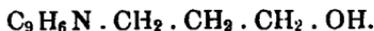


## 28. Wilhelm Koenigs: Ueber Tetrahydro- $\alpha$ -Chinolypropionsäure.

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

(Eingegangen am 10. Januar.)

Aus dem Condensationsproduct des Chinaldins mit Chloral,  $C_9H_6N \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot CCl_3$ , entsteht durch Kochen mit alkoholischem Kali die  $\alpha$ -Chinolyacrylsäure<sup>1)</sup>,  $C_9H_6N \cdot CH : CH \cdot CO_2H$ . Diese Säure haben Einhorn und Sherman<sup>2)</sup> in die  $\alpha$ -Chinolypropionsäure,  $C_9H_6N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ , übergeführt, indem sie dieselbe in alkalischer Lösung mit Natriumamalgam reducirten, oder, indem sie die salzsaure Lösung der Säure kurze Zeit mit Zinn erwärmten. Bei energischerer und länger andauernder Einwirkung der beiden Reducionsmittel erhielten die genannten Chemiker eine schön krystallisirende Verbindung, für welche sie aus der Analyse und der Gefrierpunktserniedrigung ihrer Benzollösung die Formel  $C_{12}H_{13}NO$  ableiteten. Diese Substanz trat auch als Nebenproduct bei der Darstellung der  $\alpha$ -Chinolypropionsäure auf. Sie besitzt keine sauren und nur mehr sehr schwach basische Eigenschaften, in verdünnten Säuren ist sie sehr schwer löslich. Bei Oxydation mit Permanganat in heisser, verdünnter, schwefelsaurer Lösung soll  $\alpha$ -Chinolypropionsäure regenerirt werden. Einhorn und Sherman nehmen an, dass bei der Reduction der letzteren Säure das Carboxyl in die Alkoholgruppe übergeführt werde in ähnlicher Weise, wie dies bei der Reduction der *m*-Oxybenzoësäure oder der Säuren der Zuckergruppe mittels Natriummalgam in saurer Lösung der Fall ist. Sie betrachten daher ihr Reducionsproduct als  $\alpha$ -Chinolypropylalkohol,



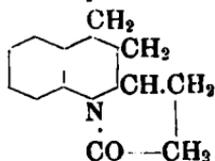
Indessen gelang es ihnen nicht, das Hydroxyl in dieser Verbindung nachzuweisen, welche sich übrigens auch dem Phenylhydrazin gegenüber indifferent verhielt.

Bei Gelegenheit von Versuchen, welche die Darstellung von reinem  $\alpha$ -Aethylchinolin aus der  $\alpha$ -Chinolypropionsäure bezweckten, erhielt ich ausser dieser Säure ebenfalls die von Einhorn und Sherman beschriebene schöne Verbindung  $C_{12}H_{13}NO$ . Das Verhalten derselben sowie ihre Entstehung bei energischer Reduction mit Zinn und Salzsäure, wodurch Chinolin ja leicht in die Tetrahydrobase übergeführt

<sup>1)</sup> Einhorn und Lehnkering, Ann. d. Chem. 246, 164; vgl. auch von Miller und Spady, diese Berichte 18, 3402.

<sup>2)</sup> Einhorn und Sherman, Ann. d. Chem. 287, 26.

wird, machten es mir wahrscheinlich, dass jenes Reductionsproduct das innere Anhydrid der Tetrahydro- $\alpha$ -chinolypropionsäure



sei, welchem ja dieselbe empirische Formel  $C_{12}H_{13}NO$  zukommt wie dem Chinolypropylalkohol. So würde sich das Versagen der zum Nachweis von Hydroxyl dienenden Reactionen erklären, sowie die kaum mehr basische Natur der Verbindung  $C_{12}H_{13}NO$ , während ja die Alkohole der Chinolinreihe oder »Alkine« wie z. B. die Condensationsproducte<sup>1)</sup> des Formaldehyds mit Chinaldin: das Monomethylol-, das Dimethylol- und selbst das Trimethylol-Chinaldin noch starke Basen sind. Besitzen doch sogar die Monocarbonsäuren des Chinolins, wie die Chinaldinsäure und  $\alpha$ -Chinolypropionsäure, ausser sauren auch noch ausgeprägt basische Eigenschaften.

Im Einverständniss mit Hrn. Prof. Einhorn habe ich nun den vermeintlichen  $\alpha$ -Chinolypropylalkohol genauer untersucht und dabei die Richtigkeit meiner Vermuthung bestätigt gefunden, dass derselbe das innere Anhydrid der Tetrahydro- $\alpha$ -chinolypropionsäure ist. Ich gewann diese Säure durch Reduction der  $\alpha$ -Chinolyacrylsäure mittels Natrium und Alkohol. Das gut krystallisirte Nitrosamin des Reductionsproducts wurde analysirt. Die Tetrahydrosäure ging beim Erwärmen ihrer Lösung in Wasser oder in verdünnten Mineralsäuren über in ihr kaum mehr basisches inneres Anhydrid  $C_{12}H_{13}NO$ , welches sich als identisch erwies mit dem sogenannten  $\alpha$ -Chinolypropylalkohol. Die letztgenannte Verbindung stellte ich nach der Vorschrift von Einhorn und Sherman dar durch Erwärmen von  $\alpha$ -Chinolyacrylsäure mit Zinn und Salzsäure. Es gelang mir, den sogen. Chinolypropylalkohol durch langes Kochen mit einer alkoholischen Auflösung von Natrium aufzuspalten zum Natriumsalz einer Säure, welche in ihrem Verhalten, den Eigenschaften des Nitrosamins und der leichten Regenerirung der Verbindung  $C_{12}H_{13}NO$  völlig übereinstimmte mit der Tetrahydrochinolypropionsäure. Bemerkenswerth ist die Thatsache, dass, während diese Säure in stark verdünnter, wässriger oder mineralaurer Lösung mit Eisenchlorid oder Kaliumbichromat die für die meisten Tetrahydrochinolinderivate charakteristische dunkelrothe Färbung resp. Fällung giebt, das innere Anhydrid diese Reaction nicht zeigt. Dagegen beobachtete ich, dass die nach den beiden Methoden dargestellten Präparate des Anhydrids  $C_{12}H_{13}NO$ , in reiner concentrirter Schwefelsäure gelöst, auf

<sup>1)</sup> Koenigs, diese Berichte 32, 223.

Zusatz einiger kleiner Körnchen Kaliumbichromat eine intensiv violette Färbung annehmen. Dieselbe Farbreaction dient bekanntlich auch zum Nachweis des Strychnins, ähnliche Färbungen treten aber auch, wie Tafel<sup>1)</sup> gezeigt hat, bei manchen Säureamiden ein, wie z. B. beim Acetyl- und Benzoyl-Tetrahydrochinolin, welchen das Anhydrid der Tetrahydro- $\alpha$ -chinolylpropionsäure in seiner Constitution ja sehr nahe steht.

Die  $\alpha$ -Chinolylpropionsäure,  $C_9H_8N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$

entsteht in nahezu quantitativer Ausbeute, wenn man die  $\alpha$ -Chinolylacrylsäure mit Eisessig-Jodwasserstoffsäure und Phosphor erwärmt in ähnlicher Weise wie das Benzylchinaldin<sup>2)</sup> aus dem Benzylidenchinaldin erhalten wird.

10 g Chinolylacrylsäure wurden mit 40 ccm Eisessig, 70 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure vom spec. Gew. 1.96 und 2 g amorphem Phosphor 10 Stunden am Rückflusskühler gekocht und die beim Erkalten auskrystallisirte Salzmasse abgesaugt. Das Filtrat wurde durch Abdestilliren eingeengt und schliesslich auf dem Wasserbad zur Trockne gebracht, der Trockenrückstand und die vorher ausgeschiedenen Krystalle in verdünnter Salzsäure gelöst und mit frisch gefälltem überschüssigem Chlorsilber geschüttelt. Die vom Jod- und Chlorsilber abfiltrirte Lösung wurde zur Trockne verdampft, der Rückstand in Ammoniak gelöst und wiederholt mit Wasser eingedampft. Nachdem kein Ammoniak mehr zu bemerken war, wurde der trockne Rückstand mit kochendem Aceton ausgezogen und die in Lösung gegangene Säure nach Verjagen des Acetons aus Benzol umkrystallisirt. Es resultirten 9.6 g  $\alpha$ -Chinolylpropionsäure vom Schmp. 123°.

Uebrigens lässt sich diese Säure auch bequem nach der Vorschrift von Einhorn und Sherman (l. c.) gewinnen durch kurzes Erwärmen mit Zinn und Salzsäure. Statt mit Schwefelwasserstoff fällt man das in Lösung gegangene Zinn zweckmässig mit Soda aus, säuert das Filtrat mit Salzsäure an, dampft zur Trockne und stellt aus dem salzsauren Salz, welches man durch Ausziehen mit Alkohol von Kochsalz befreien kann, nach dem oben geschilderten, ebenfalls von Einhorn und Sherman herrührenden Verfahren die freie  $\alpha$ -Chinolylpropionsäure dar.

Versuche, durch Abspaltung von Kohlensäure aus dieser Säure das  $\alpha$ -Aethylchinolin darzustellen, verliefen in wenig befriedigender Weise.

<sup>1)</sup> Tafel, diese Berichte 25, 412.

<sup>2)</sup> Heymann und Koenigs, diese Berichte 21, 1424.

## Zur Gewinnung der

Tetrahydro- $\alpha$ -chinolylpropionsäure,  $C_9H_{10}N.CH_2.CH_2.CO_2H$ , braucht man nicht erst die  $\alpha$ -Chinolylpropionsäure zu bereiten, sondern man geht dabei direct von der  $\alpha$ -Chinolylacrylsäure aus, welche am besten mittels Natrium und Alkohol reducirt wird.

5 g  $\alpha$ -Chinolylacrylsäure wurden in 500 ccm absolutem Alkohol gelöst und in die heisse Lösung 50 g Natrium eingetragen. Nachdem alles Natrium gelöst war, wurden 100 ccm Wasser hinzugefügt und unter guter Kühlung das Alkali durch 100 g reiner Schwefelsäure, welche vorher mit 300 ccm Wasser verdünnt war, grösstentheils abgestumpft, vom ausgeschiedenen Natriumsulfat abgesaugt, der Weingeist abdestillirt und nach Einleiten von Kohlensäure in die alkalische Flüssigkeit zur Trockne gedampft. Der gepulverte Salzrückstand wurde mit 80–90-proc. Weingeist ausgekocht, die alkoholische Lösung eingedampft und das Natriumsalz der hydrirten Säure durch Ausziehen mit absolutem Alkohol von geringen Mengen anorganischer Natriumsalze getrennt. Nach Verjagen des Alkohols blieb das tetrahydrochinolylpropionsaure Natrium als gelblich gefärbte, krystallinische Masse zurück, welche bei längerem Liegen an der Luft zerfloss. Dasselbe löst sich sehr leicht in Wasser. Die wässrige Lösung wurde wiederholt mit Aether ausgeschüttelt, welcher harzige Verunreinigungen aufnahm. Die Salze der Tetrahydro- $\alpha$ -chinolylpropionsäure mit Metalloxyden sind wenig charakteristisch und zeigen wenig Neigung zum Krystallisiren. Das Kupfersalz fällt auf Zusatz von Kupferacetat zur Lösung des Natriumsalzes in hellgrünen, kaum löslichen amorphen Flocken aus. Zersetzt man dieses gut ausgewaschene Kupfersalz durch Schwefelwasserstoff unter kaltem Wasser, so geht die in Freiheit gesetzte Hydrochinolylpropionsäure beim Eindampfen ihrer wässrigen Lösung in ihr Anhydrid über. Noch leichter erfolgt dieser Uebergang beim Erwärmen mit verdünnten Mineralsäuren. Aus der concentrirten wässrigen Lösung des Natriumsalzes fiel die Tetrahydrochinolylpropionsäure bei vorsichtigem Zusatz von Essigsäure harzig aus; sie liess sich durch Aether ausziehen, krystallisirte aber beim Verdunsten des Aethers nicht aus. In überschüssigen kalten Säuren löst sie sich. Das Baryum- und Calcium-Salz sind leicht löslich, krystallisiren aber nicht. Die wässrigen oder mineral-sauren Lösungen der freien Säure geben, wie schon Eingangs erwähnt, selbst in starker Verdünnung dunkelrothe Färbungen mit Kaliumbichromat oder Eisenchlorid, bei stärkerer Concentration ruft das Chromat eine schmutzig-dunkelrothe Fällung hervor. Ferner ist die Tetrahydrochinolylpropionsäure charakterisirt durch den ausserordentlich leicht erfolgenden Uebergang in ihr Anhydrid und durch die Bildung des schön krystallisirten Nitrosamins. Zur Darstellung dieser beiden

Derivate ist die oben beschriebene Trennung des Natriumsalzes von anderen Salzen nicht nothwendig; man kann dazu ebenso gut die nach Abscheidung der Hauptmenge des Natriumsulfats bleibende wässrig-alkalische Lösung benutzen, welche durch Ausschütteln mit Aether gereinigt ist.

Nitrosamin der Tetrahydro- $\alpha$ -chinolypropionsäure,  
 $C_9H_9N(NO) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ .

Das Natriumsalz, in Wasser gelöst, wurde mit etwas weniger, als der berechneten Menge Natriumnitrit versetzt und unter Eiskühlung mit überschüssiger verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Die ölig ausgeschiedene Nitrososäure wurde sofort in Aether aufgenommen, der gewaschenen ätherischen Lösung durch Soda entzogen, darauf wieder unter guter Kühlung mit verdünnter Schwefelsäure in Freiheit gesetzt und mit reinem Aether extrahirt. Die ätherische Lösung, mit Wasser gewaschen und mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet, schied nach Abdestilliren des grössten Theils des Lösungsmittels das Nitrosamin in Krystallen aus, welche bei 115—116° schmolzen. Dieselben wurden zwei Mal aus wenig absolutem Alkohol umkrystallisirt und die so erhaltene, nur mehr sehr schwach gelblich gefärbte Substanz, welche bei 116—117° unter Gasentwicklung schmolz, analysirt.

0.1907 g Subst. (vacuumtrocken): 0.4314 g  $CO_2$ , 0.1060 g  $H_2O$ . — 0.2116 g Subst. (bei 100° getrocknet): 24 ccm N (723 mm, 20°).

$C_{12}H_{14}O_3N_2$ . Ber. C 61.53, H 5.98, N 11.96.

Gef. » 61.69, » 6.17, » 12.35.

Das Nitrosamin der Tetrahydro- $\alpha$ -chinolypropionsäure krystallisirt in sehr schönen glänzenden Prismen aus Aether oder Alkohol oder in Täfelchen aus verdünntem Weingeist. Dasselbe ist leicht löslich in Alkohol und Benzol, schwer in Ligroin und in Wasser. Es giebt in intensivster Weise die Liebermann'sche Reaction. Von den Salzen krystallisirt das Calciumsalz am besten — farblose Wäzchen aus concentrirt wässriger Lösung. Weniger gut krystallisirt das Baryumsalz. Die Lösung des Calciumsalzes giebt mit Kupferacetat einen grünlichen flockigen Niederschlag, mit Silbernitrat eine weisse flockige Fällung, die sich beim Erwärmen rasch schwärzt.

Das nur sehr schwach basische Nitrosamin löst sich in kalter, concentrirter, wässriger oder alkoholischer Salzsäure mit intensiver rother Farbe, indem wahrscheinlich die Nitrosogruppe an das *p*-Kohlenstoffatom des Benzolkerns wandert<sup>1)</sup>. Die Bildung einer in Soda unlöslichen Verbindung (Anhydrid der *p*-Nitrosotetrahydroäure) findet indessen in der Kälte kaum statt. Das Nitrosamin ist auch gegen

<sup>1)</sup> Vergl. die Umlagerung des Nitrosamins des Tetrahydrochinolins O. Fischer und Hepp, diese Berichte 20, 1251.

verdünnte Mineralsäuren beim Erwärmen sehr empfindlich, indem rasch Rothfärbung eintritt. Als 0.2 g Nitrosamin mit 2 ccm concentrirter Salzsäure (spec. Gew. 1.19) und 1 g Zinn im Wasserbade erwärmt wurden, erfolgte sehr rasch Entfärbung der anfangs roth gefärbten Lösung. Nach 12-stündigem Erwärmen liess sich die Bildung von etwa 0.05 g Anhydrid der Tetrahydrochinolylpropionsäure constatiren, welches, aus Ligroin umkrystallisirt, bei 114—115° schmolz. Eine sehr geringe Menge dieses Anhydrids entstand auch, als 0.1 g Nitrosamin  $\frac{1}{2}$  Stunde lang auf 115—120° erwärmt wurde, bis die Gasentwicklung der dunkel gefärbten Schmelze nachliess. Die Hauptmenge des Productes war aber noch in kalter Soda löslich.

### Das Anhydrid

der Tetrahydro- $\alpha$ -chinolylpropionsäure,  $C_{12}H_{13}ON$ ,

entsteht sehr leicht, wenn man die alkalische Lösung der Tetrahydrochinolylpropionsäure, welche durch Reduction der  $\alpha$ -Chinolylacrylsäure mittels Natrium und Alkohol gewonnen wird, mit überschüssiger Salzsäure erwärmt. Die Ausscheidung des Anhydrids erfolgt sehr rasch; zur Vervollständigung der Reaction erwärmt man einige Stunden im Wasserbade. Das in Form eines dunklen Oels ausgeschiedene Anhydrid erstarrt beim Erkalten krystallinisch. Es wurde durch Umkrystallisiren aus Ligroin gereinigt. Dasselbe wurde so in farblosen Nadelchen vom Schmp. 115—116° erhalten. In Alkalien, Soda und verdünnten Säuren ist es kaum löslich. Zur Analyse wurde das Anhydrid zweimal aus Ligroin umkrystallisirt, wodurch sich der Schmelzpunkt übrigens nicht änderte, und dann bei 100° getrocknet.

0.1906 g Sbst.: 0.5373 g  $CO_2$ , 0.1223 g  $H_2O$ .

$C_{12}H_{13}ON$ . Ber. C 77.00, H 6.95.

Gef. » 76.88, » 7.13.

Zum Vergleich wurde der sogenannte Chinolylpropylalkohol,  $C_{12}H_{13}ON$ , nach der Vorschrift von Einhorn und Sherman dargestellt durch Reduction von  $\alpha$ -Chinolylacrylsäure mit Zinn und Salzsäure. Die Ausbeute an reinem Reductionsproduct betrug nur 30 pCt. vom Ausgangsmaterial, etwa die Hälfte der von den genannten Chemikern erhaltenen Ausbeute, deren sonstige Angaben wir bestätigt fanden. Ein beträchtlicher Theil der Acrylsäure war nur bis zur Chinolylpropionsäure reducirt worden. In Zusammensetzung, Schmelzpunkt, Verhalten gegen Lösungsmittel, Indifferenz gegen Säuren und Alkalien, Violetfärbung der Lösung in concentrirter Schwefelsäure bei Zusatz von etwas gepulvertem Kaliumbichromat zeigte sich völlige Uebereinstimmung zwischen dem Anhydrid der Tetrahydro- $\alpha$ -chinolylpropionsäure und dem Chinolylpropylalkohol von Einhorn und Sherman.

Da die letztgenannte Verbindung durch Kochen mit Alkalilauge oder Barytwasser nur sehr schwer aufgespalten wird, so wurde 1 g derselben mit der Auflösung von 1 g Natrium in 20 ccm absolutem Alkohol 24 Stunden lang unter Rückfluss gekocht, darauf der Alkohol verjagt, mit Wasser versetzt und die wässrige alkalische Lösung wiederholt mit Aether ausgeschüttelt, welcher ausser harzigen Verunreinigungen noch 0.2—0.3 g unveränderten Chinolypropylalkohols aufnahm. Eine Probe der stark verdünnten, wässrigen, alkalischen Lösung, mit kalter verdünnter Schwefelsäure angesäuert, zeigte die für Tetrahydrochinolinderivate charakteristische Dunkelrothfärbung mit Eisenchlorid und mit Kaliumbichromat. Eine andere Probe derselben Lösung regenerirte, mit überschüssiger Salzsäure erwärmt, die ursprüngliche Verbindung  $C_{12}H_{13}NO$ , welche aus Ligroin umkrystallisirt und durch den Schmelzpunkt identificirt wurde. Die Hauptmenge der alkalischen Lösung des Aufspaltungsproductes wurde mittels Natriumnitrit und verdünnter Schwefelsäure unter Kühlung in das Nitrosamin übergeführt, welches in der oben geschilderten Weise gereinigt wurde. Dasselbe gab sehr schön die Liebermann'sche Reaction und stimmte in Schmelzpunkt, Verhalten und Aussehen des Calciumsalzes vollständig überein mit dem Nitrosamin der Tetrahydro- $\alpha$ -chinolypropionsäure. Es wurden etwa 0.3 g reines Nitrosamin erhalten. Durch das lange Kochen mit Natriumäthylat und Alkohol ist also der vermeintliche, nach Einhorn dargestellte  $\alpha$ -Chinolypropylalkohol zum grössten Theile aufgespalten worden zum Natriumsalz der Tetrahydro- $\alpha$ -chinolypropionsäure. Das Anhydrid dieser Säure ist also unzweifelhaft identisch mit dem sogenannten Chinolypropylalkohol von Einhorn und Sherman.

Zur Darstellung des Tetrahydrochinolypropionsäureanhydrids ist die Reduction der  $\alpha$ -Chinolyacrylsäure mit Natrium und Alkohol derjenigen mit Zinn und Salzsäure vorzuziehen, weil dieselbe bessere Ausbeute liefert. Es wurde auch die Reduction der Acrylsäure mittels Natriumamalgame und Wasser versucht, welche auch schon von Einhorn und Sherman ausgeführt wurde. 1 g  $\alpha$ -Chinolyacrylsäure wurde in etwa 200 ccm stark verdünnter Sodalösung aufgenommen und bei gewöhnlicher Temperatur allmählich mit 36 g dreiprocentigem Natriumamalgame versetzt, welches nur sehr träge einwirkte. Nach vier Tagen wurde von dem Quecksilber resp. von noch immer nicht völlig zersetztem Natriumamalgame abgossen und die alkalische Lösung mit Aether ausgeschüttelt, welcher keine Spur der Verbindung  $C_{12}H_{13}NO$  aufnahm. Diese letztere, das Anhydrid der entstandenen Tetrahydro- $\alpha$ -chinolypropionsäure, bildet sich erst beim Erwärmen der mit Salzsäure angesäuerten Lösung. Die Ausbeute an Anhydrid betrug etwa 0.6 g. Die zunächst erfolgende Bildung der Tetrahydrochinolypropionsäure

liess sich auch durch die Reaction der kalt angesäuerten Lösung mit Eisenchlorid und Kaliumbichromat nachweisen.

Einhorn und Sherman haben ihren Chinolylalkohol in heisser, sehr stark verdünnter Schwefelsäure mit dem Sechsfachen der für die Bildung von Chinolylpropionsäure berechneten Menge Kaliumpermanganat oxydirt und haben dabei diese Säure in einer Ausbeute von vierzig Procent der Theorie erhalten. Da im Allgemeinen hydrirte Chinolin- und Pyridin-Derivate durch Permanganat in tiefergreifender Weise — unter Sprengung des hydrirten Pyridinringes — oxydirt werden, so haben wir diesen Versuch genau nach der Vorschrift der genannten Forscher wiederholt mit einem Präparat, welches wir durch Ausziehen mit kalter Sodalösung von etwa beigemengter Chinolylpropionsäure befreit und durch zweimaliges Umkrystallisiren aus Ligroin gereinigt hatten. Wir erhielten hierbei allerdings etwas  $\alpha$ -Chinolylpropionsäure, deren Menge aber weniger als 5 pCt. betrug.

Das Anhydrid der Tetrahydrochinolylpropionsäure wird durch Natriumamalgam in verdünnt alkoholischer Lösung bei gewöhnlicher Temperatur nicht reducirt; eine Probe desselben konnte nach dreibis vier-tägigem Stehen fast ganz unverändert wiedergewonnen werden. Dagegen wird das Anhydrid durch Kochen mit Alkohol und Natrium reducirt. Ueber die hierbei entstehenden Producte hoffe ich demnächst berichten zu können.

Ein besonderes Interesse scheint mir das Anhydrid der Tetrahydro- $\alpha$ -chinolylpropionsäure zu verdienen wegen seiner möglicher Weise sehr nahen Beziehungen zum Strychnin, mit welchem es ja auch die charakteristische Farbreaction theilt. Aus J. Tafel's<sup>1)</sup> schönen Untersuchungen geht mit grosser Wahrscheinlichkeit hervor, dass das Strychnin einen Tetrahydrochinolinrest enthält, dessen Imidowasserstoff durch ein Säureradical vertreten ist. Noch leichter als das Anhydrid,  $C_{15}H_{13}NO$ , wird das Strychnin durch Alkali unter Aufnahme von 1 Mol. Wasser aufgespalten. Bei zwölfstündigem Erwärmen von 10 Theilen Strychnin mit einer Lösung von 1 Theil Natrium in 10 Theilen absolutem Alkohol auf 50—55° geht dasselbe zum Theil über in das Natriumsalz der Strychninsäure, welche 1 Mol. Wasser mehr enthält als das Strychnin. Beim Erwärmen mit verdünnten Säuren spaltet diese Säure genau so wie die Tetrahydro- $\alpha$ -chinolylpropionsäure ein Molekül Wasser ab und regenerirt die ursprüngliche Verbindung, das Strychnin. Die Strychninsäure gleicht auch darin der Hydrochinolylpropionsäure, dass sie, wie Tafel angiebt, in kalter schwefelsaurer Lösung mit Kaliumbichromat eine braunrothe Fär-

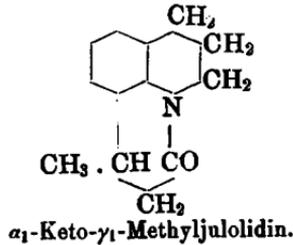
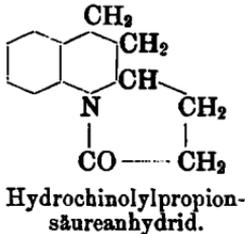
<sup>1)</sup> Tafel, Ann. d. Chem. 264, 33; 268, 229; 301, 285; ferner diese Berichte 26, 333.

bung resp. Fällung giebt ähnlich wie das Tetrahydrochinolin. Ferner habe ich mich davon überzeugt, dass die verdünnte wässrige Lösung der nach Tafel's Vorschrift dargestellten Strychninsäure auf Zusatz einiger Tropfen Eisenchlorid eine ähnliche, intensiv dunkelrothe Farbe annimmt wie salzsaures Tetrahydrochinolin, welche auch bei nachherigem Zusatz von verdünnter Schwefelsäure nicht verschwindet. Fügt man zur wässrigen kalten Lösung der Strychninsäure oder des salzsauren Tetrahydrochinolins zuerst ziemlich viel verdünnte Schwefelsäure und nachher erst Eisenchlorid hinzu, so tritt die Färbung erst allmählich und bedeutend weniger intensiv auf. Dabei ist zu bemerken, dass die verdünnten wässrigen Lösungen der Strychninsalze ebensowenig wie die des Anhydrids,  $C_{12}H_{13}NO$ , mit Eisenchlorid oder Kaliumbichromat Farbreactionen geben. Die Strychninsäure giebt ebenso wie die Tetrahydro- $\alpha$ -chinolylpropionsäure ein Nitrosamin, ist also ebenso wie diese, eine Imidosäure.

Aus der Analogie des Verhaltens einiger am Stickstoff methylirter Derivate der Strychnin- und Isostrychnin-Säure mit dem des *N*-Methyl-Tetrahydrochinolins und *N*-Methyl-Dihydrindols schliesst Tafel auf das Vorhandensein eines derartigen Rings in jenen Strychninderivaten. Im Strychnin selbst müsste dann ein Tetrahydrochinolin- oder Dihydroindol-Rest vorhanden sein, dessen Imidowasserstoff durch eine Gruppe COR vertreten ist. Nach der oben ausgeführten Parallele zwischen dem Strychnin und dem Tetrahydro- $\alpha$ -chinolylpropionsäureanhydrid wäre es also sehr wohl möglich, dass in jenem Alkaloid der Rest dieses Anhydrids enthalten ist. Es lag daher nahe, die physiologische Wirkung der Verbindung  $C_{12}H_{13}NO$  zu prüfen. Herr cand. med. Hans von Baeyer hatte die Liebenswürdigkeit, eine Suspension dieser Verbindung in Wasser einem Frosch zu injiciren. Diese Injection rief aber durchaus keine bemerkenswerthe Wirkung hervor, vielleicht in Folge der ausserordentlichen Schwerlöslichkeit der Verbindung in Wasser.

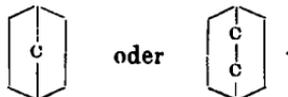
Das Anhydrid der Tetrahydro- $\alpha$ -chinolylpropionsäure stellt eine Combination eines Tetrahydrochinolin- mit einem Pyrrolidon-Rest dar. Ueber die physiologische Wirkung des Pyrrolidons habe ich keine Angaben finden können. Das Piperidon ist nach Schotten<sup>1)</sup> in seiner Wirkung ähnlich dem Strychnin, nur bedeutend weniger giftig. Im  $\alpha_1$ -Keto- $\gamma$ -Methyljulolidin von Reissert<sup>2)</sup> liegt eine Combination des Tetrahydrochinolins mit einem Piperidonrest vor, welcher allerdings zwei Wasserstoffatome zu wenig enthält. In seiner Constitution zeigt das Anhydrid der Tetrahydro- $\alpha$ -chinolylpropionsäure eine gewisse Aehnlichkeit mit diesem Julolderivat, wie ein Blick auf die Formeln erkennen lässt:

1) Schotten, diese Berichte 21, 2244. 2) Reissert ib. 25, 108.



Wie das Julolderivat physiologisch wirkt und ob sich dasselbe durch Alkali ebenso aufspalten<sup>1)</sup> lässt zu einer Tetrahydrochinolyl-Buttersäure wie jenes Anhydrid  $C_{12}H_{13}NO$  und wie Strychnin, darüber ist meines Wissens bisher nichts bekannt. Auf die Beziehungen des Strychnins zu den Julolderivaten hat übrigens schon Tafel<sup>2)</sup> hingewiesen.

Aber auch abgesehen von einer etwaigen Beziehung zum Strychnin erscheint mir die Beantwortung der Frage von Interesse: Welche Carbonsäuren mit hydrirtem Pyridin- oder Pyrrol-Ring sind fähig, innere Anhydride (Lactone) nach Art der Tetrahydro- $\alpha$ -chinolylpropion-säure zu bilden, und in welcher Weise ist diese Fähigkeit bedingt durch die Länge der carboxylhaltigen Seitenkette und deren relative Stellung zur Imidogruppe? Eine besondere Beachtung verdienen hierbei diejenigen Säuren, welche eine  $\gamma$ -ständige, carboxylhaltige Seitenkette enthalten, weil man aus dem Verhalten derselben und speciell aus der Fähigkeit oder Unfähigkeit, ein monomolekulares Anhydrid oder Lacton zu bilden, Schlüsse ziehen kann auf die Constitution zweier wichtiger Oxydationsproducte der China-Alkaloide, des Merochinens und der Cincholoiponsäure, welch' letzterer die Constitution einer  $\gamma$ -Homocinchomeronsäure,  $C_8H_9N < \begin{matrix} CH_2 \cdot CO_2H(\gamma) \\ CO_2H \end{matrix}$ , zugeschrieben wird. In der zweiten Hälfte der Chinabasen nehmen von Miller und Rhode eine  $p$ -Brücke von 1 oder 2 Kohlenstoff-Atomen an zwischen dem Stickstoff eines Piperidinrestes und dem  $\gamma$ -Kohlenstoff-Atom



Ich will daher abwarten, ob sich auf dem beim Chinaldin eingeschlagenen Wege, ausgehend von  $\gamma$ -Methylchinolin und  $\gamma$ -Picolin, die Synthese derartiger Ringsysteme mit  $p$ -Brücke zwischen Stickstoff-

<sup>1)</sup> Tafel, Ann. d. Chem. 301, S. 294 und 295 Anmerkung.

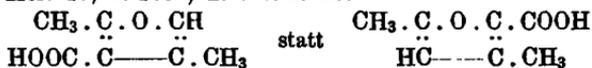
<sup>2)</sup> Eine derartige Aufspaltung ist wenig wahrscheinlich, da sich ja auch das Hydrocarbostyryl nicht aufspalten lässt. Ein  $\alpha_1$ -Ketojulolidinrest dürfte demnach wohl kaum im Strychnin anzunehmen sein.

und  $\gamma$ -Kohlenstoffatom ausführen lässt. Es sei erwähnt, dass die  $\gamma$ -Tetrahydrochinolincarbon säure, die Tetrahydrocinchoninsäure von Weidel, weder bei längerem Kochen mit concentrirter Salzsäure noch mit Bromwasserstoffsäure in ein inneres Anhydrid übergeht, und ebensowenig Neigung zur Bildung eines Lactams oder Lactims scheinen nach den bisherigen Angaben die  $\gamma$ -Piperidincarbon säure und die  $\gamma$ -Hexahydrocinchomeronsäure zu besitzen. Ich bin mit Versuchen beschäftigt, zu prüfen, ob die Homologen dieser Säuren, welche eine oder zwei Methylengruppen zwischen dem  $\gamma$ -Kohlenstoff-Atom und dem Carboxyl enthalten, fähig sind, Lactame zu bilden. Zunächst habe ich in Gemeinschaft mit Hrn. cand. chem. Alfred Müller aus dem Condensationsproduct des Chlorals mit Lepidin die  $\gamma$ -Chinolyacrylsäure dargestellt und diese Säure mittels Natrium und Alkohol reducirt. Das Reductionsproduct zeigte zwar die Reactionen eines Tetrahydrochinolinderivats, indessen ging dasselbe bei längerem Erwärmen mit Salzsäure nicht in eine dem Anhydrid der Tetrahydro- $\alpha$ -chinolylpropionsäure ähnliche Verbindung über. Nach diesem vorläufigen Versuch scheint also die isomere  $\gamma$ -Säure keine Neigung zur Bildung eines isomeren Anhydrids zu besitzen. Wir haben jetzt die Darstellung der  $\gamma$ -Chinolyl- $\alpha$ -milchsäure, des  $\gamma$ -Chinolylacetaldehydes und der  $\gamma$ -Chinolylessigsäure,  $C_9H_6N \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ , in Angriff genommen, in der Absicht, das Tetrahydroderivat dieser letzteren Säure auf die Fähigkeit der Lactambildung zu prüfen.

Hrn. Karl Bernhart sage ich besten Dank für die vortreffliche Unterstützung bei den oben beschriebenen Versuchen.

### Berichtigungen.

Jahrg. 32, Heft 10, S. 1767, Z. 1 v. u. lies:



Jahrg. 32, Heft 18, S. 3546, Z. 18 v. u. lies: »Quecksilbermethylnitrat« statt »Quecksilbernitrat«.