beim Stehen an der Luft in wenigen Stunden 0.0099 g an Gewicht zu.

C₂₆H₄₁O₈N · H₂O. Ber.: H₂O 3.51. Gef.: H₂O 3.37.

Als die Mutterlauge des bei Zimmertemperatur kristallisierten Germins auf dem Wasserbad erwärmt wurde, schieden sich 0.3 g kleine Kristalle aus. Sie waren mehr gestreckt als die aus kaltem Wasser erhaltenen und ließen die Sargdeckelform weniger erkennen.

0.2906 g Sbst. (lufttr.): 0.0100 g H₂O (b. 110°, zuletzt b. 135°).

C₂₆H₄₁O₈N · H₂O. Ber.: H₂O 3.51. Gef.: H₂O 3.44.

Germin kristallisiert somit aus kaltem Wasser mit 3 H₂O, aus heißem Wasser mit 1 H₂O. Wasserfreies Germin, das sehr hygroskopisch ist, nimmt an der Luft nur 1 H₂O wieder auf.

Germin sintert zwischen 160 und 170° und ist bei etwa 220° geschmolzen. Mit konz. Schwefelsäure gibt es die gleiche Rotfärbung wie Protoveratridin und Germerin. Analysen des Germins sind bereits auf S. 367 und S. 371 angeführt worden. Die Molekulargröße konnte durch Titration ermittelt werden, wobei Methylorange als Indikator geeignet war, während mit Methylrot zu hohe Werte gefunden wurden.

0.3034, 0.3050 g wasserhaltiges Germin: 5.86, 5.89 ccm 0.1 n HCl (Methylorange).

C₂₆H₄₁O₈N · H₂O. Ber.: Äq.-Gew. 513.4. Gef.: Äq.-Gew. 517.7, 517.8.

Auch nach V o r l ä n d e r ließ sich Germin titrieren. Es mußte dabei in einer reichlichen Menge warmem Chloroform gelöst werden, und die Flüssigkeit trübte sich während der Titration durch ausgeschiedenes Hydrochlorid, aber trotzdem war der Umschlag gut zu erkennen. 0.1533 g wasserfreies Germin verbr. 13.57 ccm 0.0229 n HCl, entspr. dem Äq.-Gew. 493.3.

Ber. für C₂₆H₄₁O₈N: 495.3.

Germin ist rechtsdrehend. 0.5030 g wasserhaltiges Germin (1 H₂O), in absol. Äthylalkohol zu 25.0 ccm gelöst, ergaben $\alpha = +0.19^\circ$ für $l = 2$ dm. Bei einer zweiten entsprechenden Bestimmung wurde für 0.5094 g Germin $\alpha = +0.20^\circ$ gefunden. Somit ist 1. $[\alpha]_D^{20} = +4.7^\circ$; 2. $[\alpha]_D^{20} = +4.9^\circ$.

Für 0.9907 g wasserfreies Germin, in verd. Essigsäure zu 25.0 ccm gelöst, ergab sich $\alpha = +1.67^\circ$ für $l = 2$ dm. Demnach ist $[\alpha]_D^{20} = +21.1^\circ$.

Wird zum Vergleich mit der in Äthylalkohol gefundenen Drehung auf wasserhaltiges Germin umgerechnet, so ergibt sich $[\alpha]_D^{20} = +20.3^\circ$.

Chloroaurat.

Eine Lösung von 0.1 g Germin in 2 ccm 0.1 n HCl und 3 ccm Wasser wurde erwärmt und tropfenweise mit 0.7 ccm Goldchloridlösung (10%ig) versetzt. Ein beim Einfallen gebildeter Niederschlag verschwand beim Umschütteln, und erst nachdem das ganze Goldchlorid zugegeben worden war, erschienen Kristalle, die sich schnell vermehrten. Es waren kleine, goldgelbe, zu Büscheln vereinigte Blättchen, die so dünn und zerbrechlich waren, daß sie kaum unverseht unters Mikroskop gebracht werden konnten. Erhalten wurden 0.13 g.

Beim Trocknen bei 100° im Vakuum trat Zersetzung ein. Daher wurde zur Analyse die lufttrockene Substanz verwendet und zur Wasserbestimmung eine Probe im Vakuum zunächst 20 Stdn. auf 55° und dann 8 Stdn. auf 65° erwärmt. 127.32 mg verloren hierbei 2.610 mg an Gewicht, entspr. 2.05% H₂O.

5.245, 21.550 mg Sbst.: 7.100 mg CO₂; 2.510 mg H₂O; 1.200, 4.930 mg Au.

C₂₆H₄₁O₈N · HAuCl₄. Ber.: C 37.35. H 5.07. Au 23.61.

Gef.: C 37.69. H 5.23. Au 23.36; 23.36
(auf wasserfreie Substanz bezogen).

Bei dem Versuch, das Chloroaurat aus Azeton und Äther umzukristallisieren, wurden zwar undeutlich ausgebildete Kristalle erhalten, aber die Analyse deutete auf ein Gemisch von Chloroaurat mit Hydrochlorid.

Pikrat.

Eine Lösung von 0.2 g Germin in wenig verd. Essigsäure wurde mit 12 ccm Pikrinsäurelösung (1.1%ig) versetzt. Da hierbei kein Niederschlag entstand, wurde die Flüssigkeit im Exsikkator eingedunstet, wobei ein gelber Sirup hinterblieb. Dieser löste sich leicht in Alkohol, und auf allmählichen Zusatz von Äther schied sich ein gelbes, anscheinend kristallines Pulver ab. Die Substanz sinterte bei etwa 175° und schmolz zwischen 190 und 205° u. Zers. Zur Analyse wurde sie bei 100° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

4.470 mg Sbst.: 8.740 mg CO₂; 2.530 mg H₂O. — 5.220 mg Sbst.: 0.345 ccm N₂ (22°, 745 mm).

C₂₆H₄₁O₈N · HOC₆H₂(NO₂)₃. Ber.: C 53.01. H 6.12. N 7.74.

Gef.: C 53.32. H 6.33. N 7.50.

Pikrolonat.

0.2 g Germin wurden in wenig verd. Essigsäure und etwa 4 ccm Wasser gelöst. Auf Zusatz einer Lösung von 0.2 g Pikrolonsäure in 3 ccm Alkohol und 12 ccm Wasser entstand kein Niederschlag. Daher wurde die Flüssigkeit im Exsikkator eingedunstet, wobei ein Sirup hinterblieb, der allmählich pulvrig wurde. Der Rückstand wurde in Azeton gelöst und die Lösung in eine größere Menge Äther eingegossen. Dabei schied sich das Pikrolonat in gelben Flocken

aus (0.25 g). Zur Analyse wurde es bei 100° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

4.340 mg Sbst.: 9.040 mg CO₂; 2.570 mg H₂O. — 4.310 mg Sbst.: 0.345 ccm N₂ (22°, 754 mm).

C₂₆H₄₁O₈N · C₁₀H₈N₄O₅. Ber.: C 56.88. H 6.50. N 9.22.
Gef.: C 56.81. H 6.63. N 9.12.

Aminoxyd.

0.5 g Germin wurden mit 1 ccm Perhydrol 20 Min. lang im Wasserbad erwärmt. Zunächst trat fast völlige Lösung ein, dann schieden sich kleine Kristalle aus. Das nach dem Erkalten abfiltrierte Rohprodukt wog 0.2 g.

Es war leicht löslich in Äthylalkohol und Methylalkohol, schwer in Azeton und Äther. Durch Umkristallisieren aus Methylalkohol und Azeton wurden glänzende, zu Büscheln vereinigte Nadeln erhalten, die scharf bei 249° (korr.) u. Zers. schmolzen.

4.428 mg Sbst.: 9.870 mg CO₂; 3.300 mg H₂O. — 6.765 mg Sbst.: 0.145 ccm N₂ (21°, 748 mm).

C₂₆H₄₁O₈N. Ber.: C 61.02. H 8.08. N 2.74.
Gef.: C 60.79. H 8.34. N 2.45.

Aus der Mutterlauge des Rohprodukts wurde durch Einengen und Zugabe von Azeton ein flockiger Niederschlag erhalten, der nach dem Trocknen ein weißes Pulver bildete (0.2 g). Dieses war in Wasser leicht löslich und machte aus Kaliumjodid augenblicklich Jod frei, es mußte sich also um ein Peroxyd handeln. Vorläufig wurde es noch nicht näher untersucht.

Germinoxyd konnte durch schweflige Säure wieder zu Germin reduziert werden.

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs und der Hydroxylgruppen.

Germin (wasserfrei). 10.510 mg: 2.98 ccm CH₄ (14°, 734 mm). — 9.310 mg: 2.75 ccm CH₄ (12°, 738 mm).

6 aktive H-Atome. Ber.: H 1.22. Gef.: H 1.17, 1.24.

Protoveratridin: 11.010 mg: 2.80 ccm CH₄ (12°, 739 mm.) — 10.710 mg: 2.90 ccm CH₄ (12°, 739 mm).

6 aktive H-Atome. Ber.: H 1.04. Gef.: H 1.07, 1.14.

Germerin (mit 1 H₂O). 9.630 mg: 3.08 ccm CH₄ (12°, 739 mm). — 9.650 mg: 3.00 ccm CH₄ (12°, 739 mm).

9 aktive H-Atome: Ber.: H 1.30. Gef.: H 1.34, 1.31.

Da 2 aktive H-Atome vom Kristallwasser geliefert werden, so kommen auf das Germerin selbst nur 7 aktive H-Atome.

0.2 g Germin wurden mit 3 ccm Essigsäureanhydrid und 0.2 g wasserfreiem Natriumazetat 30 Min. lang im Azetylierungskölbchen erhitzt. Nach dem Erkalten wurde wenig Eisessig und hierauf zur Zersetzung des Anhydrids unter schwachem Erwärmen Wasser zugegeben. Die saure Lösung wurde zur Reinigung zunächst mit Äther ausgeschüttelt, dann mit Ammoniak versetzt und der entstandene Niederschlag in Äther aufgenommen. Aus der mit Natriumsulfat getrockn. Lösung wurde nach dem Abdestillieren der Hauptmenge des Äthers die Azetylverbindung durch Petroläther als

weißer, flockiger Niederschlag gefällt. Die Azetylbestimmung wurde nach K u h n und R o t h durchgeführt.

9.720, 9.170 mg Sbst.: 6.59, 6.16 ccm 0.01 n NaOH.

$C_{26}H_{36}O_8N(COCH_3)_5$. Ber.: CH_3CO 30.5. Gef.: CH_3CO 29.2, 28.9.

Um zur Sicherung der Ergebnisse eine entsprechende Bestimmung mit Germerin durchführen zu können, war zunächst das Verhalten der Methyl-äthyl-glykolsäure bei der Azetylbestimmung zu klären. Sie ist als solche nicht flüchtig, geht aber beim Erwärmen mit verd. Schwefelsäure in die mit Wasserdampf flüchtige Tiglinsäure über. Es konnte daher erwartet werden, daß das Germerin unter den Bedingungen der Azetylbestimmung 2 Äq. Säure liefert.

Bei einem Versuch mit 30.12 mg Germerin (mit Kristallwasser), wobei sehr häufig destilliert werden mußte, bis keine Säure mehr überging, wurden 8.57 ccm 0.01 n NaOH verbraucht. Für 2 Äq. Säure berechnen sich 8.64 ccm.

Demnach wird nicht nur die Methyl-äthyl-essigsäure, sondern auch die Methyl-äthyl-glykolsäure quantitativ erfaßt.

Die Azetylierung des Germerins wurde in gleicher Weise wie beim Germin durchgeführt und die Azetylverbindung ebenfalls durch Fällung mit Petroläther als weißer, flockiger Niederschlag erhalten. Bei der Azetylbestimmung mußte sehr häufig destilliert werden.

11.64 mg Azetylverbindung:	8.04 ccm 0.01 n NaOH.
— $\frac{1}{2}$ für 2 Äq. Säure:	2.68 ccm 0.01 n NaOH.
<hr/>	
Verbrauch für 4 Äq. Essigsäure:	5.36 ccm 0.01 n NaOH.
12.74 mg Azetylverbindung:	8.80 ccm 0.01 n NaOH.
— $\frac{1}{2}$ für 2 Äq. Säure:	2.93 ccm 0.01 n NaOH.
<hr/>	
Verbrauch für 4 Äq. Essigsäure:	5.87 ccm 0.01 n NaOH.

$C_{38}H_{53}O_{11}N(COCH_3)_4$. Ber.: CH_3CO 20.3. Gef.: CH_3CO 19.8, 19.8.

Prüfung auf Methylendioxygruppen.

Bei Germin, Protoveratridin und Germerin färbte sich bei der Reaktion nach G a e b e l die Flüssigkeit fast schwarz unter gleichzeitiger Abscheidung eines braunen Niederschlags. Es war somit nicht möglich, festzustellen, ob sich daneben Formaldehydphlorogluzid gebildet hatte. Daher wurde versucht, die Reaktion so durchzuführen, daß die Substanz zunächst wie bei der Arbeitsweise von G a e b e l nur unter Weglassen des Phlorogluzins behandelt und dann in einer abdestillierten Probe auf Formaldehyd geprüft wurde. Als Testsubstanzen dienten Narkotin, Piperin und Piperonal, die alle drei mit der modifizierten Arbeitsweise positive Reaktionen lieferten.

Z. B. wurden 20 mg Narkotin in 5 ccm 40%iger Schwefelsäure unter Aufkochen gelöst. Die Lösung wurde mit 2 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und 30 Min. im Wasserbad erwärmt. Nach Zugabe von 1 ccm Wasser wurden 2 ccm Destillat aufgefangen. Die eine Hälfte wurde mit Morphinschwefelsäure, die andere mit fuchsinschwefliger Säure auf Formaldehyd geprüft und in beiden Fällen eine deutliche Reaktion erhalten.

Bei Germin, Protoveratridin und Germerin konnte auf diese Weise unter Anwendung von je 50 mg Alkaloid nicht die geringste

Spur Formaldehyd nachgewiesen werden, so daß das Vorhandensein einer Methylendioxygruppe nicht anzunehmen ist.

Protoveratrin.

Freie Base.

Protoveratrin wird zur Reinigung am besten aus Alkohol umkristallisiert, wobei es sich in schönen Kristallen abscheidet (Abb. in der Arbeit Salzbergers).

Es schmilzt nach schwachem Sintern bei 255 bis 256° (korr.) unter stürmischer Zersetzung und Schwarzfärbung. Beim Verreiben mit konz. Schwefelsäure löst es sich zunächst farblos. Bei Zimmertemperatur entsteht dann ganz allmählich eine hellblaue Färbung, während beim Erwärmen sogleich eine intensive violettrote Färbung auftritt.

Protoveratrin enthält kein Kristallwasser.

4.208, 4.215 mg Sbst.: 9.500, 9.510 mg CO₂; 3.150, 3.110 mg H₂O. — 5.590 mg Sbst.: 0.078 ccm N₂ (22°, 763 mm). — 7.690 mg Sbst.: 0.127 ccm N₂ (23°, 764 mm).

C₄₀H₆₃O₁₄N. Ber.: C 61.42. H 8.13. N 1.79.
Gef.: C 61.57, 61.53. H 8.38, 8.26. N 1.62, 1.91.

9.610, 12.240 mg Sbst.: 1.52, 2.05 ccm CH₄ (12°, 732 mm).
5 aktive H-Atome. Ber.: H 0.65. Gef.: H 0.66, 0.70.

Das Molekulargewicht konnte durch Titration und durch die weiter unten angeführte Analyse des Chloroaurats ermittelt werden.

1. Das Alkaloid wurde in 0.05 n HCl gelöst und der Säureüberschuß mit 0.02 n NaOH und Methylrot als Indikator zurücktitriert. 0.3235 g Protoveratrin verbr. hierbei 8.16 ccm 0.05 n HCl.

2. 0.2114 g Protoveratrin wurden in 5 ccm Chloroform gelöst und mit Chloroform-Salzsäure nach Vorländer titriert, wobei 12.00 ccm 0.0229 n HCl verbr. wurden.

C₄₀H₆₃O₁₄N. Ber.: Äq.-Gew. 781.5. Gef.: Äq.-Gew. 1. 792.8; 2. 769.3.

Jodeosin war als Indikator ungeeignet, wenn das Protoveratrin wie bei der ersten Titration in 0.05 n HCl gelöst und der Säureüberschuß mit 0.02 n NaOH zurücktitriert wurde. In der Nähe des Äq.-Punktes färbte sich die ätherische Schicht tiefrot, ehe die wässrige auch nur eine schwache Rosafärbung annahm. Selbst nach Zugabe eines beträchtlichen Überschusses an Lauge blieb die wässrige Lösung nur schwach rosa gefärbt, während sich an der Grenzfläche eine rote Ausscheidung ansammelte. Nach Redemann ist dagegen Protoveratrin bei Verwendung von Jodeosin gut titrierbar, allerdings benutzte er 0.005 n KOH. Seine Titrationsen waren im Einklang mit dem von Salzberger angegebenen Molekulargewicht (625.4).

Protoveratrin ist linksdrehend. 0.5095 g, in Chloroform zu 25.0 ccm gelöst, ergaben $\alpha = -0.37^\circ$ für $l = 2$ dm. Somit ist $[\alpha]_D^{20} = -9.1^\circ$.

Von den dargestellten Salzen des Protoveratrins sind außer dem Chloroaurat und dem Pikrat das Hydrojodid, das Hydrobromid und das Hydrochlorid in Wasser ziemlich schwer löslich, während das Hydrochlorid leicht löslich ist. Die Löslichkeit der halogenwasserstoffsäuren Salze nimmt vom Jodid über das Bromid zum Chlorid zu, während bei den entsprechenden Salzen des Germerins die Löslichkeit in dieser Reihenfolge abnimmt.

Chloroaurat.

Eine Lösung von 0.1 g Protoveratrin in 1.5 ccm 0.1 n HCl und 3.5 ccm Wasser wurde mit 0.5 ccm einer salzsauren 10%igen Goldchloridlösung versetzt, wobei sich sofort ein hellgelber, flockiger Niederschlag abschied. Ausbeute 0.11 g.

a) Lufttrocken: 4.995, 21.990 mg Sbst.: 7.660 mg CO₂; 2.640 mg H₂O; 0.855, 3.750 mg Au.

$C_{40}H_{63}O_{14}N \cdot HAuCl_4 \cdot H_2O$. Ber.: C 42.12. H 5.84. Au 17.30.
Gef.: C 41.82. H 5.91. Au 17.12, 17.05.

b) Bei 100° im Vakuum über P₂O₅ getrocknet. 5.020 mg Sbst.: 7.840 mg CO₂; 2.560 mg H₂O; 0.890 mg Au.

$C_{40}H_{63}O_{14}N \cdot HAuCl_4$. Ber.: C 42.80. H 5.75. Au 17.58.
Gef.: C 42.59. H 5.71. Au 17.73.

Das Chloroaurat ist leicht löslich in Alkohol und Azeton. Es konnte durch Lösen in Azeton und Zugabe von Äther in feinen, zu Büscheln vereinigten Nadelchen erhalten werden, die sich bei 199° (korr.) unter starkem Aufblähen zersetzten. Zur Analyse wurde das Salz bei 100° i. V. über P₂O₅ getrocknet.

5.155 mg Sbst.: 8.120 mg CO₂; 2.660 mg H₂O; 0.895 mg Au.

$C_{40}H_{58}O_{14}N \cdot HAuCl_4$. Ber.: C 42.80. H 5.75. Au 17.58.
Gef.: C 42.96. H 5.77. Au 17.36.

Die Zusammensetzung des kristallisierten und des amorphen Salzes ist somit die gleiche.

Das Chloroaurat ist besonders eingehend analysiert worden, weil Salzberger bei zwei Bestimmungen 20.26% und 20.25% Au gefunden und daraus für Protoveratrin die Formel C₃₂H₅₁O₁₁N abgeleitet hat.

Hydrochlorid.

Eine Lösung von 0.2 g Protoveratrin in 5 ccm Chloroform wurde mit Chloroform-Salzsäure neutralisiert. Nachdem der größte Teil des Lösungsmittels abdestilliert worden war, konnten durch vorsichtigen Zusatz von Äther 0.19 g Hydrochlorid in kleinen verwachsenen Täfelchen erhalten werden, die bei 234 bis 236° (korr.) unter lebhafter Zersetzung schmolzen.

Das Salz ist in Wasser und Alkohol leicht löslich. Eine konz. wässrige Lösung trübt sich beim Erhitzen unter Ausscheidung sehr kleiner Kristalle von Protoveratrin.

4.232 mg Sbst.: 8.880 mg CO₂; 2.940 mg H₂O. — 8.620 mg Sbst.: 0.122 ccm N₂ (22°, 748 mm). — 33.990 mg Sbst.: 5.800 mg AgCl.

$C_{40}H_{63}O_{14}N \cdot HCl \cdot H_2O$. Ber.: C 57.42. H 7.96. N 1.68. Cl 4.24.
Gef.: C 57.23. H 7.77. N 1.61. Cl 4.22.

Hydrobromid.

Das Hydrobromid scheidet sich aus einer essigsäuren Protoveratrinlösung auf Zusatz von Kaliumbromidlösung in glänzenden Prismen ab. Aus 0.2 g Alkaloid wurden auf diese Weise 0.16 g Hydrobromid erhalten.

Es löst sich leicht in Alkohol, schwerer in Azeton. In Wasser löst es sich zwar bei vorsichtigem Erwärmen, doch beim Kochen wird es unter Ausscheidung von Protoveratrin gespalten, so daß es nicht aus heißem Wasser umkristallisiert werden kann. Schmp. 230 bis 232° (korr.) u. Zers.

Zur Analyse diente das lufttrockene Salz.

4.139 mg Sbst.: 7.990 mg CO₂; 2.900 mg H₂O. — 14.955 mg Sbst.: 3.130 mg AgBr. — 57.420 mg Sbst.: 3.360 mg H₂O (b. 100° i. V. über P₂O₅).

C₄₀H₆₃O₁₄N · HBr · 3H₂O. Ber.: C 52.37. H 7.70. Br 8.72. H₂O 5.90.
Gef.: C 52.65. H 7.84. Br 8.91. H₂O 5.85.

Hydrojodid.

Beim Versetzen einer essigsäuren Protoveratrinlösung mit einigen Tropfen Kaliumjodidlösung scheidet sich sofort das Hydrojodid in kurzen Prismen aus. Größere Kristalle werden erhalten, wenn die Alkaloidlösung vor dem Kaliumjodidzusatz erwärmt wird. 0.12 g Protoveratrin ergaben 0.12 g Hydrojodid. Schmp. nach schwacher Verfärbung 247 bis 248° (korr.) u. Zers.

Analysiert wurde das lufttrockene Salz.

4.280 mg Sbst.: 7.890 mg CO₂; 2.830 mg H₂O. — 15.910 mg Sbst.: 3.790 mg AgJ. — 72.920 mg Sbst.: 3.560 mg H₂O (b. 100° i. V. über P₂O₅).

C₄₀H₆₃O₁₄N · HJ · 2½H₂O. Ber.: C 50.29. H 7.29. J 13.30. H₂O 4.72.
Gef.: C 50.28. H 7.40. J 12.88. H₂O 4.88.

Der Gehalt von 2½H₂O erscheint zunächst etwas zweifelhaft, doch das abgegebene Wasser wurde beim Stehen an der Luft in kurzer Zeit quantitativ wieder aufgenommen.

In Alkohol und warmem Azeton ist das Hydrojodid leicht löslich. Das aus wässriger Lösung abgeschiedene Salz ist schwach gelblich gefärbt und kann durch Umkristallisieren aus Azeton rein weiß erhalten werden. Dabei bilden sich lange dünne Nadeln, die kein Kristallwasser mehr enthalten.

Hydrorhodanid.

Eine Lösung von 0.3 g Protoveratrin in 2 ccm 2n Essigsäure und 1 ccm Wasser wurde in der Wärme tropfenweise mit Kaliumrhodanidlösung versetzt. Eine sofort entstandene milchige Trübung verschwand beim Umschütteln, und nach kurzer Zeit schieden sich glänzende Nadeln aus. Ausbeute 0.3 g.

Das in Äthylalkohol, Methylalkohol und Azeton leicht lösliche Salz wurde zum Umkristallisieren in Methylalkohol gelöst, die Lösung mit Wasser versetzt und der Methylalkohol abgedunstet. Es entstanden große Prismen, die nach schwachem Sintern bei 221 bis 223° (korr.) u. Zers. schmolzen.

a) Lufttrockenes Salz. 4.090 mg Sbst.: 8.460 mg CO₂; 2.840 mg H₂O. — 21.890 mg Sbst.: 4.210 mg AgSCN. — 66.100 mg Sbst.: 2.760 mg H₂O (b. 100° i. V. über P₂O₅).

C₄₀H₆₃O₁₄N · HSCN · 2H₂O. Ber.: C 56.12. H 7.82. SCN 6.63. H₂O 4.11.
Gef.: C 56.41. H 7.77. SCN 6.73. H₂O 4.18.

b) Wasserfreies Salz. 4.110 mg Sbst.: 8.860 mg CO₂; 2.810 mg H₂O. — 5.455 mg. Sbst.: 0.159 ccm N₂ (24°, 749 mm).

C₄₀H₆₃O₁₄N · HSCN. Ber.: C 58.53. H 7.67. N 3.33.
Gef.: C 58.79. H 7.65. N 3.30.

Pikrat.

Beim Versetzen einer Lösung von 0.12 g Protoveratrin in wenig verd. Essigsäure mit 8 ccm Pikrinsäurelösung (1.1%ig) entstand sofort ein gelber Niederschlag, der nach dem Trocknen 0.12 g wog.

In Alkohol und Azeton war das Pikrat sehr leicht löslich. Durch Zusatz von Äther zu einer Lösung in Azeton wurden lange, dünne Nadeln erhalten, die bei 216 bis 220° (korr.) u. Zers. schmolzen.

4.937 mg Sbst.: 9.910 mg CO₂; 2.890 mg H₂O. — 5.380 mg Sbst.: 0.263 ccm N₂ (22°, 733 mm).

C₄₀H₆₃O₁₄N₃. HOC₆H₂(NO₂)₃. Ber.: C 54.62. H 6.58. N 5.54.
Gef.: C 54.74. H 6.55. N 5.46.

Spaltung des Protoveratrins durch alkoholische Kalilauge.

Bei einem Vorversuch wurde festgestellt, daß aus Protoveratrin durch alkoh. Lauge anscheinend dieselben Säuren abgespalten werden wie aus Germerin. Die daneben erhaltene Base stimmte in manchen Eigenschaften mit dem Germin überein. Sie wurde wie dieses aus den Lösungen ihrer Salze nicht durch Ammoniak gefällt und ließ sich nicht mit Äther, aber mit Chloroform ausschütteln; doch sie konnte nicht kristallisiert erhalten werden.

Es wurden nun 3.0 g Protoveratrin in 10 ccm Methylalkohol aufgeschwemmt und mit 15 ccm 0.8 n methylalkoh. Kalilauge auf dem Wasserbad erwärmt, wobei das Alkaloid allmählich in Lösung ging. Hierauf wurde noch kurze Zeit weiter erwärmt und dann erkalten gelassen. Da sich auch nach längerem Stehen nichts ausschied, wurde die Lösung mit n HCl neutralisiert (Phenolphthalein) und nach dem Abdestillieren des Methylalkohols und Zusatz von Ammoniak mit Chloroform ausgeschüttelt. Dabei war sehr häufiges Ausschütteln erforderlich, bis einige Tropfen des letzten Auszugs beim Verdunsten des Lösungsmittels keinen merklichen Rückstand hinterließen.

Flüchtige Säuren. Da der abdestillierte Methylalkohol esterartig roch, wurde er mit Natronlauge am Rückflußkühler erwärmt. Dann wurde die auf ein kleines Volumen eingeeengte Flüssigkeit mit der mit Chloroform ausgeschüttelten wässrigen Lösung vereinigt, worauf nach Zusatz von Phosphorsäure mit Wasserdampf destilliert wurde.

Das Destillat verbrauchte 25.0 ccm 0.3 n Barytwasser. Da sich für ein Äquivalent Säure 12.8 ccm berechnen, deutet der Verbrauch darauf hin, daß 2 Äq. flüchtige Säure abgespalten worden sind. Die Bariumsalszlösung wurde auf ein kleines Volumen eingeeengt, mit Phosphorsäure angesäuert und wieder mit Wasserdampf destilliert. Die ersten 25.0 ccm des Destillats wurden für sich aufgefangen. Sie ergaben $\alpha = -0.46^\circ$ für $l = 2$ dm und verbrauchten 4.26 ccm n NaOH, was 0.435 g Valeriansäure entspricht. Hieraus berechnet sich $[\alpha]_D^{20} = -13.2^\circ$.

Da dieser Wert viel niedriger ist als die sonst für optisch aktive Valeriansäure gefundene spezif. Drehung, so mußte, wenn es sich tatsächlich um diese Säure handelte, noch eine zweite nicht aktive Säure vorliegen.

Das übrige Destillat verbr. noch 3.30 ccm n NaOH, so daß im ganzen 7.56 ccm verbraucht worden waren. Das beim Eindampfen erhaltene Natrium-

salz wog nach dem Trocknen bei 110° 0.736 g. Es enthielt nach dem Laugeverbrauch 0.1739 g Na, also 23.63%.

Da valeriansaures Natrium 18.54% und essigsäures Natrium 28.04% Na enthält, so war es möglich, daß ein Gemisch von valeriansaurem und essigsäurem Natrium vorlag. Eine spezielle Trennung von Essigsäure und Valeriansäure ist in der Literatur nicht beschrieben. Es wurde versucht, das Salzgemisch durch mehrmaliges Auskochen mit 1% Wasser enthaltendem Azeton zu trennen.

Dabei wurden drei Fraktionen erhalten: 1. der ungelöste Rückstand, 2. der aus der Azetonlösung beim Erkalten ausgeschiedene Teil, 3. der nach dem Abdestillieren des Azetons verbliebene Rückstand. Die 1. Fraktion gab eine starke Jod-Lanthan-Reaktion auf Essigsäure, die 2. Fraktion lieferte die Reaktion ebenfalls, aber wesentlich schwächer, die 3. Fraktion gab sie nicht.

0.2 g der 1. Fraktion wurden ins Silbersalz übergeführt. Dieses bildete nach dem Umkristallisieren schöne, glänzende Nadeln und erwies sich als Silberazetat.

9.960 mg Sbst.: 5.290 mg CO₂; 1.770 mg H₂O; 6.430 mg Ag.

C₂H₃O₂Ag. Ber.: C 14.38. H 1.81. Ag 64.64.

Gef.: C 14.49. H 1.99. Ag 64.56.

Die 3. Fraktion wurde in Wasser gelöst, die Lösung mit Phosphorsäure versetzt, und die flüchtige Säure mit Wasserdampf überdestilliert. Die ersten für sich aufgefangenen 25.0 ccm ergaben $\alpha = -0.44^\circ$ und verbr. 2.24 ccm n NaOH, entspr. 0.229 g Valeriansäure. Somit ergibt sich $[\alpha]_D^{20} = -24.0^\circ$.

Die eingeengte Lösung des Natriumsalzes wurde mit konz. Silbernitratlösung versetzt und das ausgeschiedene Silbersalz aus heißem Wasser umkristallisiert.

4.952 mg Sbst.: 5.240 mg CO₂; 1.930 mg H₂O; 2.555 mg Ag.

C₅H₉O₂Ag. Ber.: C 28.71. H 4.34. Ag 51.63.

Gef.: C 28.86. H 4.36. Ag 51.60.

Analyse und spezifische Drehung beweisen das Vorliegen von 1-Methyl-äthyl-essigsäure.

Nichtflüchtige Säure. Die von den flüchtigen Säuren durch Wasserdampfdestillation befreite Lösung wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb ein kristalliner Rückstand (0.29 g), der aus Petroläther umkristallisiert wurde. Die Substanz schmolz dann bei 72.5 bis 73° (korr.) und gab mit der aus Germerin erhaltenen Methyl-äthyl-glykolsäure keine Depression.

4.234 mg Sbst.: 7.870 mg CO₂; 3.260 mg H₂O.

C₅H₁₀O₃. Ber.: C 50.81. H 8.54. Gef.: C 50.69. H 8.62.

Basisches Spaltprodukt (Protoverin). Die mit Natriumsulfat getrockn. Chloroformausschüttlungen des basischen Spaltprodukts wurden durch Abdestillieren des Lösungsmittels auf ein kleines Volumen gebracht. Da sich auch nach längerem Stehen nichts ausschied, wurde die braune Flüssigkeit mit Äther versetzt. Dabei entstand ein flockiger Niederschlag, der auch die gefärbten Verunreinigungen enthielt, denn die überstehende Flüssigkeit war fast farb-

los. Der getr. Niederschlag wog 0.9 g und bildete ein hellbraunes Pulver. Er färbte sich mit konz. Schwefelsäure violettrot und war ziemlich leicht löslich in kaltem Wasser, sehr leicht in Alkohol, Methylalkohol und Chloroform, schwer in Azeton und Benzol. Alle Versuche, das Protoverin rein und kristallisiert zu erhalten, waren bisher ohne Erfolg. Einigermaßen gelang eine teilweise Reinigung durch Auskochen mit viel Benzol. Ein Teil schied sich aus der Lösung gallertartig ab und bildete nach dem Trocknen ein nur wenig gefärbtes Pulver. Die Hauptmenge, die nach dem Abdestillieren des Benzols erhalten wurde, war aber wieder braun gefärbt. Es wurde daher eine Reinigung über das Pikrolonat und das Pikrat versucht.

Ein Teil der Base wurde in Essigsäure gelöst und mit Pikrolonsäure gefällt. Der getrockn. Niederschlag wurde mit heißem Azeton ausgezogen, worin er schwer löslich war und ein mehr braun gefärbter Teil ungelöst blieb. Aus der Azetonlösung wurde das Salz mit Äther gefällt. Das Lösen in Azeton und Fällen mit Äther wurde wiederholt. Mit konz. Schwefelsäure gab das **Pikrolonat** eine reine Violett färbung, während sich die freie Base violettrot färbte. Zur Analyse wurde bei 100° im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

4.090 mg Sbst.: 8.290 mg CO_2 ; 2.200 mg H_2O . — 5.930 mg Sbst.: 0.527 ccm N_2 (24°, 748 mm).

$C_{28}H_{45}O_{10}N \cdot C_{10}H_8O_5N_3$. Ber.: C 55.65. H 6.52. N 8.55.
Gef.: C 55.28. H 6.02. N 10.05.

Das **Pikrat** wurde ganz entsprechend wie das Pikrolonat hergestellt und zur Analyse in gleicher Weise getrocknet.

4.605 mg Sbst.: 8.890 mg CO_2 ; 2.430 mg H_2O . — 4.862 mg Sbst.: 0.292 ccm N_2 (22°, 751 mm).

$C_{28}H_{45}O_{10}N \cdot HOC_6H_2(NO_2)_3$. Ber.: C 52.01. H 6.17. N 7.14.
Gef.: C 52.65. H 5.95. N 6.87.

Beide Salze waren somit noch nicht rein. Weitere Versuche können erst nach Beschaffung größerer Mengen Protoveratrin durchgeführt werden.

778. R. Jaretzky und W. Lier:

Empfindlichkeitsschwankungen bei Eskulenten gegenüber Digitaloiden der Magnoliarinde und Schwankungen im Wirkstoffgehalt dieser Rinde.

(Aus dem Pharmakognostischen Institut der Techn. Hochschule Braunschweig.)

Eingegangen am 23. Juli 1937.

Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß Frösche gegenüber Digitaloiden nicht immer die gleiche Empfindlichkeit aufweisen, die Froschempfindlichkeit vielmehr in den einzelnen Monaten außerordentlich schwankt. Besonders aufschlußreich sind die jüngst von **Burn** (1) angegebenen Daten, wonach die Wirksam-