

aus und schießt aus verdünntem Alkohol in Krystallen an, die unter vorangegangenen Sintern bei 156—157° zu einer etwas trüben Flüssigkeit schmelzen.

Analyse: Ber. für  $C_{15}H_{21}N_5SO_7$ .

Procente: C 43.37, H 5.06.

Gef. » » 43.71, » 5.41.

Das Chloroplatinat  $(C_9H_{18}N_2S)_2 \cdot H_2PtCl_6$  fällt als braungelbes, krystallinisches, in Wasser ziemlich schwer lösliches Salz aus, das bei 178° schwarz zu werden anfängt und bei 190—191° sich vollständig zersetzt.

Analyse: Ber. für  $C_{18}H_{38}N_4S_3PtCl_6$ .

Procente: Pt 24.84.

Gef. » » 25.29.

Alle meine Versuche, den Brom-, wie auch den Oxy-Hexylthioharnstoff zu gewinnen, um daraus den einfacheren, am extranuclearen Stickstoff nicht substituirtten Penthiazolinabkömmling zu bereiten, sind resultatlos verblieben.

### 239. Wilhelm Koenigs: Ueber Loiponsäure und Hexahydrocinchomeronsäure.

[Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der Kgl. Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingegangen am 1. Juni.)

Die Loiponsäure,  $C_7H_{11}NO_4$ , bildet sich nach Skraup<sup>1)</sup> in geringer Menge bei Oxydation des Cinchonins mit Chromsäure und Schwefelsäure. Als Hauptproducte treten dabei bekanntlich auf Cinchoninsäure,  $C_9H_9N \cdot COOH$  einerseits und Merochinen,  $C_9H_{15}NO_2$ , sowie Cincholoiponsäure,  $C_8H_{13}NO_4$ , andererseits.

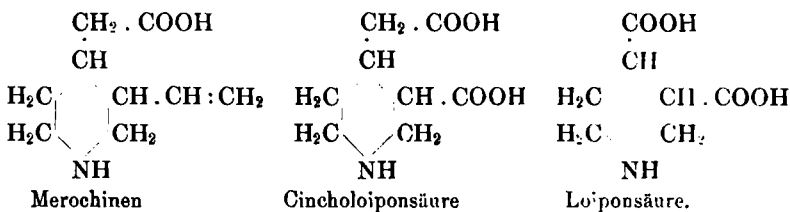
Die beiden letztgenannten Verbindungen und die Loiponsäure entstehen aus der sogenannten zweiten Hälfte des Cinchonins, d. h. dem Atomcomplex, der mit dem Chinolinrest ( $C_9H_6N$ ), der ersten Hälfte im Cinchonin verbunden ist. Für die Beurtheilung der Constitution jener zweiten Hälfte der China-Alkaloide ist daher die Aufklärung der Oxydationsproducte von grosser Wichtigkeit.

Merochinen, welches ich durch Hydrolyse von Cinchen dargestellt hatte, und welches demnach keine Cincholoiponsäure enthalten konnte, vermochte ich mittels eiskalter schwefelsaurer Chamäleonlösung zu oxydiren<sup>2)</sup> zu Ameisensäure und Cincholoiponsäure, von welcher

<sup>1)</sup> Wiener Monatshefte 17, 377.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 28, 3150.

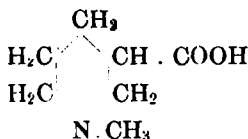
letzteren 16 pCt. erhalten wurden. Aus der letzteren Verbindung erhielt Skraup durch vorsichtige Oxydation mit kalter Permanganatlösung sehr geringe Mengen von Loiponsäure. Hiernach würden also Merochinen, Cincholoiponsäure und Loiponsäure eine fortlaufende Reihe von Oxydationsstufen der zweiten Hälfte des Cinchonins darstellen. Die folgenden Formeln stehen mit den Beobachtungen von Skraup sowie von mir in bestem Einklang:



Das Vorhandensein der Carboxyle sowie der Imidogruppen in diesen Verbindungen kann durch die Darstellung von Aethern sowie durch Bildung und Eigenschaften der Nitrosamine und Acetylderivate als genügend bewiesen gelten. Unsicherer ist die Stellung des Carboxyls im Merochinen und in der Cincholoiponsäure. Wenn aber die letztere Säure mit kalter Permanganatlösung in der That Loiponsäure liefert, so ist damit die in der  $\gamma$ -Stellung angenommene Gruppe  $\text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$  in ersterer Säure ausserordentlich wahrscheinlich geworden, da sonst doch eine Tricarbonsäure entstehen müsste. Die Annahme eines Pyridinrestes in den Oxydationsproducten der zweiten Hälfte der Chinaalkaloide stützt sich auf die Bildung von 20 pCt. der theoretisch möglichen Menge von  $\gamma$ -Methyl- $\beta$ -Aethylpyridin aus dem Merochinen beim Erhitzen<sup>1)</sup> mit salzsaurer Sublimatlösung auf  $250^\circ$  und ferner auf die Ueberführung der Cincholoiponsäure in  $\gamma$ -Methylpyridin mittels concentrirter Schwefelsäure bei  $260 - 270^\circ$  (Skraup, l. c.) Indessen konnte Skraup durch Destillation von Cincholoiponsäure,  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4$ , mit Kalk nur sehr geringe Mengen einer Base  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}$  gewinnen, die ihrer empirischen Zusammensetzung zufolge wohl ein Homologes des Piperidins oder Pyrrolidins sein könnte, welche aber ein anormales Platindoppelsalz bildet. Die Hauptmasse der Substanz war tiefgreifend zersetzt unter Bildung von sehr viel Ammoniak. Ausserdem liess sich in etwas beträchtlicherer Menge eine Base der Pyrrolreihe isoliren, welche die Zusammensetzung eines Tetramethylpyrrols besass. Da nun die Bildung von  $\gamma$ -Methylpyridin und  $\gamma$ -Methyl- $\beta$ -Aethylpyridin aus Cincholoiponsäure resp. Merochinen nicht gerade quantitativ verläuft und da ferner mehrfach Uebergänge von Basen der Pyrrolidin- und Piperidin-Reihe in einander constatirt

<sup>1)</sup> Koenigs, diese Berichte 27, 1501.

sind, so meint Skraup, die Möglichkeit, dass jene Oxydationsproducte einen Pyrrolidin-, nicht aber einen Pyridin-Ring enthalten, sei nicht ausgeschlossen. In diesem Punkte muss ich allerdings der Ansicht von Skraup beipflichten. Weniger Gewicht kann ich aber seinem Versuch über die Destillation der Cincholoiponsäure mit Kalk beimessen. Konnte doch auch Jahns<sup>1)</sup> bei einem unzweifelhaften, synthetisch darstellbaren *N*-Methylpiperidinderivat, dem Dihydro-arecaidin,



durch Destillation mit Barythydrat keine Pyridinbase erhalten, sondern lediglich Methylamin. Ferner haben L. Hoffmann und ich früher<sup>2)</sup> beobachtet, dass Piperidin bei schwacher Rothgluth reichlich Pyrrol bildet.

Inmerhin scheint aber auch mir die Annahme eines Piperidininges in den Oxydationsproducten der zweiten Hälfte der Chinaalkaloide noch weiterer Argumente zu bedürfen. Am leichtesten müsste sich der Beweis für die Loiponsäure führen lassen, falls obige Formeln richtig sind, da hier die zu Grunde liegende nichthydrirte Säure, die Cinchomeronsäure, ja bekannt ist. Die Loiponsäure müsste demnach eine Hexahydrocinchomeronsäure sein. In der That lässt sich nun, wie ich in Folgendem zeigen werde, die Loiponsäure durch Erhitzen mit Kali und wenig Wasser überführen in eine synthetisch darstellbare Hexahydrocinchomeronsäure.

Wie schon früher<sup>3)</sup> berichtet, habe ich in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Fritz Wolff den Monoäthylester der Cinchomeronsäure mittels Natrium und kochendem Alkohol reducirt zu einer Hexahydrocinchomeronsäure, die in ihrem chemischen Verhalten grosse Aehnlichkeit mit der Loiponsäure zeigt, von derselben aber abweicht, namentlich im Schmelzpunkt des salzsauren Salzes. Von Herrn Karl Bernhart auf das Thatkräftigste und Dankenswerthe unterstützt, habe ich jetzt etwas grössere Mengen Hexahydrocinchomeronsäure dargestellt.

Zur Gewinnung der Cinchomeronsäure gingen wir vom Chinin aus, welches ja nach Weidel und Schmidt<sup>4)</sup> bei mehrtägigem

1) Archiv der Pharmacie 229, 669.

2) Diese Berichte 16, 739.

3) Diese Berichte 29, 2187.

4) Diese Berichte 12, 1146. Vergl. auch Strache, Wiener Monatshefte 10, 646.

Kochen mit Salpetersäure reichliche Mengen jener Säure liefert. Da wir beobachteten, dass das entmethylirte Chinin oder Apochinin bedeutend leichter oxydirt wird, so stellten wir zunächst durch zwölfstündiges Kochen von salzsaurem Chinin mit sechs Theilen concentrirter Bromwasserstoffsäure (spec. Gew. 1.49) und nachheriges Fällen mit Ammoniak Apochinin her, welches zum Theil Bromwasserstoff addirt hatte. Dieses rohe Apochinin wurde dann 3—4 Tage mit 25 Theilen roher Salpetersäure gekocht und die nach dem Abdestilliren resp. Abdampfen der Salpetersäure zurückbleibende Cinchomeronsäure durch Ausziehen mit wenig kaltem Alkohol von einer Beimengung befreit und durch Umkrystallisiren aus Wasser gereinigt.

Die Reduction wurde in der von Wolff und mir beschriebenen Weise vorgenommen und ergab ca. 68 pCt. reiner salzsaurer Hexahydrocinchomeronsäure vom Schmp. 237—238°. Eine Spaltung der synthetischen Säure in ihre Componenten wollte uns bisher nicht gelingen. Es scheint zwar ein in Wasser schwerer lösliches krystallisirendes Nitrosamin beim Nitrosiren neben der Hauptmenge der in Wasser leicht löslichen Nitrosoverbindung zu entstehen, indessen liess sich eine Trennung auf diesem Wege bei Mengen von einigen Grammen nicht bewerkstelligen.

Wir versuchten nun durch Erhitzen mit Alkali unsere Säure, die wahrscheinlich noch ein Gemenge von *cis*- und *trans*-Säure darstellt, überzuführen in inactive Loiponsäure, und erhitzen daher ein Gramm des salzsauren Salzes der synthetischen Säure mit acht Gramm gepulvertem Kali und eineinhalb Gramm Wasser im kupfernen Kölbchen mit aufgesetztem Luftkühlrohr 5—6 Stunden im Oelbad auf 190—200°. Dabei findet keinerlei Zersetzung statt. Die Schmelze löst sich fast farblos in Wasser, bis auf wenige Flocken. Die Hydro-säure wurde in das Nitrosamin übergeführt und dieses durch Salzsäure zerlegt. Das salzsaure Salz, bei 100° getrocknet, enthielt 16.85 pCt. Chlor. Ber. für  $C_7H_{11}NO_4 \cdot HCl$  16.94 pCt.

Die mit Kali erhitzte Säure und deren Salze, die weiter unten beschrieben sind, weichen von der Loiponsäure Skraup's in den Schmelzpunkten noch stärker ab, als das direct erhaltene Reductionsproduct der Cinchomeronsäure. Es schien mir nun sehr wohl denkbar, dass die Loiponsäure die weniger stabile Form der Hexahydrocinchomeronsäure sei und dass dieselbe sich durch Erhitzen mit Alkali ebenfalls in die höher schmelzende, von uns dargestellte Säure umlagern werde. In dieser Erwartung sah ich mich nicht getäuscht.

Die Loiponsäure gewannen wir nach der Vorschrift von Skraup aus einer grösseren Menge syrupöser Oxydationsproducte des Cinchonsins, für welche ich der Direction der Farbwerke Höchst zu grösstem Dank verpflichtet bin. Die Säure schmolz übereinstimmend mit einer

Probe, welche ich der Liebenswürdigkeit des Hrn. Professors Skraup verdanke. Beiläufig sei bemerkt, dass eine Lösung von 0.5 g salzsaurer Loiponsäure in 6 ccm Wasser im 1 Decimeterrohr eine Rechtsdrehung von ca.  $1^{\circ}$  zeigte. Die Säure giebt ein ziemlich schwer lösliches Nitrosamin, welches aus heissem Wasser in farblosen Nadelchen krystallisirt und bei  $167-168^{\circ}$  schmilzt unter vorherigem Sintern und unter Zersetzung.

Die Umlagerung der Loiponsäure wurde genau in derselben Weise — durch Erhitzen mit Kali und wenig Wasser — vorgenommen, wie dies oben für die Hexahydrocinchomeronsäure angegeben ist. In vorzüglicher Ausbeute resultirte eine isomere inactive Säure, welche völlig übereinstimmte mit der umgelagerten Hexahydrocinchomeronsäure.

Beide Säuren krystallisiren aus Wasser, in welchem sie in der Kälte ziemlich schwer löslich sind, und schmelzen nahezu gleichzeitig unter Zersetzung bei  $268-270^{\circ}$ , bei raschem Erhitzen gegen  $275^{\circ}$ .

Die salzsauren Salze sind leicht löslich, krystallisiren aus Wasser und schmelzen fast gleichzeitig bei  $240-242^{\circ}$  unter Zersetzung, die krystallisirten, sehr leicht löslichen bromwassersauren Salze unscharf, aber gleichzeitig bei  $220-222^{\circ}$ , die Hydrochloraurate krystallisiren aus nicht zu verdünnten Lösungen und schmelzen fast gleichzeitig bei  $205^{\circ}$  unter Zersetzung.

Mit Sicherheit ergibt sich die Identität der beiden Säuren aus dem krystallographischen Vergleich ihrer salzsauren Salze, welchen ich der Freundlichkeit des Hrn. Prof. Muthmann verdanke:

Salzsaures Salz der umgelagerten Loiponsäure  
vom Schmp.  $240^{\circ}$ .

»Die Substanz krystallisirt im monosymmetrischen Systeme in klaren, farblosen, schön durchsichtigen Täfelchen, welche als Hauptfläche immer die Symmetrieebene  $\{010\}$  zeigen.  $\{100\}$  ist ziemlich breit entwickelt, zeigt aber meist Streifungen, welche die Messung erschweren; ganz schmal tritt hier und da das Prisma  $\{110\}$  auf. Als Endflächen zeigten alle mir übergebenen Krystalle nur das Klinodoma  $\{1\}$ .

Es wurden drei Exemplare durchgemessen; als Mittel der bis zu  $15'$  schwankenden Werthe wurde für die Hauptwinkel gefunden:

$$(010) : (110) = 56^{\circ} 33'$$

$$(010) : (011) = 61^{\circ} 46'$$

$$(100) : (111) = 79^{\circ} 28'$$

Die optische Axenebene ist parallel der Symmetrieebene; durch  $(100)$  sieht man im Polarisationsapparat am Rande des Gesichtsfeldes eine optische Axe austreten. Doppelbrechung stark.

Auf der Symmetrieebene bildet die Auslöschungsrichtung mit Kante (010):(100) einen Winkel von  $28^{\circ}$ .

Die mit den oben beschriebenen zu vergleichenden Krystalle sind zweifellos mit denselben identisch. Dies wurde bewiesen:

1. Durch die Auslöschungsrichtung auf (010), welche ebenfalls zu  $28^{\circ}$  bestimmt wurde;
2. durch die übereinstimmende Lage der optischen Axenebene und der durch (100) am Rande des Gesichtsfeldes austretenden Axe und
3. durch eine Messung:

|             | Product II       | Product I        |
|-------------|------------------|------------------|
| (010):(110) | $56^{\circ} 43'$ | $56^{\circ} 33'$ |
| (010):(011) | $61^{\circ} 50'$ | $61^{\circ} 46'$ |

Zu bemerken ist, dass im Habitus die Krystalle II sich von denen I etwas verschieden verhalten; das Orthopinakoïd herrscht vor, die Prismen sind breiter entwickelt, und als Endfläche wurde ausser (011) noch eine Hemipyramide beobachtet.\*

Das salzsaure Salz der umgelagerten Cincholoiponsäure enthielt nach dem Trocknen bei  $100^{\circ}$  17.08 pCt. Cl, ber. für  $C_7H_{11}NO_4.HCl$  16.94 pCt. Cl; das Golddoppelsalz, bei  $100^{\circ}$  getrocknet, hinterliess beim Glühen:

Analyse: Ber. für  $C_7H_{11}NO_4.HAuCl_4$ ,

Procente: Au 38.40.

Gef. » » 38.59.

Die freie Säure, bei  $100-110^{\circ}$  getrocknet, enthielt der Verbrennung zufolge 49.01 pCt. C und 6.67 pCt. H, während sich für  $C_7H_{11}NO_4$  berechnen: 48.56 pCt. C und 6.67 pCt. H.

0.5 g salzsaure umgelagerte Loiponsäure in 6 ccm Wasser gelöst, liess im 1 dm-Rohr keine Drehung erkennen.

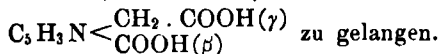
Das von Herrn Wolff und mir erhaltene directe Reductionsproduct der Cinchomeronsäure scheint hauptsächlich die höher schmelzende Hexahydrosäure neben wenig inactiver Loiponsäure zu enthalten. Eine relativ grössere Menge von letzterer liesse sich vielleicht erzielen, wenn man die Reduction des Cinchomeronsäureäthers bei etwas niedrigerer Temperatur, also unter Anwendung grösserer Mengen von Alkohol oder aber von Methylalkohol vornähme.

In der Loiponsäure darf man jetzt also sicher einen Piperidinrest annehmen. Für die Cincholoiponsäure, das Merochinen und dann wohl auch für die zweite Hälfte der Chinaalkaloïde würde dieselbe Annahme zutreffen, wenn die Oxydation der Cincholoiponsäure zu Loiponsäure in einwandfreier Weise festgestellt wäre. Nun war aber die Menge Loiponsäure, welche Skraup (l. c. pg. 376) aus 10 g salzsaurer Cincholoiponsäure gewinnen konnte, so gering, dass dieselbe

wohl zur Schmelzpunktsbestimmung der Säure und ihres Hydrochloraurats, nicht aber zu einer Analyse ausreichte. Die Möglichkeit scheint mir daher nicht ausgeschlossen, dass diese geringe Menge schon vor der Oxydation der Cincholoiponsäure beigemischt war. Auch die geringe Ausbeute an Loiponsäure aus Cinchonin, die nicht einmal 1 pCt. betrug, muss zur Vorsicht mahnen. Es wäre ja doch denkbar, dass diese Säure, ähnlich wie das Cincholoipon, ihre Entstehung gar nicht dem Cinchonin, sondern einem begleitenden Alkaloid — etwa dem Cinchotin (Hydrocinchonin) — verdankte, welchem man gewöhnlich ohne zwingenden Grund eine ähnliche Constitution zuschreibt wie dem Cinchonin.

Versuche, die Cincholoiponsäure durch  $\alpha$ -Bromirung und vorsichtiges Schmelzen mit Kali in die hochschmelzende Hexahydrocinchomeronsäure überzuführen, etwa in ähnlicher Weise, wie v. Baeyer<sup>1)</sup> die Dimethyltricarallylsäure in as. Dimethylbernsteinsäure übergeführt hat — derartige Versuche hatten leider nicht den gewünschten Erfolg. —

Dagegen scheint Herr Dr. E. Besthorn jetzt einen gangbaren Weg gefunden zu haben, um zu der  $\gamma$ -Homocinchomeronsäure



Durch Reduction derselben müsste man zu einer mit der Cincholoiponsäure stereoisomeren Säure gelangen. Auf diesem Wege werden sich hoffentlich die letzten Zweifel über die Constitution der Cincholoiponsäure beseitigen lassen.

#### 240. Wilhelm Koenigs: Ueber einige Derivate des Merochinens und der Cincholoiponsäure.

[Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der kgl. Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingegangen am 1. Juni.)

Im Folgenden erlaube ich mir kurz zu berichten über einige neue Abkömmlinge des Merochinens und seines Oxydationsproductes, der Cincholoiponsäure. Eine ausführlichere zusammenfassende Mittheilung über das Merochin und seine Derivate möchte ich verschieben, bis das Studium dieser Substanzen zu einem befriedigenderen Abschluss geführt hat.

Ebenso wie die Loiponsäure lässt sich auch die rechtsdrehende Cincholoiponsäure von Skraup durch fünf- bis sechs-stündiges Erhitzen

<sup>1)</sup> Diese Berichte 29, 2794.