

Auch alle Eigenschaften dieses Productes sprechen dafür, dass ein Tetraoxymethylanthrachinon vorliegt, über das eine genaue Untersuchung durchgeführt werden soll. Hierzu habe ich unter Anderem auch die Caro'sche Säure auf einige, dem Aloïn nahestehende Anthrachinonderivate einwirken lassen.

Erwähnt sei noch, dass bis jetzt aus den Oxydationsproducten, welche aus Aloïn mit obigen Reagentien unter verschiedenen Bedingungen entstehen, nach keines isolirt werden konnte, das mit dem von Oesterle <sup>1)</sup> aus Aloïn und Chromsäuregemisch dargestellten und als »Alochrysin« bezeichneten Körper identisch ist.

### 532. W. v. Miller und G. Rohde: Beiträge zur Kenntniss der Chinaalkaloïde <sup>2)</sup>.

[Mittheilung aus dem chem. Laborat. der kgl. techn. Hochschule zu München.]  
(Eingeg. am 5. November; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. H. Thoms.)

Als Cinchotoxin haben W. v. Miller und Rohde eine Verbindung bezeichnet, welche sich bildet, wenn man Cinchonin in essigsaurer Lösung ca. 36 Stunden am Rückflusskühler erhitzt <sup>3)</sup>. Es stellt in reinem Zustand eine schön krystallisirte, bei 58—60° schmelzende Substanz dar, welche noch dieselbe empirische Zusammensetzung und auch dasselbe Molekulargewicht besitzt, wie das Cinchonin. In seinem chemischen und physiologischen Charakter weicht es dagegen gänzlich von diesem Körper ab und beweist nur dadurch seine nahen Beziehungen zu demselben, dass es wie dieser durch Oxydation mit Chromsäuremischung in Cinchoninsäure und Cincholeuponsäure gespalten wird <sup>4)</sup>, den Piperidin- und Chinolin-Kern des Cinchonins also noch unverändert enthält.

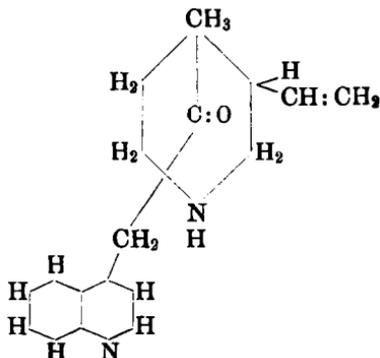
<sup>1)</sup> Arch. d. Pharm. 237, 88.

<sup>2)</sup> Die im Folgenden mitgetheilten Ergebnisse wurden zum Theil noch bei Lebzeiten meines hochverehrten Lehrers, des Hrn. Prof. Dr. Wilhelm v. Miller, erhalten, mit dem mich 11-jähriges gemeinsames Schaffen innig verband. Ich erachte es daher für meine Pflicht, diese Mittheilung noch unter gemeinschaftlichem Namen zu veröffentlichen, und möchte hier zugleich dankbar der vielen Anregungen und Förderungen gedenken, die ich in der gemeinsamen Arbeit mit dem Dahingeschiedenen gefunden habe. Rohde.

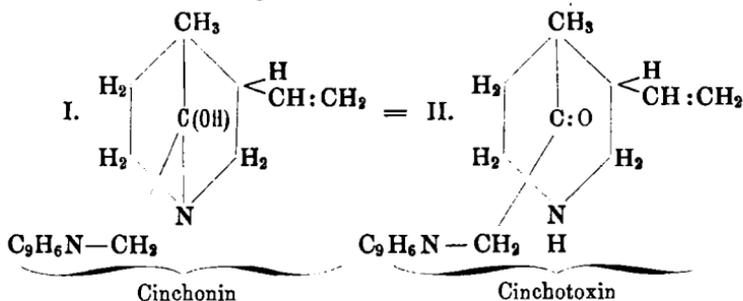
<sup>3)</sup> W. v. Miller und Rohde, diese Berichte 27, 1279; 28, 1256 u. ff.

<sup>4)</sup> Nach unveröffentlichten Versuchen von Rohde.

Das Cinchotoxin zeigt das Verhalten einer Imidoketonbase und besitzt nach W. v. Miller und Rohde die Constitution:

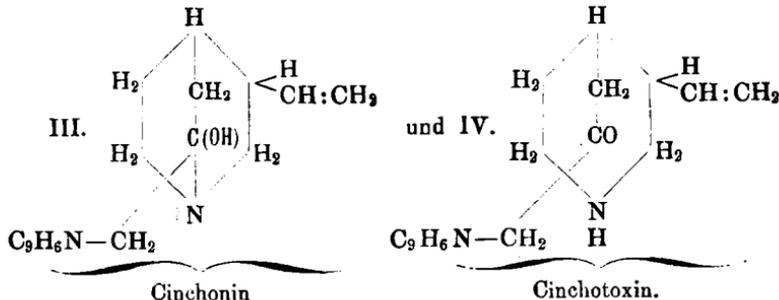


Seine Bildung aus Cinchonin haben die genannten Chemiker als eine hydrolytische Spaltung aufgefasst, die sich im Endeffekt als eine Wasserstoffverschiebung im Sinne des Schemas



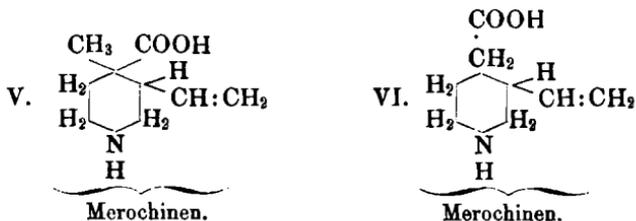
darstellt. Zugleich geben sie hierdurch eine einfache Erklärung, wie der tertiär gebundene Stickstoff der sogenannten 2. Hälfte des Cinchonins bei der Oxydation des Letzteren mittels Chromsäure in den sekundären Stickstoff der Cincholeuponsäure übergehen kann.

Statt der vorstehenden Formeln hatten W. v. Miller und Rohde anfänglich einige andere Combinationen in Erwägung gezogen, von denen sie namentlich die folgenden als wahrscheinlich betrachteten:



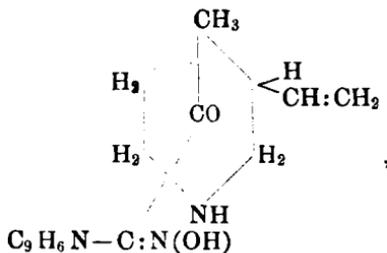
Diese Formeln enthalten die  $\gamma$ -Methylgruppe der vorigen Symbole als eine in das Kettenstück zwischen dem Piperidiuring und dem Chinolinkern eingegliederte zweite Methylengruppe und erlauben durch diesen Umstand eine glattere Ableitung des Apocinchens<sup>1)</sup>.

Wenn nun trotzdem W. v. Miller und Rohde die zuerst erwähnten Formeln den letztgenannten vorgezogen haben, so geschah dies deshalb, weil ihnen die Abspaltung von Kohlensäure aus Merochinen<sup>2)</sup> besser mit der für das Cinchonin auf die Atomgruppierung I zurückleitenden Formel V vereinbar erschien, als mit der dem Atomcomplex III correspondirenden Formel VI:



Es ist jedoch nicht zu leugnen, dass die Schlussfolgerungen, welche zu dieser Entscheidung geführt haben, nicht ganz streng zu begründen sind, und es haben daher W. v. Miller und Rohde versucht, eine Entscheidung zwischen den in Frage stehenden beiden Cinchonin- und Cinchotoxin-Formeln dadurch herbeizuführen, dass sie überschüssiges Amylnitrit bei Gegenwart von Natriumäthylat<sup>3)</sup> auf Cinchotoxin einwirken liessen.

Kommen dem Cinchonin und Cinchotoxin die Formeln I und II zu, so war hierbei die Bildung einer Monoisonitrosoverbindung von der Form:



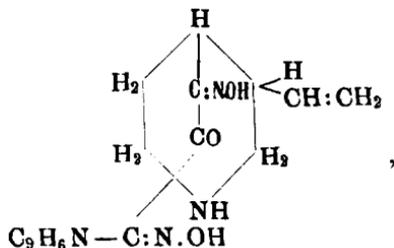
oder eventuell das von W. v. Miller und Rohde als Nebenproduct bei der Darstellung von Nitrosocinchotoxin erhaltene Nitrosoisonitroso-

<sup>1)</sup> Vgl. V. v. Richter's Chemie der Kohlenstoffverbindungen, 8. Aufl., pg. 618, sowie W. v. Miller und Rohde, diese Berichte 28, 1060.

<sup>2)</sup> Königs, diese Berichte 27, 1503 und 1504.

<sup>3)</sup> Vgl. Claisen, diese Berichte 20, 655; Claisen und Manasse, diese Berichte 20, 2194.

cinchotoxin zu erwarten<sup>1)</sup>. Gelten dagegen die beiden älteren Formeln, so stehen dem Angriff des Amylnitrits zwei neben Carbonyl befindliche Methylengruppen im Cinchotoxin offen, und es ist dann wahrscheinlicher<sup>2)</sup>, dass sich die von den vorigen Verbindungen leicht zu unterscheidende Diisonitroverbindung von der Form:



oder deren Nitrosoderivat bilden wird.

Hr. Dr. Brunner, dem die experimentelle Durchführung dieser Versuche anvertraut war, hat nun sicher festgestellt, dass eine Diisonitroverbindung aus Cinchotoxin nicht zu erhalten ist, dass sich vielmehr bei Anwendung von überschüssigem Amylnitrit lediglich die oben erwähnte Nitrosoisonitroverbindung bildet. Hieraus folgt, dass die Formeln III und IV für Cinchonin bezw. Cinchotoxin unwahrscheinlich sind, und man muss daher, wenn das Princip der von W. v. Miller und Rohde angenommenen Bildungsweise des Cinchotoxins richtig ist, ihren neueren Formeln I und II mit nur 2-gliedriger Brücke zwischen Chinolin- und Piperidin-Kern den Vorzug geben.

Höchst interessante Ergebnisse förderte das Studium des nicht nitrosirten Isonitrosocinchotoxins zu Tage, das man erhält, wenn man nur 1 Mol.-Gew. Amylnitrit bei Gegenwart von Natriumäthylat auf Cinchotoxin einwirken lässt.

Zunächst ist hier die Thatsache zu erwähnen, dass diese Verbindung, die in reinem Zustande eine gut krystallisierende Substanz vom Schmp. 169—170° darstellt<sup>3)</sup>, aus ihren Lösungen in Säuren wohl durch ätzendes Alkali, nicht aber durch essigsäures Natrium<sup>4)</sup> abgetrennt werden kann.

<sup>1)</sup> W. v. Miller und Rohde, diese Berichte 28, 1068.

<sup>2)</sup> Vgl. die Erfahrungen Willstätter's beim Tropinon, diese Berichte 30, 2685, 2698.

<sup>3)</sup> Näheres über die Darstellung und die Eigenschaften des Isonitrosocinchotoxins findet sich in der weiter unten folgenden Arbeit des Hrn. Dr. Brunner.

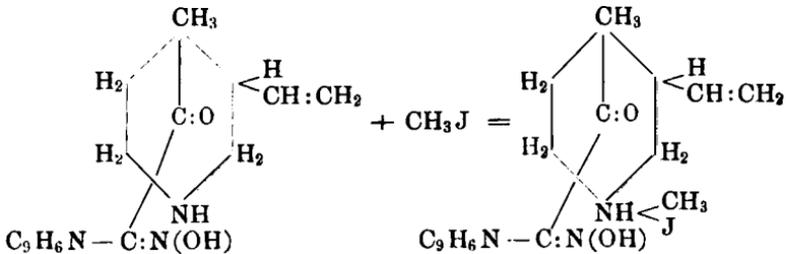
<sup>4)</sup> Das Verhalten gegen kohlensäure Alkalien ist noch nicht ganz sicher ermittelt.

Fügt man beispielsweise zu einer salzsauren Lösung des Isonitrosocinchotoxins, wie man sie erhält, wenn man die bei der Darstellung desselben resultierende Lösung von Isonitrosocinchotoxinatrium mit einer ausreichenden Menge Salzsäure versetzt, essigsäures Natrium im Ueberschuss, so scheidet sich statt der freien Isonitrosobase eine noch salzsäurehaltige, in Nadelchen krystallisierende Verbindung ab, welche die Zusammensetzung eines einfach salzsauren Isonitrosocinchotoxins hat, und in analoger Weise ist es Hrn. Dr. Brunner gelungen, eine ganze Reihe entsprechender salzartiger Verbindungen des Isonitrosocinchotoxins zu erhalten.

Alle diese Verbindungen sind gut krystallisierende Substanzen von relativ grosser Schwerlöslichkeit in Wasser, angesichts deren Beständigkeit man fast an das Vorliegen von Ammoniumsalzen glauben möchte. Es ist jedoch nicht möglich, schon jetzt eine befriedigende Deutung dieser eigenthümlichen Verbindungen zu geben und man kann nur sagen, dass ihre Existenz auf das Innigste mit dem Eintritt der Isonitrosogruppe in das Cinchotoxin zusammenhängt, da andere Derivate des Cinchotoxins und vor Allem dieses selbst analoge Verbindungen nicht geben.

Nicht weniger auffallend ist das Verhalten der Isonitrosoverbindung bei der Einwirkung von Jodmethyl.

Hier ist im Sinne der Gleichung:



ein jodwasserstoffsäures Salz zu erwarten, aus welchem Alkali ohne Schwierigkeit die zugehörige Methylbase frei machen sollte. In Wahrheit wird aber das entstehende Product, welches empirisch die erwartete Zusammensetzung hat, weder durch kohlen saure, noch durch ätzende Alkalien zerlegt und besitzt durchaus den Charakter eines quaternären Jodmethylates.

Dies scheint nun darauf hinzudeuten, dass das zu Grunde liegende Isonitrosocinchotoxin tertiären Charakter hat. Da dasselbe aber durch Nitrosirung in das oben erwähnte Nitrosoisonitrosocinchotoxin von W. v. Miller und Rohde übergeht, welches auch aus der Nitrosoverbindung des Cinchotoxins erhalten werden kann, so ist diese Annahme ausgeschlossen, zumal noch in anderer Beziehung (vergl. die folgende Abhandlung des Hrn. Dr. Brunner) das Isonitrosocincho-

toxin den Charakter einer secundären Base zeigt. Will man daher aus dieser Schwierigkeit einen Ausweg finden, so muss man annehmen, dass bei der Anlagerung von Jodmethyl eine Verschiebung des Imidwasserstoffs des Isonitrosocinchotoxins stattgefunden hat, dass also das Anlagerungsproduct nach einem anderen Typus gebaut ist, wie die zu Grunde liegende Isonitrosobase.

Die durch Alkalien nicht zu erreichende Abspaltung von Jodwasserstoff aus dem Additionsproduct aus Isonitrosocinchotoxin und Jodmethyl kann ohne Schwierigkeit bewirkt werden, wenn man die alkoholische Lösung des Additionsproductes mit Natriumäthylat stehen lässt, und hierbei ist nun in hohem Grade merkwürdig, dass die entstehende jodfreie Base identisch zu sein scheint mit dem Isonitrosomethyleinchonin, welches man bei der Zerlegung eines normalen jodwasserstoffsäuren Salzes zu erwarten hat.

Leider sind beide Basen amorph, oder konnten wenigstens bisher nicht krystallisirt erhalten werden, sodass eine unmittelbare Identificirung derselben nicht möglich war. Dagegen lassen sich durch Anlagerung von Jodmethyl aus beiden Basen schön krystallisirte Jodmethyllate erhalten, die nach Schmelzpunkt und Habitus keine Verschiedenheiten darbieten.

Thatsächliche Identität beider Körper vorausgesetzt, würde sich hieraus ergeben, dass die oben erwähnte Abspaltung von Jodwasserstoff unter Rückbildung des normalen Typus des Isonitrosocinchotoxins erfolgt; es müsste also das Letztere eine tautomere Verbindung sein, welche bald als secundäre Base, bald als tertiäre Base reagirt.

Entsprechend wie das Cinchotoxin verhält sich in allen Beziehungen das Chinotoxin, das Hr. Fussenegger studirt hat. Ferner konnte Hr. König nachweisen, dass das Gleiche für das Aufspaltungsproduct des Cinchotins gilt, das in der nämlichen Weise wie das Cinchotoxin und Chinotoxin erhalten werden kann. In diesem Falle befindet sich an Stelle der Vinylgruppe des Cinchotoxins eine Aethylgruppe, und es kann mithin die Vinylgruppe bei dem oben dargelegten merkwürdigen Verhalten des Isonitrosocinchotoxins nicht ins Spiel kommen. Bei der gegenwärtigen Auffassung des Isonitrosocinchotoxins könnte sich daher die bei der Anlagerung von Jodmethyl an dasselbe anzunehmende Verschiebung von Wasserstoff in einfacher Weise eigentlich nur unter Rückbildung der im Cinchonin vorausgesetzten Brücke vollziehen, und es ergibt sich daher die Aufgabe, zu prüfen, ob sich im Jodmethyllat des Isonitrosocinchotoxins statt einer Ketongruppe vielleicht eine Hydroxylgruppe nachweisen lässt.

Anhang. In diesen Berichten, Jahrgang XXVIII, S. 1058 und 1071, haben W. v. Miller und Rohde mitgetheilt, dass das durch

Schmelzen von Cinchonin- und Cinchonidin-Salzen vor nahezu 50 Jahren von Pasteur<sup>1)</sup> in Form eines Harzes gewonnene Cinchonicin, dessen abgeschwächtes Drehungsvermögen Pasteur im Anschluss an seine Theorie der optischen Isomerie in genialer Weise durch das Unwirksamwerden einer optisch activen Atomgruppe erklärt hatte<sup>2)</sup>, nach demselben Verfahren wie das Cinchotoxin in Form eines schön krystallisirten Körpers erhalten werden kann, der denselben Schmelzpunkt und dasselbe Verhalten zeigt, wie das letztgenannte Product.

W. v. Miller und Rohde waren mit Rücksicht auf diese Uebereinstimmung zu der Ueberzeugung gekommen, dass das Cinchotoxin und das Cinchonicin identisch sind. Da aber beide Körper in der krystallographischen Ausbildung gewisse, von Hrn. Prof. Muthmann bestätigte Verschiedenheiten zeigten, so hatten sie ihre Ansicht noch mit einer gewissen Reserve ausgesprochen und weitere vergleichende Untersuchungen in Aussicht gestellt.

Hr. Dr. Brunner hat nun constatirt, dass die abweichende Ausbildung des Cinchonicins, die W. v. Miller und Rohde beobachtet haben, auf Dimorphie zurückgeführt werden muss, denn es gelang ihm, einen noch vorhandenen Rest des von den genannten Chemikern dargestellten Cinchonicins durch Lösen in Aether und Impfen mit Cinchotoxin in die charakteristischen, herzförmig ausgebildeten Krystalle dieses Körpers überzuführen. In den gleichen charakteristischen Formen erhielt Hr. Brunner aber auch neu dargestelltes Cinchonicin<sup>3)</sup> und zwar sowohl aus Cinchonin, wie aus Cinchonidin; es ist also jetzt mit vollkommener Schärfe erwiesen, dass Cinchotoxin und Cinchonicin identisch sind.

<sup>1)</sup> Jahresber. der Chemie 1853, 473.

<sup>2)</sup> Im Cinchonin soll diese Gruppe stark rechts, im Cinchonidin ebenso stark links drehen und dadurch bewirkt werden, dass von den beiden Alkaloiden, die ausserdem noch eine zweite, relativ schwach rechts drehende Gruppe enthalten, das Cinchonin stark rechts, das Cinchonidin schwächer links dreht. Betrachtet man von diesem Gesichtspunkte aus die oben gegebene Formulirung des Ueberganges von Cinchonin in Cinchotoxin, das nach den folgenden Mittheilungen jetzt als sicher identisch mit Cinchonicin angesehen werden muss, so sieht man, dass jene Formulirung durchaus die Anschauung Pasteur's widerspiegelt, denn bei diesem Uebergang wird die Asymmetrie des hydroxyltragenden Kohlenstoffs, den man sich im Cinchonin rechts-, im Cinchonidin links-drehend denken muss, aufgehoben, also eine optisch active Gruppe ausser Function gesetzt. Vgl. auch W. Königs, diese Berichte 29, 374, sowie Skraup und Würstl, Wiener Monatshefte 10, 229.

<sup>3)</sup> Die herzförmig entwickelten Krystalle des Cinchonicins bilden so sehr die Regel, dass die von W. v. Miller und Rohde erhaltenen, lang prismatischen Formen als seltene Ausnahmen bezeichnet werden müssen.

Krystallographischer Vergleich von Cinchotoxin und Cinchonin  
sowie der Methyl-derivate dieser Substanzen.

(Mitth. des Hrn. Dr. Zirngiebl aus dem mineral. Inst. d. Hrn. Prof. Groth.)

Die Krystalle des Cinchonins sind hemiedrisch ausgebildet, sodass durch die Existenz zweier unter fast  $100^\circ$  zu einander geneigter Klinodomenflächen, die schmale Ausbildung der Symmetrieebene, die Rundung der äusserst flachen Prismenflächen und das eiförmig zulaufende untere Ende ein herzförmiger Habitus sich ergibt.

Die Auslöschung auf dem Orthopinakoïd, das gerundet in die Prismenfläche übergeht, ist parallel; die Axenebene scheint senkrecht zur Symmetrieebene zu liegen und die spitze Bisectrix fast normal auf dem Orthopinakoïd. Aetzfiguren auf dem Orthopinakoïd sind asymmetrisch.

Die Krystalle des Cinchotoxins besitzen fast genau denselben Habitus, nur sind sie tafelig nach dem Orthopinakoïd. Der Winkel zwischen den Klinodomenflächen wurde zu  $99^\circ 23'$  gemessen. Auch in optischer Beziehung erweisen sich die Krystalle mit denen des Cinchonins übereinstimmend.

Methylcinchonin, das W. v. Miller und Rohde aus Cinchotoxin gewonnen haben, ist vollständig identisch mit dem direct aus Cinchonin gewonnenen Product nach Claus und Müller. Seine krystallinischen Constanten sind die folgenden:

Krystalssystem: Monoklin.

$$a : b : c = 1.236 : 1 : 0.657; \beta = 79^\circ 22'.$$

Beobachtete Formen:

$$c(001), m(110), a(100), b(010), r(\bar{1}01)^1).$$

Winkel	Mittel	Zahl d. Messungen
$cm(001) : (\bar{1}\bar{1}0) = 96^\circ 41'$		5
$mm(110) : (\bar{1}\bar{1}0) = 101^\circ 3'$		2
$cr(001) : (\bar{1}01) = 30^\circ 0'$		2

Josef Brunner: Einwirkung von Amylnitrit  
auf Cinchotoxin.

Hr. Dr. Rohde hat in der vorstehenden Mittheilung die theoretischen Verhältnisse bei der Einwirkung von Amylnitrit auf Cinchotoxin bereits besprochen. Ich wende mich daher sofort der experimentellen Seite zu und behandle zunächst die Einwirkung von Amylnitrit auf Cinchotoxin bei Anwendung gleicher Moleküle der Agentien.

Die Einwirkung von Amylnitrit auf Cinchotoxin verläuft am glattesten bei Gegenwart von Natriumäthylat<sup>2)</sup>, wobei primär die Bildung einer Natriumverbindung des Cinchotoxins erfolgt.

<sup>1)</sup> Die Krystalle gestatteten nur eine einigermaassen befriedigende Messung der Flächen  $c(001)$  und  $m(110)$ . Tafelig nach  $c(001)$ . Auslöschung auf  $c(001)$  diagonal.

<sup>2)</sup> Vergl. über die Anwendung des Natriumäthylat i analogen Reactionen, Claisen, diese Berichte 20, 655, sowie Claisen und Manasse, diese Berichte 20, 2194.

Je 100 g reines krystallisirtes Cinchotoxin (die 1 Mol. entsprechende Menge) wurden in der gerade ausreichenden Menge absoluten Alkohols gelöst, hierzu die 1 Atom entsprechende Menge Natrium (8 g) in der Form von Natriumäthylat gefügt und die in Folge der Bildung von Cinchotoxinnatrium tief dunkelgelb gewordene Lösung<sup>1)</sup> alsdann unter Eiskühlung mit der 1 Mol. entsprechenden Menge Amylnitrit (40 g) versetzt.

Die gleich beim Zusatz des Amylnitrits eine deutliche Vertiefung der Farbe erfahrende Reactionsflüssigkeit blieb in gut verkorktem Gefäss gewöhnlich 24 Stunden im Eisschrank stehen, wobei sie allmählich tief dunkelroth wurde. Nach Ablauf dieser Zeit wurde sie in die 3-fache Menge Wasser gegossen, zur Entfernung kleiner Mengen unveränderten Cinchotoxins ausgeäthert und nun so lange verdünnte Salzsäure hinzugefügt, bis eine zunächst entstandene Fällung eben wieder in Lösung gegangen war; diese Lösung wurde dann zur Abscheidung der freien Isonitrosobase mit essigsauerm Natrium im Ueberschuss versetzt, wobei je nach der grösseren oder geringeren Concentration der Natriumacetatlösung entweder sogleich, oder nach einiger Zeit ein weisser, bei langsamer Abscheidung aus deutlichen Nadelchen bestehender Niederschlag ausfiel, der nach dem Auswaschen mit Wasser und Alkohol gewöhnlich zwischen 264–266° schmolz.

Die Ausbeute an diesem Product betrug anfänglich gegen 60 pCt. vom Gewicht des angewandten Cinchotoxins, konnte aber bis auf 80 pCt. gesteigert werden, wenn das Doppelte der theoretischen Menge an Natrium und ein ganz geringer Ueberschuss von Amylnitrit angewandt wurde. Gereinigt wurde es durch Auskochen mit Chloroform und darauf folgendes Umkrystallisiren aus Alkohol oder heissem Wasser, aus dem es in Form prismatischer, zu Warzen vereinigter Platten auskrystallisirt, die in reinstem Zustande bei 268° schmelzen.

In diesem Product, welches sich in Säuren und Alkalien mit gleicher Leichtigkeit löst<sup>2)</sup> und die Liebermann'sche Nitrosoreaction zeigt, hätte nun nach der Art seiner Abscheidung eigentlich die freie Isonitrosoverbindung des Cinchotoxins vorliegen sollen. In dieser Beziehung war jedoch gleich anfänglich verdächtig, dass das Product eine von W. v. Miller und Rohde für starke Basen mit freiem Imidstickstoff aufgefundene Farbenreaction nicht gab.

<sup>1)</sup> Auf Zusatz einer genügenden Menge trockenen Aethers zur alkoholischen Lösung der Natriumverbindung lässt sich dieselbe in Form eines bräunlich-gelben Pulvers zur Abscheidung bringen. Wasser bewirkt eine Entfärbung der alkoholischen Lösung unter Zersetzung der Natriumverbindung.

<sup>2)</sup> Die Lösungen in Alkalien sind gelb, die in Säuren nur gelbstichig.

Gelegentlich einiger über die Löslichkeit des Cinchotoxins angestellter Versuche hatten nämlich W. v. Miller und Rohde gefunden, dass diese Substanz mit nitrothiophenhaltigem Nitrobenzol<sup>1)</sup> eine prachtvolle Purpurfärbung giebt, die anscheinend auf einer ähnlichen Reaction beruht, wie die Farbenreactionen, die V. Meyer und Stadler<sup>2)</sup> bei der Einwirkung von Dinitrothiophen auf Alkalien und Ammoniak beobachtet haben. Von Bedeutung wurde nun diese Reaction dadurch, dass W. v. Miller und Rohde nachweisen konnten, dass dieselbe bei Piperidinabkömmlingen immer nur dann eintritt, wenn der Wasserstoff der Imidogruppe frei ist, oder keine Neutralisirung des basischen Imidostickstoffs stattgefunden hat. So reagiren nach einer von mir bestätigt gefundenen Privatmittheilung des Hrn. Dr. Rohde wohl Piperidin, Coniin und die freien Aufspaltungsproducte der Chinaalkaloide, nicht aber Methylcinchonin, Nitrosocinchotoxin und die Salze der erwähnten Basen. Aus dem Versagen der Reaction bei dem oben beschriebenen Product durfte man also schliessen, dass dasselbe keine, oder wenigstens keine freie Imidgruppe enthalten könne, und in der That unterstützen die in der Folge ermittelten Thatsachen diese Schlussfolgerung. Es zeigte sich nämlich, dass die Substanz eine Verbindung des Isonitrosocinchotoxins mit Salzsäure ist und das Prototyp einer ganzen Reihe analoger Säureverbindungen darstellt, die, soweit sie stärkere Säuren als Essigsäure enthalten, sämmtlich auf entsprechende Weise wie die Salzsäureverbindung erhalten werden können.

Ausser der Letzteren, der die empirische Zusammensetzung eines einfach salzsauren Isonitrosocinchotoxins zukommt, habe ich in der angegebenen Weise auch eine Schwefelsäure- und Salpetersäure-Verbindung des Isonitrosocinchotoxins dargestellt. Ferner erhielt ich die genannten Verbindungen, sowie auch eine analoge Essigsäure-, Ameisensäure- und Phosphorsäure-Verbindung, als ich eine alkalische Lösung der Isonitrosobase eben bis zum Verschwinden der zunächst ausfallenden Niederschläge mit den betreffenden Säuren versetzte und dann stehen liess.

Alle diese Verbindungen sind wohldefinierte, schön krystallisirende Substanzen, die wie die Salzsäureverbindung durch nitrothiophenhaltiges Nitrobenzol nicht geröthet werden und daher nach dem Obigen wohl als Salze des Isonitrosocinchotoxins aufgefasst werden müssen; anscheinend liegen aber keine gewöhnlichen Salze, sondern Ammoniumsalze in diesen Verbindungen vor.

<sup>1)</sup> Reines Nitrobenzol giebt die Farbenreaction nicht.

<sup>2)</sup> V. Meyer und Stadler, diese Berichte 18, 2780.

## Analytische Ergebnisse.

I. Salzsäureverbindung des Isonitrosocinchotoxins (Schmp. 265°).

$C_{19}H_{21}N_3O_2 + HCl$ . Ber. C 63.34, H 6.11, N 11.66, Cl 9.87.

Gef. » 63.12, » 6.35, » 11.90, » 9.83.

II. Essig-säureverbindung des Isonitrosocinchotoxins (Schmp. 200°).

$C_{19}H_{21}N_3O_2 + CH_3.COOH$ . Ber. C 65.70, H 6.53, N 10.97.

Gef. » 65.46, » 6.85, » 11.21.

Mit Alkohol und concentrirter Schwefelsäure giebt die Essig-säureverbindung beim Erwärmen Essigester.

Um aus den eben besprochenen, salzartigen Verbindungen des Isonitrosocinchotoxins dieses selbst zu erhalten, kann man in der Weise vorgehen, dass man die Salze in verdünnter Natronlauge löst und in diese Lösung Kohlensäure bis zur Entfärbung einleitet. Da man aber auf diesem Wege die Isonitrosoverbindung stets in Form einer harzigen Masse erhält, die sich nur schwierig reinigen lässt, so schlägt man besser das folgende Verfahren ein:

Eine abgewogene Menge des fein pulverisirten, trocknen Salzes — ich wandte das salzsaure Salz an — wird in einer Flasche mit Aether oder besser Petroläther übergossen und kräftig aufgeschüttelt, um es in möglichst feiner Vertheilung zu haben. Hierzu lässt man nun eine möglichst concentrirte, alkoholische Lösung von Natriumäthylat fließen, die der im angewandten Salz vorhandenen Säure gerade äquivalent ist, und schüttelt andauernd kräftig um. Es findet dann rasch die Umsetzung<sup>1)</sup> zwischen dem Natriumäthylat und dem Salz statt und das Isonitrosocinchotoxin scheidet sich neben dem gebildeten Chlornatrium als weisses, vollkommen krystallinisches Pulver ab.

Hat man statt des Petroläthers Aether angewendet, so bleibt ein Theil der Base in Lösung und muss dann durch Zusatz von Petroläther gefällt werden. Noch weniger vollständig ist die Abscheidung, wenn man statt des Aethers absoluten Alkohol anwendet.

Um das abgeschiedene freie Isonitrosocinchotoxin, das man nach dem angegebenen Verfahren in nahezu quantitativer Ausbeute erhält, von dem beigemengten Natriumsalz zu trennen, wird das Gemisch nach vollständigem Trocknen mit Wasser geschüttelt, wobei das Isonitrosocinchotoxin vollständig intact und meist schon richtig schmelzend zurückbleibt. Durch Lösen in Chloroform und Versetzen dieser Lösung mit Aether bis eben zur beginnenden Trübung erhält man es in weissen Krystallwarzen. Es schmilzt dann constant bei 169—170°.

$C_{19}H_{21}N_3O_2$ . Ber. C 70.59, H 6.50, N 13.00.

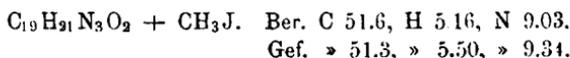
Gef. » 70.00, » 6.84, » 13.16.

Aus der Thatsache, dass das freie Isonitrosocinchotoxin im Gegensatz zu den salzartigen Verbindungen, aus denen man es erhält, mit nitrothiophenhaltigem Nitrobenzol eine Purpurfärbung giebt, darf man nach dem oben Mitgetheilten wohl schliessen, dass es die — auch

seiner Bildung aus Cinchotoxin nach darin anzunehmende Imidogruppe wirklich enthält. In auffallendem Gegensatz zu dieser Annahme stehen nun aber zunächst anscheinend die Resultate, die man bei der Methylierung des Isonitrosocinchotoxins erhält.

Dieselbe wird am besten in der Weise durchgeführt, dass man das Isonitrosocinchotoxin in Chloroform löst, hierzu die 1 Mol. entsprechende Menge Jodmethyl setzt und diese Mischung in einem gut verkorkten Gefäss bei gewöhnlicher Temperatur sich selbst überlässt.

Die Reaction vollzieht sich sehr rasch und führt zur Abscheidung eines gelben, auf dem Chloroform schwimmenden Oeles, das beim Schütteln zu einer krystallinischen Masse erstarrt. Krystallisirt man dieses Product, das in einer Ausbeute von 90—95 pCt. der Theorie erhalten wird, aus Methylalkohol um, so erhält man ein Gemisch von Prismen und plattenförmigen, zu Drusen vereinigten Krystallen; beide Formen besitzen aber den gleichen Schmelzpunkt von  $235^{\circ}$  und können durch Umkrystallisiren aus Alkohol + Aether, oder heissem Wasser, in denselben Krystallformen erhalten werden, sodass ihre chemische Identität gesichert erscheint.



Entsprechend der Constitutionsformel des Isonitrosocinchotoxins, hätte nun das erhaltene Product eigentlich ein jodwasserstoffsäures Salz sein sollen. Wider Erwarten zeigte sich jedoch, dass dasselbe selbst gegen Kali- oder Natron-Lauge resistent ist und Jodwasserstoff erst abgibt, wenn man eine alkoholische Lösung der Substanz längere Zeit mit überschüssigem Natriumäthylat stehen lässt.

Die hierbei resultirende, jodfreie Base wird in weissen amorphen Flocken erhalten, wenn man die alkoholisch-alkalische Lösung, in welcher ihre Abscheidung stattfand, stark mit Wasser verdünnt und dann durch Einleiten von Kohlensäure abstumpft. Sie löst sich als Isonitrosobase sowohl in Säuren wie in Basen und scheint ähnliche ammoniumsalzartige Verbindungen bilden zu können, wie das Isonitrosocinchotoxin; Versuche, die Base krystallisirt zu erhalten, gelangen nicht.

In hohem Grade auffallend war nun, dass diese Base, trotzdem das ihr zu Grunde liegende Jodmethyladditionsproduct sehr wahrscheinlich als Jodmethylat aufgefasst werden muss, anscheinend identisch ist mit der Methylbase, welche aus einem normalen jodwasserstoffsäuren Salz zu erwarten gewesen war. Diese Methylbase ist nichts anderes als das Product, welches man bei der Einführung einer Isonitrosogruppe in das sogenannte Methylcinchonin von Claus zu erwarten hat, und kann in völlig analoger Weise gewonnen werden, wie das Isonitrosocinchotoxin. Bei der Darstellung dieses Körpers

fand ich nun, dass derselbe in ausserordentlichem Grade mit der Methylbase aus dem obigen Jodmethylat übereinstimmt, und dass namentlich die Jodmethylate beider Basen, die ich in derselben Weise erhielt, wie das vermeintliche jodwasserstoffsaurer Salz des Isonitrosocinchotoxins, nach Schmelzpunkt (235°), Habitus und Verhalten sich in nichts unterscheiden. Sollte sich diese Identität bewahrheiten, wie es nach Parallelversuchen des Hrn. Fussenegger<sup>1)</sup> wahrscheinlich ist, so würde daraus folgen, dass der Process, durch welchen bei der Anlagerung von Jodmethyl an Isonitrosocinchotoxin statt der Bildung eines jodwasserstoffsaurer Salzes die Bildung eines Jodmethylates bewirkt wird, bei der Abspaltung von Jodwasserstoff aus Letzterem, wieder in rückläufigem Sinne stattfindet. Wie schon Hr. Dr. Rohde angedeutet hat, müsste dann also der Imidwasserstoff des Isonitrosocinchotoxins einen sehr beweglichen Charakter haben.

#### Analyse des Jodmethylates des methylirten Isonitrosocinchotoxins.

$C_{21}H_{27}N_3O_2J$ . Ber. C 52.5, H 5.63, N 8.63.  
Gef. » 52.9, » 6.00, » 8.75.

#### Einwirkung von überschüssigem Amylnitrit auf Cinchotoxin.

50 g reines Cinchotoxin wurden in der 2-fach theoretischen Menge Natriumalkoholat gelöst (8 g Natrium in 200 g absolutem Alkohol) und hierzu unter Kühlung mit Eis die 2 Mol. entsprechende Menge Amylnitrit (40 g) gegeben.

Das Gemisch blieb, wie bei den oben beschriebenen Versuchen, 24 Stunden in gut verschlossenem Gefäss im Eisschrank stehen, wobei es ganz die gleichen Farbenwandlungen erfuhr, die früher beobachtet worden waren. Als jedoch die mit Wasser verdünnte Reactionsflüssigkeit mit überschüssiger Salzsäure versetzt wurde, trat nicht, wie bei den Versuchen mit 1 Mol. Amylnitrit, rasche Lösung des primär sich ausscheidenden Niederschlages ein, sondern es fiel ein gallertartiger, mitunter auch zähklebriger Körper aus, der in verdünnter<sup>2)</sup> Salzsäure in der Kälte vollkommen unlöslich ist.

Das aus Alkohol oder Aceton in dicken, klaren Prismen auskristallisirende Product schmilzt bei 198°, ist chlorfrei und giebt die Liebermann'sche Nitrosoreaction. Im Gegensatz zum Isonitrosocinchotoxin ist es kaum noch basisch und zeigt auch die Farben-

<sup>1)</sup> Siehe weiter unten.

<sup>2)</sup> Concentrirte Salzsäure löst das Product beim Erwärmen auf. Beim Erkalten geseht die Flüssigkeit zu einer Gallerte.

reaction mit nitrothiophenhaltigem Nitrobenzol nicht. Dagegen löst es sich wie Isonitrosocinchotoxin in Alkalien mit gelber Farbe und giebt seinen Charakter als Isonitrosoverbindung dadurch zu erkennen, dass es aus seiner Lösung in Alkalien schon durch Kohlensäure gefällt wird.

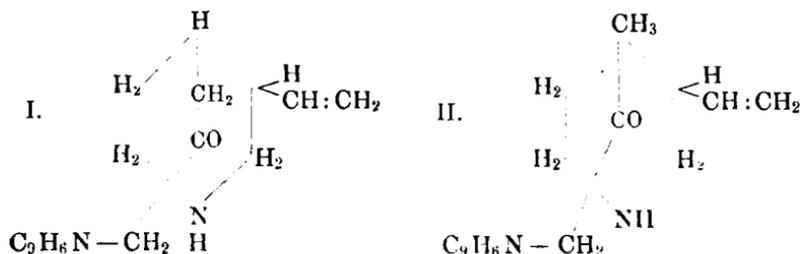
Die Zusammensetzung des Productes entspricht der Formel  $C_{19}H_{20}N_4O_3$ ,

$C_{19}H_{20}N_4O_3$ . Ber. C 64.77, H 5.68, N 15.91.

Gef. » 64.93, » 5.95, » 15.97.

und es könnte also hiernach eine Diisonitrosoverbindung sein. Diese Möglichkeit konnte aber dadurch ausgeschlossen werden, dass sich die Substanz bei einem Vergleich mit dem von W. v. Miller und Rohde dargestellten Nitrosoisonitrosocinchotoxin<sup>1)</sup> als vollkommen identisch mit diesem Körper erwies.

Zu demselben Product gelangt man nun auch, wenn man nicht nur 2, sondern 3, 4 oder 5 Moleküle Amylnitrit und die entsprechende Menge Natriumäthylat auf je 1 Molekül Cinchotoxin einwirken lässt, sodass also die Nitrosoisonitrosoverbindung die Grenze dieser Einwirkung bezeichnet. Dies ist aber schwer vereinbar mit der Atomgruppierung I, bei welcher in Folge der Nachbarschaft von Carbonyl 2 Methylengruppen dem Angriff des Amylnitrits zugänglich sind<sup>2)</sup>, und es sprechen daher die Ergebnisse obiger Versuche zu Gunsten der Formel II.



#### Ernst Fussenegger: Ueber Chinotoxin.

Das Chinotoxin ist das dem Cinchotoxin entsprechende Aufspaltungsproduct des Chinins. W. v. Miller und Rohde erhielten dasselbe, als sie, entsprechend der Darstellung des Cinchotoxins, eine verdünnt essigsäure Lösung von Chinin andauernd kochten<sup>3)</sup>. Eine genauere Untersuchung des Productes stand jedoch bisher noch aus, und so wurde mir der Auftrag, diese Lücke auszufüllen.

<sup>1)</sup> W. v. Miller und Rohde, diese Berichte 28, 1070.

<sup>2)</sup> Vgl. die Erfahrungen Willstätter's bei der Einwirkung von Amylnitrit auf Tropinon, diese Berichte 30, 2698 u. ff.

<sup>3)</sup> W. v. Miller und Rohde, diese Berichte 28, 1058.

## I. Darstellung des Chinotoxins.

100 g Chinin werden mit 200 g 50-procentiger Essigsäure und 1200 g Wasser in Lösung gebracht und die Lösung 32—34 Stdn. im Schwefelsäurebade am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Nach erfolgter Abkühlung wird die klare, röthlich-braune Lösung mit Natronlauge übersättigt und das ausfallende, bräunliche Oel mit Aether ausgeschüttelt. Die schwach gelb gefärbte, ätherische Lösung wird sodann sorgfältig mit Pottasche getrocknet, von unverändert gebliebenem, beim Trocknen der ätherischen Lösung sich in colloïdalem Zustande abscheidendem Chinin abfiltrirt und der Aether abdestillirt. Das Chinotoxin hinterbleibt hierbei als ein gelblich-braunes Oel, das auch nach sorgfältiger Reinigung mittels seines gut krystallisirenden, oxalsauren oder weinsauren Salzes bisher nicht krystallisirt erhalten werden konnte. In allen übrigen Punkten bildet es jedoch das vollständige Analogon des Cinchotoxins, insbesondere hinsichtlich der in ihm enthaltenen Imidogruppe, seiner Fähigkeit zur Bildung basischer, durch eine intensiv rothgelbe Farbe ihrer Salze ausgezeichneter Hydrazone. durch sein Vermögen, im Gegensatz zu Chinin und Cinchonin mit Natrium und Amylnitrit eine Isonitrosoverbindung zu geben, sowie bezüglich gewisser Farbenercheinungen, von denen die mit alkalischer Diazobenzolsulfosäure eintretende Purpurfärbung schon von W. v. Miller und Rohde<sup>1)</sup> erwähnt ist, während eine nicht minder charakteristische Farbenreaction mit nitrothiophenhaltigem Nitrobenzol, die ebenfalls in einer Purpurfärbung besteht, in der vorstehenden Mittheilung des Hrn. Dr. Brunner beschrieben ist.

Da die Darstellung des Chinotoxins nach dem von W. v. Miller und Rohde aufgefundenen Verfahren ziemlich viel Zeit erfordert, und die genannten Forscher nachgewiesen haben, dass das durch Schmelzen von Cinchoninbisulfat innerhalb weniger Minuten entstehende Cinchonin Pasteur's mit Cinchotoxin identisch ist, so schien es mir wünschenswerth, sicher zu stellen, dass das nämliche Verhältniss auch zwischen Chinotoxin und Chinicin besteht. Meine nächste Aufgabe bestand daher in der Darstellung von Chinicin.

## II. Darstellung von Chinicin.

Pasteur<sup>2)</sup> gewann das Chinicin durch Schmelzen des mit wenig Wasser versetzten, trocknen Chininbisulfates. Da in diesem Falle aber Temperaturen von 160° und darüber nothwendig sind und leicht vollständige Zersetzung des gebildeten Chinicinbisulfates eintritt, so verfuhr ich ähnlich wie Hesse<sup>3)</sup>, indem ich die durch Eintragen von

<sup>1)</sup> W. v. Miller und Rohde, diese Berichte 28, 1058.

<sup>2)</sup> Pasteur, Jahresber. f. Chem. 1853, 473.

<sup>3)</sup> Hesse, Ann. d. Chem. 178, 245.

je 100 g Chinin in die theoretische Menge mässig verdünnter Schwefelsäure gewonnene Lösung von Chininbisulfat in einer Schale bis zur Bildung einer Krystallhaut eindampfte, dann in einen Erlenmeyer-Kolben von möglichst grosser Basis einfüllte und unter beständigem Absaugen der Wasserdämpfe im Oelbade auf 140–150° erhitze. Das hierbei zunächst zu einem Krystallkuchen erstarrende Chininbisulfat schmilzt nach einiger Zeit zu einer braunen Masse und geht dabei in das isomere Chinicinbisulfat über. Hat das Schmelzen 1–2 Stdn. angedauert, so ist die Umwandlung vollendet. Man zersetzt dann das mit Wasser in Lösung gebrachte Reactionsproduct durch überschüssige Natronlauge und isolirt die freie Base, die wie das Chinotoxin ölig zur Abscheidung kommt, in der für Letzteres angegebenen Weise. Das so in einer Ausbeute von 60–70 pCt. entstehende Chinicin zeigt alle Eigenschaften des Chinotoxins und ist, wie dies nach den beim Cinchotoxin und Cinchonicin gemachten Erfahrungen nicht anders zu erwarten war, mit Chinotoxin vollständig identisch. Bei meinen weiteren Darstellungen dieses Körpers habe ich daher der Zeitersparniss wegen immer das Verfahren von Pasteur angewendet, und die meisten folgenden Versuche sind mit derart dargestelltem Material ausgeführt worden.

### III. Hydrazon des Chinotoxins.

Da die mit gewöhnlichem Phenylhydrazin ausgeführten Versuche, die in der von W. v. Miller und Rohde für das Hydrazon des Cinchotoxins vorgeschriebenen Weise angestellt wurden<sup>1)</sup>, zu amorphen Hydrazonen führten, so verwendete ich bei meinen weiteren Versuchen das eine grössere Krystallisationsfähigkeit des gewünschten Derivates versprechende *p*-Bromphenylhydrazin. Dasselbe wurde zusammen mit der theoretischen Menge Chinotoxin in verdünnter Essigsäure gelöst und die in Folge der eintretenden Hydrazonbildung rasch roth werdende Lösung zur Vollendung der Reaction etwa 3 Stdn. auf 60–70° erwärmt.

Die nunmehr tief rothbraun gewordene Reactionsflüssigkeit wurde nach dem Erkalten in überschüssige, verdünnte Natronlauge gegossen. Unter einem Farbenwechsel in Hellgelb fiel hierbei ein flockiger, sich beim Schütteln harzig zusammenballender Niederschlag aus. Derselbe wurde mit viel Aether aufgenommen, die ätherische Lösung von den zurückgebliebenen Schmierungen abgegossen und nach dem Waschen mit Wasser mit Aetzkali getrocknet. Sobald ein gewisser Grad von Trockenheit erreicht war, wurde die ätherische Lösung trübe und begann ein gelbes Pulver fallen zu lassen. Sie wurde nun sofort durch ein Faltenfilter gegossen und dann rubig stehen gelassen, wobei als-

<sup>1)</sup> W. v. Miller und Rohde, diese Berichte 28, 1067.

bald eine Ausscheidung von feinen, gelben, glänzenden Nadelchen eintrat. Leider entwickelte sich aber die Krystallisation beim weiteren Stehen nicht einheitlich, indem sich den Nadelchen rasch dicke, concentrisch gebaute, gelbe Wärzchen und später ebenso gebaute weisse Wärzchen beimischten. Ausserdem fiel bei längerem Stehen noch ein harziges, braunes Oel aus.

Die Trennung der erhaltenen, verschiedenartigen Krystallisate erwies sich nur auf mechanischem Wege theilweise durchführbar, da Versuche, durch fractionirte Krystallisation zum Ziele zu kommen, trotz Anwendung der verschiedensten Lösungsmittel stets nur oligo Abscheidungen ergaben, welche erst nach längerer Zeit erstarrten und keine Gewähr der Einheitlichkeit boten. Es wurde daher schliesslich so verfahren, dass die ziemlich gross ausgebildeten gelben Wärzchen, welche das Hauptproduct bilden und sich am leichtesten isoliren lassen, sorgfältig ausgelesen und sodann mit Aether gewaschen wurden. Sie zeigten nach dieser Behandlungsweise den Schmp.  $141^{\circ}$  und wurden, da sie sich nicht umkrystallisiren liessen, direct der Analyse unterworfen.

$C_{26}H_{29}N_4OBr$ . Ber. C 62.3, H 5.88, N 11.3, Br 16.2.

Gef. » 61.9, » 6.20, » 11.5, » 16.3.

Somit liegt in den isolirten Wärzchen thatsächlich ein Hydrazon von der theoretisch geforderten Zusammensetzung vor, mit welchem die daneben gebildeten, feinen, gelben Nadelchen, die ebenfalls ein Hydrazon darstellen und einen beiläufig  $15-20^{\circ}$  höheren Schmelzpunkt haben, vielleicht geometrisch isomer sind.

Die ausserdem auftretenden weissen Wärzchen konnten in Folge ihrer schweren Isolirbarkeit und ihrer geringen Menge nicht näher untersucht werden; doch sei erwähnt, dass W. v. Miller und Rohde nach einer Privatmittheilung des Hrn. Dr. Rohde bei der Darstellung des Hydrazons aus Cinchotoxin ebenfalls öfters Krystallisationen erhalten haben, welche neben gelben Warzen, weisse, von sonst ganz gleichem Habitus eingestreut enthielten, sodass die von mir beobachtete Erscheinung nicht isolirt dasteht.

#### IV. Einwirkung von salpetriger Säure auf Chinotoxin.

Dieselbe führt zu 2 Producten:

1. Zu einem in Alkali unlöslichen, beim Erwärmen mit concentrirter Bromwasserstoffsäure Dämpfe von salpetriger Säure<sup>1)</sup> entwickelnden Körper, welcher nach seiner Zusammensetzung und seinem Verhalten als Nitrosoverbindung des Chinotoxins aufgefasst werden muss und

<sup>1)</sup> Durch die Einwirkung der frei werdenden salpetrigen Säure auf die Bromwasserstoffsäure wird gleichzeitig Brom gebildet.

2. zu einem in Alkali löslichen, in geringerer Menge entstehenden Product, welches nach Zusammensetzung und Verhalten neben der Nitrosogruppe noch eine Isonitrosogruppe enthält.

Zur Gewinnung dieser beiden Körper löst man 1 Th. Base in der zur Bildung des 2-fach sauren Salzes genügenden Menge Salzsäure, verdünnt die Lösung mit 10 Th. Wasser und fügt unter Kühlung eine ebenfalls verdünnte Lösung der 1 Mol. entsprechenden Menge Natriumnitrit hinzu.

Die Reaction beginnt unter Trübung der Flüssigkeit und Abscheidung eines gelben Harzes, dem sich später ein gelblicher, aus kleinen, drusenförmig gestellten Nadelchen bestehender Körper beimischt. Man lässt die Flüssigkeit über Nacht stehen, giesst sie dann vor der Ausscheidung ab und wiederholt die Behandlung mit salpetriger Säure noch 1—2-mal, so lange noch Fällungen entstehen. Dieselben werden alsdann vereinigt, mit Wasser gewaschen und zur Trennung der darin vorhandenen Nitroso- und Nitrosoisonitroso-Verbindung so lange gleichzeitig mit Aether und Natronlauge geschüttelt, bis Alles in Lösung gegangen ist. Trennt man hierauf die ätherische Schicht ab, trocknet dieselbe über Aetzkali, bis eben eine Abscheidung von Nadelchen beginnt, und filtrirt nun rasch, so erhält man beim Abdestilliren des Aethers auf die Hälfte seines Volumens die sonst nur schwierig krystallisirende Nitrosoverbindung in gelblichen Nadelchen. Durch Umkrystallisiren aus Gemischen von Aceton und Ligroïn oder Benzol und Ligroïn kann dieselbe dann vollends gereinigt werden und bildet in diesem Zustande farblose Nadelchen vom Schmp. 94°.

$C_{20}H_{23}N_3O_3$ . Ber. C 67.90, H 6.50, N 11.89.

Gef. » 67.74, » 7.02, » 12.20.

Die Nitrosoverbindung löst sich beim Erwärmen in Säuren und hat daher noch schwach basische Eigenschaften. Wie vorauszusetzen war, giebt sie die Liebermann'sche Nitrosoreaction. Löst man sie in 50-proc. Essigsäure auf und erwärmt dann diese Lösung mit der 1 Mol. entsprechenden Menge Phenylhydrazin auf dem Wasserbade, so tritt rasch eine intensive Rothfärbung ein, und nach einiger Zeit trübt sich die Lösung unter Abscheidung eines dunklen, beim Erkalten fest werdenden Oeles. Weitere Mengen des nämlichen Productes werden erhalten, wenn man die über dem Oel stehende Flüssigkeit in überschüssige Natronlauge giesst. Dass beide Producte identisch sind, ergiebt sich daraus, dass sie beim Umkrystallisiren aus Alkohol in ganz gleichartigen Krystallen vom Schmp. 140° erhalten werden, und zwar weisen die Ergebnisse der Analysen darauf hin, dass das Hydrazon der Nitrosoverbindung vorliegt.

$C_{26}H_{29}N_5O_3$ . Ber. C 70.4, H 6.55, N 15.80.

Gef. » 70.1, » 6.70, » 16.02.

Die Nitroso-Isonitroverbindung des Chinotoxins erhält man durch Fällen ihrer alkalischen Lösung (vergl. oben) mit Essigsäure als feines, leichtes, grauweisses Pulver, welches, aus Alkohol umkrystallisirt, in grossen, wasserklaren Prismen vom Schmp.  $186^{\circ}$  erhalten wird. Die Lösung der Verbindung in Alkalien ist gelb.

$C_{20}H_{22}N_4O_4$ . Ber. C 62.80, H 5.7, N 14.60.  
Gef. » 62.65, 62.58, » 6.1, 5.81, 15.09.

#### V. Methylierung des Chinotoxins.

Die Analogie zwischen Cinchotoxin und Chinotoxin erfordert, dass bei der Methylierung des Chinotoxins in erster Phase das Methylchinin von Claus und Mallmann<sup>1)</sup>, in zweiter Phase das Jodmethylat des Methylchinins entsteht. Es war demnach eine wichtige Aufgabe, diesen Process zu realisiren. Je nach den eingehaltenen Bedingungen verläuft derselbe etwas verschieden.

Wird eine Lösung von Chinotoxin in Chloroform mit überschüssigem Jodmethyl versetzt, so tritt nach einiger Zeit eine schmierige Abscheidung ein, die beim Durchschütteln der Reactionsflüssigkeit mit Sodalösung und Zusatz von Aether vollständig in Lösung geht. Von der Aether-Chloroform-Schicht getrennt, lässt die dunkelbraun gefärbte Lösung nach kurzer Zeit von selbst einen weissen, aus feinen Nadelchen bestehenden Körper fallen, der sich aus Wasser leicht umkrystallisiren lässt und dadurch scharf charakterisirt ist, dass er nach theilweisem, bei etwa  $100^{\circ}$  unter Bläschenbildung erfolgendem Schmelzen wieder fest wird und dann erst bei  $180^{\circ}$  schmilzt. Der nämliche Körper krystallisirt aus der gelb gefärbten Aether-Chloroform-Lösung aus, nachdem dieselbe mit Aetzkali sorgfältig getrocknet ist. Daneben aber enthält die Aether-Chloroform-Lösung noch eine zweite Substanz, die in Form eines syrupösen Oeles zurückbleibt, wenn man die Lösung so lange concentrirt, bis keine Ausscheidungen des krystallisirten Körpers erfolgen, und darauf abdestillirt.

Wählt man bei der Methylierung Aether als Lösungsmittel, so findet, wenn die Lösung des Chinotoxins sehr concentrirt ist, nach Zugabe des Jodmethyls alsbald ein vollständiges Erstarren der ganzen Flüssigkeit statt. Bei der Aufarbeitung der Reactionsmasse resultiren jedoch dieselben Producte wie vorher. Verföhrt man aber bei der Aufarbeitung so, dass man die Reactionsflüssigkeit — die bei grösserer Concentration event. zuerst mit Aether verdünnt werden muss — statt mit Sodalösung mit Wasser ausschüttelt und erst die wässrige Lösung mit Alkalicarbonat übersättigt, so erhält man von dem krystallisirten Körper nur Spuren, während das syrupöse Oel als nahezu alleiniges Reactionsproduct auftritt.

<sup>1)</sup> Claus und Mallmann, diese Berichte 14. 79.

Ich will gleich hier vorausschicken, dass das Oel nichts anderes ist, als das Methylchinin, welches auch von Claus und Mallmann nur in syrupöser Form erhalten wurde, und dass der bei  $180^{\circ}$  schmelzende krystallisirte Körper dessen Jodmethylat vorstellt. Dass das Letztere bei dem dritten Verfahren nur in ganz kleiner Menge entsteht, ist wohl so zu deuten, dass durch die Ausschüttelung der Reactionsflüssigkeit mit Wasser das in der Form von jodwasserstoffsauerm Salz vorhandene Methylchinin, von dem im Aether bleibenden überschüssigen Jodmethyl getrennt wird und daher bei seiner Abscheidung durch Carbonat vor der weiteren Addition von Jodmethyl bewahrt bleibt. Bei der directen Ausschüttelung der Reactionsflüssigkeit mit Sodalösung, wie sie bei den Versuchen 1 und 2 stattfand, befindet sich dagegen das aus seinem jodwasserstoffsaueren Salz abgeschiedene Methylchinin in Gegenwart von noch vorhandenem überschüssigem Jodmethyl. Es wird also in diesem Falle die Bildung von Jodmethylat sehr begünstigt, wodurch natürlich die Ausbeute an freiem Methylchinin herabgesetzt wird.

Der Beweis für die Identität der von mir erhaltenen Producte mit Methylchinin, resp. dessen Jodmethylat ergibt sich aus der Thatsache, dass einerseits die syrupöse Substanz beim Behandeln mit Jodmethyl in allen Fällen glatt in das bei  $180^{\circ}$  schmelzende Product übergeführt werden konnte, andererseits aber dieses mit einem aus Methylchinin dargestellten Jodmethylat identisch war. Mit besonderer Schärfe ergab sich die Identität dadurch, dass sowohl das Jodmethylat aus Chinotoxin wie das Jodmethylat aus Methylchinin je nach den Bedingungen wasserhaltig oder wasserfrei krystallisiren. In der wasserhaltigen Form, mit 1 Mol. Krystallwasser, erhält man das Product beim Umkrystallisiren aus Wasser oder aus 96-procentigem Alkohol und findet dann, dass dasselbe vor der eigentlichen, bei  $180^{\circ}$  erfolgenden Schmelzung, gegen  $100^{\circ}$  eine theilweise Verflüssigung unter Bläschenbildung erfährt<sup>1)</sup>.

Wasserfrei erhält man dagegen das Jodmethylat bei der Krystallisation aus trockenem Aether oder Chloroform, und dann schmilzt dasselbe ohne vorherige Schmelzerscheinungen bei  $180^{\circ}$ . Den von Claus und Mallmann zu  $215-218^{\circ}$  angegebenen Schmelzpunkt für das Jodmethylat des Methylchinins konnte ich unter keiner Bedingung erhalten und muss denselben als falsch bezeichnen.

$C_{22}H_{29}N_2O_2J$  (wasserfreies Jodmethylat).

Ber. C 55.0, H 6.04, N 5.33, J 26.4.

Gef. » 55.0, » 6.20, » 6.00, » 26.9.

$C_{22}H_{29}N_2O_2J + H_2O$  (wasserhaltiges Jodmethylat<sup>1)</sup>.

Ber. C 53.0, H 6.20, N 5.62.

Gef. » 52.8, » 6.48, » 5.87.

<sup>1)</sup> Erhitzt man das wasserhaltige Jodmethylat sehr langsam, so tritt die Sinterung bei  $100^{\circ}$  wegen vorheriger Wasserabgabe nicht ein.

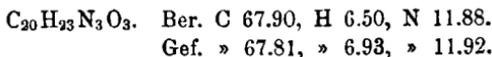
## VI. Darstellung von Isonitrosochinotoxin

Dieselbe wurde in ähnlicher Weise durchgeführt wie die Darstellung des Isonitrosocinchotoxins<sup>1)</sup>.

30 g Chinotoxin wurden in einer Lösung von 2.1 g Natrium in 130 g absolutem Alkohol aufgelöst, zu der dunkelgelben Lösung unter Kühlung 10 g Amylnitrat tropfenweise zugegeben und dieses Reaktionsgemisch gut verschlossen 12–24 Stunden bei einer 10° nicht überschreitenden Temperatur stehen gelassen. Nach Verlauf dieser Zeit hatte sich aus der dunkel gewordenen Flüssigkeit stets eine kleine Menge von gelben, stark glitzernden Nadelchen ausgeschieden, welche an der Luft rasch zerflossen und sich deshalb einer näheren Untersuchung wenig zugänglich erwiesen. Nach ihrem ganzen Verhalten, sowie nach den von Claïsen bei Einwirkung von Natriumäthylat auf Gemische von Säureestern und Ketonen gemachten Erfahrungen, dürfte es jedoch ausser Zweifel sein, dass sie die Natriumverbindung des Isonitrosochinotoxins darstellen.

Die freie Isonitrosoverbindung habe ich auf zwei verschiedenen Wegen erhalten.

Das erste Verfahren bestand darin, dass ich die von den oben erwähnten Kryställchen abfiltrirte Flüssigkeit nach dem Verdünnen mit Wasser behufs Entfernung des bei der Reaction entstandenen Amylalkohols mit Aether ausschüttelte, dann den noch vorhandenen Aethylalkohol durch Destillation im Vacuum bei möglichst niedriger Temperatur entfernte und nun einen lebhaften Strom von Kohlensäure in die Flüssigkeit leitete. Hierbei scheidet sich die freie Isonitrosoverbindung nach einiger Zeit als ein flockiger, gelblich weisser Körper ab, dessen Reinigung mir lange Zeit grosse Mühe machte. Endlich gelang es mir, das Product dadurch in eine analysenreine Form zu bringen, dass ich eine Lösung desselben in 1 Theil Alkohol mit 5 Theilen Benzol versetzte und die Flüssigkeit ruhig stehen liess. Unter diesen Bedingungen krystallisirt die Verbindung in gelblichen, concentrisch gebauten Wärcchen, welche bei 168–170° schmelzen. Die Analyse derselben beweist, dass in ihnen die gewünschte Isonitrosoverbindung vorlag:

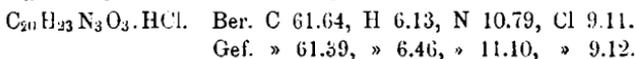


Der zweite Weg der mich zur freien Isonitrosoverbindung führte war der folgende:

Die wie oben mit Wasser verdünnte Flüssigkeit wurde durch Destillation im Vacuum von der grössten Menge Alkohol bei niedriger

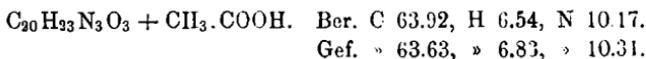
<sup>1)</sup> Vergl. die vorstehende Arbeit von Brunner.

Temperatur befreit und nun zu dem Reactionsgemisch soviel Salzsäure gegeben, als zur Bildung des 2-fach sauren Salzes der in Lösung befindlichen Base erforderlich ist. Zu dieser Lösung wurde essigsäures Natrium im Ueberschuss gesetzt und dadurch wie beim Isonitrosocinchotoxin<sup>1)</sup> eine gegen essigsäures Natrium stabile Salzsäureverbindung erhalten, die durch Umkrystallisiren aus heissem Alkohol in grossen tafelförmigen Krystallen vom Schmp. 244<sup>o</sup> erhalten werden konnten.



Wurde diese Verbindung in möglichst wenig absolutem Alkohol suspendirt und hierauf die 1 Mol. entsprechende Menge Natriumäthylat hinzugefügt, so trat wie beim Isonitrosocinchotoxin<sup>1)</sup> Zersetzung der Salzsäureverbindung unter Abscheidung von Kochsalz ein. Da ich aber statt Aether, bezw. Petroläther<sup>1)</sup> Alkohol bei meinen Versuchen angewendet hatte, so blieb die freie Base grösstentheils gelöst und musste durch Eingiessen der Reactionsflüssigkeit in Wasser zur Abscheidung gebracht werden. Ich erhielt das Isonitrosochinotoxin auf diese Weise, wie beim ersten Versuch, in gelblichweissen amorphen Flocken, die durch Lösen in Alkohol und Versetzen dieser Lösung mit 5 Theilen Benzol in die beschriebenen, gelblichen, concentrisch gebauten Würzchen vom Schmp. 168—170<sup>o</sup> übergeführt werden konnten. Mit nitrothiophenhaltigem Nitrobenzol gaben beide Producte die für starke Basen mit freier Imidogruppe charakteristische Purpurfärbung<sup>1)</sup>.

Die oben beschriebene Salzsäureverbindung des Isonitrosochinotoxins ist ebenso wie die analoge Verbindung des Isonitrosocinchotoxins der Typus einer ganzen Reihe entsprechender salzartiger Verbindungen. Ich habe von diesen Verbindungen, ausser der Salzsäureverbindung, auch noch die Schwefelsäure-, Salpetersäure- und Essigsäure-Verbindung dargestellt — erstere beiden, indem ich die freie Base in Schwefelsäure, bezw. Salpetersäure löste und dann überschüssiges essigsäures Natrium hinzufügte, letztere, indem ich zur Lösung der Base in Natronlauge Essigsäure bis eben zur Lösung der primär ausfallenden freien Base setzte. In sämmtlichen Fällen fielen die betreffenden Verbindungen nach kurzer Zeit als weisse, krystallinische Niederschläge aus, welche die Reaction mit nitrothiophenhaltigem Nitrobenzol nicht gaben. Die Essigsäureverbindung habe ich analysirt und dabei bestätigt gefunden, dass derselben, wie der Salzsäureverbindung, die empirische Zusammensetzung eines einfach sauren Salzes zukommt.



<sup>1)</sup> Vergl. die Arbeit des Hrn. Brunner.

## VII. Anlagerung von Jodmethyl an Isonitrosochinotoxin

Versetzt man Isonitrosochinotoxin in Chloroformlösung mit überschüssigem Jodmethyl und lässt dieses Gemisch in einem verschlossenen Gefäss stehen, so findet nach kurzer Zeit Abscheidung eines gelblich gefärbten, öligen Körpers statt, der beim Schütteln zu einer krystallinischen Masse erstarrt.

Das Product schmilzt nach dem Umkrystallisiren aus Methylalkohol bei 175° und besitzt die Zusammensetzung eines aus 1 Mol. Isonitrosochinotoxin und 1 Mol. Jodmethyl entstandenen Additionsproductes.

$C_{21}H_{26}N_3O_3J$ . Ber. C 50.9, H 5.25, N 8.4, J 25.60.  
Gef. » 50.7, » 5.50, » 8.7, » 25.77.

Wie beim Isonitrosocinchotoxin ist dasselbe aber kein jodwasserstoffsäures Salz, sondern ein gegen kohlen-säure und ätzende Alkalien vollkommen resistentes Product, das sehr wahrscheinlich ein Jodmethylat darstellt.

Völliger Parallelismus mit den Verhältnissen beim Isonitrosocinchotoxin besteht nun auch hinsichtlich der Ergebnisse, die man bei der Abspaltung von Jodwasserstoff aus dem Jodmethyladditionsproduct des Isonitrosochinotoxins erhält.

Um diese Abspaltung durchzuführen, verfährt man am besten so, dass man das Jodmethylat in Aether suspendirt, eine 2 At. Natrium äquivalente Menge Natriumäthylat in absolut alkoholischer Lösung hinzufügt und die resultirende rothe Flüssigkeit etwa 3 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen lässt. Nach dieser Zeit ist die Abspaltung des Jodwasserstoffs beendet. Man schüttelt dann die Reactionsflüssigkeit mit Wasser durch, trennt die Aetherschicht ab und fällt die gebildete Base aus ihrer so erhaltenen, wässrig-alkalischen Auflösung durch Einleiten von Kohlensäure.

Leider gelang es ebensowenig wie in dem analogen Fall beim Isonitrosocinchotoxin<sup>1)</sup>, die freie Base selbst, die einen gelblichen, amorphen, zwischen 90—100° schmelzenden Körper von den allgemeinen Eigenschaften einer Isonitrosoverbindung darstellt, in einer zu ihrer Identificirung brauchbaren Form zu gewinnen. Dagegen ist das Jodmethylat, das man aus der Base erhält, wenn man eine Lösung derselben in Chloroform mit überschüssigem Jodmethyl stehen lässt, ein wohldefinirtes Product, das scharf bei 169—170° schmilzt und durch seine der Formel  $C_{22}H_{28}N_3O_3J$  entsprechende Zusammensetzung mit Sicherheit anzeigt, dass die Base, aus der es entsteht, die empirische Zusammensetzung eines methylirten Isonitrosochinotoxins hat

$C_{22}H_{28}N_3O_3J$ . Ber. C 51.80, H 5.50, N 8.25, J 24.90.  
Gef. » 51.67, » 5.98, » 8.50, » 25.03.

<sup>1)</sup> Vgl. die Ergebnisse des Hrn. Brunner.

Die Darstellung des letztgenannten, zum Vergleich nöthigen Productes wurde wie die Darstellung des Isonitrosochinotoxins durchgeführt.

15 g Methylchinin<sup>1)</sup> wurden in der eben ausreichenden Menge absolutem Alkohol gelöst, hierzu die für die Bildung der Natriumverbindung des Methylchinins nöthige Menge einer absolut alkoholischen Natriumäthylatlösung gegeben (Gehalt an Natrium: 1.07 g) und die nunmehr intensiv gelb gewordene Flüssigkeit mit der berechneten Menge Amylnitrit versetzt (5.2 g). Das rasch roth werdende Reactionsgemisch blieb in gut verschlossenem Gefäss bei Kellertemperatur über Nacht stehen, dann wurde es mit Wasser verdünnt, durch Ausäthern, bezw. Vacuumdestillation vom Amyl- und Aethylalkohol befreit<sup>2)</sup> und hierauf durch Einleiten von Kohlensäure die Isonitrosobase zur Ausfällung gebracht.

Wie nach den Ergebnissen beim Isonitrosocinchotoxin zu erwarten war, zeigte diese Base nach Aussehen, Schmelzpunkt und allgemeinem Verhalten durchaus den Charakter der Base aus dem Jodmethylat, und diese Uebereinstimmung trat dadurch noch mehr hervor, dass nicht nur das Jodmethylat aus dem Isonitrosomethylchinin vollkommen die Eigenschaften des Jodmethylats der anderen Base theilt, sondern dass auch zwei Salpetersäureverbindungen, die durch Lösen der Basen in Salpetersäure und nachheriges Uebersättigen dieser Lösungen mit überschüssigem essigsaurem Natrium in krystallisirter Form erhalten werden konnten<sup>3)</sup>, denselben Schmelzpunkt (175°) und dasselbe allgemeine Verhalten zeigen.

Hiernach kann nun kaum noch ein Zweifel bestehen, dass die Uebereinstimmung beider Basen keine bloss zufällige ist, sondern auf Identität beruht, und es wird dadurch in hohem Grade wahrscheinlich, dass die Bildung der in den vorstehenden Mittheilungen beschriebenen abnormen Jodmethylate und der durch Abspaltung von Jodwasserstoff daraus entstehenden Methylbasen auf umgekehrten, unter Wasserstoffverschiebung verlaufenden Processen beruht<sup>4)</sup>.

Analyse des Jodmethylates aus der Isonitrosoverbindung des Methylchinins.

$C_{22}H_{28}N_3O_3J$ . Ber. C 51.8, H 5.5, N 8.25, J 24.9.

Gef. » 51.7, » 6.0, » 8.48, » 25.4.

<sup>1)</sup> Vgl. Claus und Mallmann, diese Berichte 14, 79.

<sup>2)</sup> Vgl. die oben beschriebene Darstellung des Isonitrosochinotoxins.

<sup>3)</sup> Vermuthlich sind diese Verbindungen Analoga der oben erwähnten, abnormen, zuerst beim Isonitrosocinchotoxin beobachteten, salzartigen Verbindungen, und es ist daher zu erwarten, dass man aus den oben zum Vergleich stehenden Basen noch andere derartige Verbindungen wird erhalten können.

<sup>4)</sup> Vgl. die vorstehenden Mittheilungen von W. v. Miller und Rohde.