

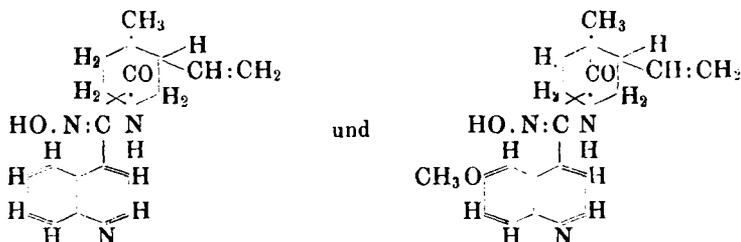
56. G. Rohde und G. Schwab: Ueber die Einwirkung von Jodmethyl auf die Isonitrosoverbindungen des Cinchotoxins und Chinotoxins.

[Mitth. a. d. organ.-chem. Laboratorium d. kgl. Techn. Hochschule zu München.]

(Eingegangen am 5. Januar 1905.)

Vor mehreren Jahren hat G. Rohde¹⁾ gelegentlich von Mittheilungen über das Cinchotoxin und das Chinotoxin Isonitrosoderivate dieser Verbindungen beschrieben, welche entstehen, wenn man Cinchotoxin bezw. Chinotoxin der Einwirkung äquimolekularer Mengen von Natriumäthylat und Amylnitrit unterwirft.

Die genannten, von W. v. Miller und Rohde als Verbindungen der Form:



angesprochenen Substanzen²⁾ waren von J. Brunner³⁾ und E. Fussenegger⁴⁾ näher untersucht worden und zeigten zunächst insofern eine Besonderheit, als aus ihren Lösungen in Mineralsäuren auf Zusatz von überschüssigem Natriumacetat noch säurehaltige Verbindungen zur Abscheidung kamen, deren Charakter als einfach saure Salze der Isonitrosobasen nicht zweifellos erschien. Noch auffallender aber war der Umstand, dass J. Brunner und E. Fussenegger bei der Einwirkung von 1 Mol. Jodmethyl auf die freien Isonitrosobasen Verbindungen erhalten hatten, welche gemäss der Analyse zwar die empirische Zusammensetzung einfach jodwasserstoffsaurer Salze methylirter Isonitrosobasen besaßen, aber weder durch kohlenwasserstoffsaure noch ätzende Alkalien unter Abscheidung der freien Basen zersetzt werden konnten. Letzteres trat nach den Untersuchungen von J. Brunner und E. Fussenegger vielmehr erst ein, als die Einwirkungsproducte

¹⁾ W. v. Miller und Rohde, diese Berichte 33, 3217 [1900].

²⁾ W. v. Miller und Rohde, ebenda.

³⁾ J. Brunner, diese Berichte 33, 3221 [1900] und Inaug.-Diss., München 1900, S. 37.

⁴⁾ E. Fussenegger, diese Berichte 33, 3234 [1900] und Inaug.-Diss., München 1900, S. 19.

von Jodmethyl auf die Isonitrosobasen mit Natriumäthylat in alkoholischer oder alkoholisch-ätherischer Lösung behandelt wurden.

Um festzustellen, ob dieses Verhalten in irgend einer Weise mit der Vinylgruppe des Cinchotoxins und Chinotoxins in Zusammenhang steht, hat R. Koenig auf Veranlassung des Einen von uns die Isonitrosoverbindung des Cinchotintoxins studirt¹⁾, ist aber bei dieser Verbindung auf dieselben Anomalien gestossen, welchen Brunner und Fussenegger bei den Isonitrosoverbindungen des Cinchotoxins und Chinotoxins begegnet waren.

Unter diesen Umständen schien speciell die Einwirkung des Jodmethyls auf die Isonitrosobasen ein sehr verwickeltes Problem darzubieten, bis schliesslich eine von uns vorgenommene Wiederholung der Versuche von Brunner und Fussenegger ergab, dass diese Einwirkung garnicht abnormal verläuft, sondern dass die diesbezüglichen Angaben auf Irrthümern beruhen. Bei dieser Lage der Dinge verliert nun auch die Thatsache, dass bei der Einwirkung von überschüssigem Natriumacetat auf die sauren Lösungen der Isonitrosobasen noch säurehaltige Verbindungen gefällt werden, einen grossen Theil ihres Interesses, denn es erscheint jetzt nicht mehr zweifelhaft, dass diese Verbindungen lediglich basische Salze sind. Bemerket sei übrigens, dass neueren Beobachtungen zu Folge, bei Anwendung eines grossen Ueberschusses von Natriumacetat, aus einer Lösung von Isonitrosocinchotoxin in Salzsäure statt des basisch chlorwasserstoffsäuren Salzes ein anderes Salz, vermuthlich essigsäures Salz, gefällt wird. Es sollen daher in dieser Richtung noch besondere Versuche angestellt werden.

Darstellung von Isonitroso-cinchotoxin²⁾.

Dieselbe geschah im wesentlichen nach der Beschreibung von J. Brunner³⁾, doch arbeiteten wir ohne Eiskühlung und liessern das Reactionsgemisch meist nur ca. 12 Stunden stehen. Dasselbe wurde sodann in das 6-fache Volumen Wasser gegossen, die zur Bildung des zweifachsauren Salzes nöthige Menge Salzsäure hinzugegeben und hierauf Natriumacetatlösung in mässigem Ueberschuss hinzugefügt. Nach kurzer Zeit begann dann die Abscheidung des Isonitrosocinchotoxinmonochlorhydrates in Form von gelblichen, concentrisch sich anordnenden Nadelchen.

Zur Gewinnung der freien Isonitrosobase empfiehlt es sich nicht, wie Brunner vorgeschlagen hat, die Zersetzung des Chlorhydrates in einer Suspension in Petroläther vorzunehmen: die Base scheidet sich nämlich dann in Klumpen ab, die unzersetztes, saures Salz einschliessen, das nur schwierig

¹⁾ R. Koenig, Inaug.-Diss., Nürnberg 1902, S. 19 u. ff.

²⁾ Bezüglich aller weniger wichtigen Details verweisen wir auf die demnächst erscheinende Dissertation von G. Schwab.

³⁾ J. Brunner, diese Berichte 33, 3224 [1900] und Diss. S. 37.

zu entfernen ist. Weit besser ist es, dem ursprünglich von Brunner benutzten Verfahren entsprechend¹⁾, das salzsaure Salz in absolutem Alkohol zu suspendiren und unter kräftigem Umschütteln eine möglichst concentrirte, absolut-alkoholische Lösung der berechneten Menge von Natriumäthylat portionsweise zufließen zu lassen. Man erhält dann die Isonitrosobase schön krystallinisch und frei von unzersetztem salzsaurem Salz und hat zur Reingewinnung derselben nur nöthig, sie abzufiltriren und das beigemengte Chlor-natrium mit Wasser auszuziehen. Die Ausbeute an so erhaltener Base beträgt im Mittel 75 pCt. der Theorie. Der im Alkohol gelöst bleibende Antheil kann durch Verdunsten des Alkohols gewonnen werden, ist aber weniger rein. Den Schmelzpunkt des Isonitrosocinchotoxins fanden wir den Angaben von Brunner entsprechend zu 169—170°.

Anlagerung von Jodmethyl an Isonitroso-cinchotoxin.

Dieses geschah ebenfalls nach den Angaben von Brunner²⁾.

Je nach der Menge des als Verdünnungsmittel angewandten Chloroforms erwärmt sich die Flüssigkeit mehr oder weniger fühlbar und wird nach 20—30 Minuten trübe. Es erfolgt dann rasch Ausscheidung eines bräunlichen, der Chloroformlösung aufschwimmenden Oeles, welches bei Anwendung der 2—4-fachen Menge Chloroform vom Gewicht des angewandten Isonitrosocinchotoxins gewöhnlich innerhalb 3—6 Stunden, bei Anwendung grösserer Mengen Chloroform dagegen zuweilen erst innerhalb 2—3 Tagen zu einer festen Masse erstarrt.

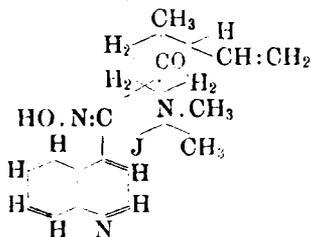
Das zerriebene, auf Thontellern getrocknete Reactionsproduct bildet ein gelblich-graues, chloroformhaltiges Pulver von unscharfem Schmelzpunkt. Löst man es in siedendem Methylalkohol, so scheiden sich beim Erkalten prismatische, zu Drusen vereinigte Kryställchen aus, welche je nach der Schnelligkeit des Erhitzens zwischen 228—235° unter Zersetzung und Schwarzfärbung schmelzen und beim Liegen porzellanartig werden. In dieser Substanz liegt zweifellos das von J. Brunner erhaltene abnorme Anlagerungsproduct vom Schmp. 235° vor, denn die Substanz erwies sich, wie dieses, vollkommen resistent gegen kohlen-saure und ätzende Alkalien. Als aber versucht wurde, diesem Product nach den Angaben Brunner's mittels Natriumäthylat Jodwasserstoff zu entziehen, um es auf diese Weise in Isonitrosomethylcinchotoxin überzuführen, ergab sich, dass es auch von reichlich überschüssigem Natriumäthylat lediglich in sein Natriumsalz übergeführt wird und beim Einleiten von Kohlensäure in die mit Wasser verdünnte alkoholisch-alkalische Lösung unverändert wieder ausfällt.

Dieses Verhalten und die Thatsache, dass die Menge der Substanz nur den kleineren Theil des ursprünglichen Productes bildete, erweckte

¹⁾ J. Brunner, Diss. S. 43.

²⁾ J. Brunner, diese Berichte 33, 3225 [1900] und Diss. S. 48.

den Verdacht, dass dasselbe das



Jodmethylat von der Constitution: sei, in welchem Falle dann, da der Bildung dieses Jodmethylates die Methylierung des Isonitrosocinchotoxins vorausgehen muss und äquimolekulare Mengen von Jodmethyl und Isonitrosobase in Reaction gebracht worden waren, in dem ursprünglichen Reactionsproduct neben

dem Jodmethylat noch die basisch-jodwasserstoffsauren Salze des Isonitrosomethylcinchotoxins und des Isonitrosocinchotoxins vorhanden sein mussten.

In der That erwies sich diese Annahme auch als richtig. Bevor wir aber den Nachweis hierfür erbringen, schicken wir zunächst eine Beschreibung der in Betracht kommenden Verbindungen voraus, die wir um ihre Eigenschaften kennen zu lernen, jede einzeln auf besonderem Wege dargestellt haben.

Darstellung und Eigenschaften des Isonitroso-methylcinchotoxins.

Zu diesem mit Isonitrosomethylcinchonin¹⁾ identischen Product gelangt man ausgehend vom Methylcinchonin von Claus und Müller²⁾, das seinerseits aus dem Jodmethylat des Cinchonins³⁾ gewonnen wird.

Um den letzteren Körper in guter Ausbeute zu erhalten, empfiehlt es sich die Anlagerung des Jodmethyls unter Anwendung von Methyl- oder Amyl-Alkohol als Verdünnungsmittel bei einer 45° nicht übersteigenden Temperatur vorzunehmen und während des Processes die Reactionsflüssigkeit öfters durchzuschütteln. Die Anlagerung vollzieht sich unter diesen Umständen bei Mengen von 100 g Cinchonin in etwa 2 Tagen und liefert bis zu 33 pCt. der Theorie an völlig reinem Cinchoninjodmethylat⁴⁾. Die Ueberführung des Jodmethylcinchonins in Methylcinchonin durch Kochen mit Natronlauge⁵⁾ geschieht zweckmässig unter Benutzung einer Blechflasche, weil Glasgefässe bei der etwa 2 Arbeitstage erfordernden Reaction unter dem Einfluss der kochenden Natronlauge fast immer springen. Um das sehr heftige Stossen der kochenden Flüssigkeit zu vermeiden, leiteten wir in dieselbe einen kräftigen Dampfstrom während des Kochens ein.

Die Einführung der Isonitrosogruppe in das Methylcinchonin wurde wie beim Cinchotoxin durchgeführt, indem das Methylcinchonin

1) W. v. Miller und Rohde, diese Berichte 33, 3221 [1900].

2) Claus und Müller, diese Berichte 13, 2290 [1880].

3) Stahlschmidt, Ann. d. Chem. 90, 219 [1854].

4) Näheres siehe G. Schwab, Inaug.-Dissertation.

5) Claus und Müller, l. c.

in absolut-alkoholischer Lösung der Einwirkung der berechneten Menge von Natriumäthylat und Amylnitrit unterworfen wurde. Auch hier trat bei der Zugabe des Amylnitrits kräftige Erwärmung ein.

Da ein Versuch, das Monochlorhydrat in derselben Weise wie beim Cinchotoxin zu erhalten, fehlschlug, so verarbeiteten wir das Reactionsproduct direct auf die freie Base. Zu diesem Zweck gossen wir die Reactionsflüssigkeit in die 6-fache Menge Wasser und leiteten Kohlensäure ein. Nach längerer Zeit fiel unter diesen Umständen die Base als ein harziges, Klumpen bildendes Product aus, welches sich bei länger fortgesetztem Einleiten von Kohlensäure wieder löste, vermuthlich, indem sich ein kohlensaures Salz bildete. Lässt man eine solche Lösung längere Zeit stehen oder leitet Luft durch dieselbe, so scheidet sich die Base wieder ab, nun aber in krystallinischem Zustande. Eine derartige Umwandlung erfolgt auch, wenn man die direct gefällte Base mehrere Wochen sich selbst überlässt. An größeren Stücken lässt sich dieser allmähliche Uebergang sehr schön verfolgen.

Die Reingewinnung der Base erreicht man am besten über das einfach salzsaure Salz.

Man löst die Base hierzu in soviel Salzsäure von 20 pCt. als zur Bildung des 2-fach salzsauren Salzes nöthig ist und versetzt diese Lösung mit einer der Hälfte der angewandten Salzsäure äquivalenten Menge von Natriumacetat in concentrirter Lösung. Das einfach salzsaure Salz fällt hierbei als ein röthlichbraunes Oel aus, welches im Laufe von etwa einer Woche zu einer aus Warzen bestehenden, festen Masse erstarrt. Sehr schön krystallisirt erhält man es, wenn man eine alkoholische Lösung davon mit Chloroform bis zur Trübung versetzt. Es scheidet sich dann in glasglänzenden, zu Drusen vereinigten Krystallen aus, welche Krystallchloroform enthalten.

Erhitzt man das Salz für sich, so gelingt es nicht, das Chloroform ohne Zersetzungserscheinungen auszutreiben. Dagegen kann man das Salz ohne Zersetzung chloroformfrei erhalten, wenn man es in fein gepulvertem Zustande einige Zeit mit Essigester kocht. Es schmilzt dann gegen 230° unter Zersetzung und Schwarzfärbung.

0.5346 g Sbst.: 0.2041 g AgCl. — 0.1724 g Sbst.: 18.1 ccm N (19°, 720 mm). — 0.2638 g Sbst.: 0.6215 g CO₂, 0.1516 g H₂O. — 0.6456 g Sbst.: 0.2495 g AgCl. — 0.1227 g Sbst.: 13.2 ccm N (19°, 718 mm). — 0.1728 g Sbst.: 0.4070 g CO₂, 0.1040 g H₂O.

C₃₀H₂₄N₃O₂Cl.

Ber. C 64.34, H 6.42, N 11.22, Cl 9.48.

Gef. » 64.25, 64.23, » 6.45, 6.75, » 11.42, 11.66, » 9.44, 9.55.

Um aus dem Monochlorhydrat die freie Base zu gewinnen, haben wir das Salz analog wie beim Isonitrosocinchotoxin in absolutem Alkohol suspendirt und unter Schütteln die berechnete Menge Natrium-

äthylat in möglichst concentrirter, absolut-alkoholischer Lösung hinzugefügt. Der nach der Umsetzung suspendirte Antheil der freien Base, der mit dem gleichzeitig gebildeten Chlornatrium vermischt ist, wurde mit Essigester ausgekocht, wobei die Methylbase in Lösung ging und sich beim Erkalten in glasglänzenden, farblosen Prismen abschied. Der in den Alkohol gegangene Antheil wurde durch Verdunsten des Alkohols gewonnen und darauf ebenfalls aus Essigester umkrystallisirt.

Das Isonitroso-methyleinchonin ist leicht löslich in Methyl- und Aethyl-Alkohol, Aceton, Chloroform, Essigester und Benzol, unlöslich bezw. schwer löslich in Wasser, Aether und Ligroin. Der Schmelzpunkt liegt bei 158—159°.

0.1883 g Sbst.: 0.4904 g CO₂, 0.1248 g H₂O. — 0.2292 g Sbst.: 27.7 ccm N (22°, 700 mm). — 0.2692 g Sbst.: 0.7034 g CO₂, 0.1709 g H₂O. — 0.1356 g Sbst.: 16.2 ccm N (22°, 719 mm).

C₂₀H₂₃N₃O₂. Ber. C 71.21, H 6.82, N 12.46.
Gef. » 71.00, 71.27, » 7.41, 7.11, » 12.59, 12.79.

Monojodhydrat des Isonitroso-methyleinchonins.

Dieses Salz ist identisch mit dem bei der Einwirkung von Jodmethyl auf Isonitrosocinchotoxin primär zu erwartenden Monojodhydrat. Es fällt als ein dunkles, im Laufe mehrerer Tage krystallinisch erstarrendes Oel aus, wenn man zu einer Lösung des Isonitrosomethyleinchonins in der zur Bildung des 2-fach sauren Salzes nöthigen Menge 20-procentiger Jodwasserstoffsäure die theoretische Menge einer concentrirten Natriumacetatlösung fügt. Durch Umkrystallisiren aus Alkohol-Chloroform erhält man es in farblosen Krystallen, welche wie das Monochlorhydrat Krystallchloroform enthalten. Kocht man es in fein pulverisirter Form mit Essigester, so verliert es das Chloroform und bildet dann ein weisses, krystallinisches Pulver, welches unter Zersetzung unscharf gegen 180° schmilzt. In Wasser, Alkohol und Aceton ist es schon in der Kälte leicht löslich, in Essigester und Chloroform dagegen schwer. Durch kohlensaure und ätzende Alkalien wird daraus in vollkommen normaler Weise das zu Grunde liegende Isonitrosomethyleinchonin abgeschieden. Ueberschüssiges, ätzendes Alkali löst dasselbe unter Bildung des Natriumsalzes.

0.1060 g Sbst.: 0.1986 g CO₂, 0.0551 g H₂O. — 0.0920 g Sbst.: 7.85 ccm N (17°, 720 mm). — 0.2770 g Sbst.: 0.1390 g AgJ. — 0.2124 g Sbst.: 0.1065 g AgJ.

C₂₀H₂₁N₃O₂J. Ber. C 51.60, H 5.16, N 9.03, J 27.29.
Gef. » 51.10, » 5.86, » 9.36, » 27.11, 27.09.

Isonitroso-Methylcinchonin-jodmethylat.

Dieses schon von J. Brunner¹⁾ erhaltene Product stellten wir dar, indem wir Isonitrosomethylcinchonin in der doppelten Menge Chloroform lösten und der Lösung die berechnete Menge Jodmethylat zufügten. Schon nach etwa 3 Minuten begann die Abscheidung eines festen Körpers, dessen Menge sich unter bedeutender Wärmeentwicklung im Verlauf weniger Minuten so vermehrte, dass eine braune, breiige Masse entstand, welche nach einigen weiteren Minuten vollständig erstarrt war. Durch Schütteln konnte die Reaction noch mehr beschleunigt werden.

In dem erhaltenen Product liegt das Jodmethylat vor. Durch Umkrystallisiren aus Methylalkohol erhielten wir es in prismatischen, meist etwas röhlichen Kryställchen, welche je nach der Schnelligkeit des Erhitzens zwischen 228—235° unter Zersetzung und Schwarzfärbung schmolzen und beim Liegen an der Luft grauweiss und porzellanartig wurden²⁾. Das Jodmethylat ist leicht löslich in Methyl- und Aethyl-Alkohol, dagegen schwer bzw. nicht löslich in Aether, Aceton und Petroläther. In einer alkoholischen Lösung von Natriumäthylat löst es sich unter Entstehung des Natriumsalzes mit gelber Farbe auf, bleibt aber im übrigen vollständig unverändert.

0.1430 g Sbst.: 0.2751 g CO₂, 0.0770 g H₂O. — 0.1385 g Sbst.: 11.7 ccm N (22°, 711 mm). — 0.5196 g Sbst.: 0.2542 g AgJ.

C₂₁H₂₆N₃O₂J. Ber. C 52.61, H 5.43, N 8.77, J 26.51.
Gef. » 52.47, » 6.03, » 8.94, » 26.45.

Monojodhydrat des Isonitroso-cinchotoxins.

Dasselbe kann in analoger Weise wie das basisch-salzsäure Salz des Isonitrosocinchotoxins erhalten werden.

Isonitrosocinchotoxin wurde in der zur Bildung des 2-fach sauren Salzes erforderlichen Menge Jodwasserstoffsäure von 20 pCt. gelöst und die Lösung mit Natriumacetat in geringem Ueberschuss versetzt. Das Monojodhydrat fällt hierbei theils als ein bräunliches Oel aus, welches innerhalb einiger Tage zu einer aus Wäzchen bestehenden Krystallmasse erstarrt, theils krystallisirt es direct aus der Lösung aus. Es ist löslich in Wasser, Alkohol und Aceton, unlöslich in Benzol, Aether und Chloroform. Im Schmelzröhrchen erhitzt, schmilzt

¹⁾ J. Brunner, diese Berichte 33, 3226 [1900], sowie Diss. S. 54.

²⁾ Bisweilen krystallisirte das Product auch in lockeren, aus Nadeln bestehenden Warzen, welche jedoch bei wiederholtem Umkrystallisiren wieder in die prismatische Form übergingen. Der Schmelzpunkt der Nadeln lag ebenfalls, je nach der Schnelligkeit des Erhitzens, zwischen 228—235°.

es bei 85⁰, erstarrt dann wieder und schmilzt nun erst bei 210⁰ unter Zersetzung.

0.1054 g Sbst.: 9.7 ccm N (30⁰, 721 mm). — 0.1142 g Sbst.: 0.0590 g AgJ.

$C_{19}H_{22}N_3O_2J$. Ber. N 9.31, J 28.16.
Gef. » 9.45, » 27.93.

Identificirung der bei der Einwirkung von Jodmethylat auf das Isonitroso-cinchotoxin entstehenden Substanzen.

Wie oben vorgreifend mitgetheilt wurde, ist das bei 228—235⁰ schmelzende Product, welches auskrystallisirt, wenn man eine heisse, methylalkoholische Lösung des Reactionsproductes aus Jodmethyl und der äquimolekularen Menge von Isonitrosocinchotoxin erkalten lässt, kein abnormes Anlagerungsproduct, sondern das Jodmethylat des Isonitrosomethylcinchotoxins. Als Beweis hierfür führen wir an

1. seine Zusammensetzung, welche nicht, wie J. Brunner angegeben hatte, der Formel $C_{20}H_{24}N_3O_2J$, sondern der Formel $C_{21}H_{26}N_3O_2J$ entspricht:

0.2364 g Sbst.: 0.4540 g CO₂, 0.1267 g H₂O. — 0.0986 g Sbst.: 8.7 ccm N (28⁰, 717 mm). — 0.1451 g Sbst.: 0.0708 g AgJ.

$C_{21}H_{26}N_3O_2J$. Ber. C 52.61, H 5.43, N 8.77, J 26.51.
Gef. » 52.38, » 6.01, » 9.11, » 26.36.

2. seine Indifferenz gegen kohlensaure und ätzende Alkalien, sowie Natriumäthylat,

3. seine vollkommene Uebereinstimmung mit dem von uns aus Isonitrosomethylcinchonin dargestellten Jodmethylat (vergl. die Beschreibung beider Substanzen). Die neben dem Jodmethylat in dem ursprünglichen Reactionsproduct nothwendig noch vorhandenen basisch-jodwasserstoffsauren Salze des Isonitrosomethylcinchotoxins und Isonitrosocinchotoxins (vergl. oben) lassen sich von dem Jodmethylat trennen, indem man das ursprüngliche Reactionsproduct, nachdem dasselbe getrocknet und fein pulverisirt ist, in der Schüttelmaschine wiederholt mit Aceton ausschüttelt, in welchem nach unseren vorstehend mitgetheilten Untersuchungen die jodwasserstoffsauren Salze schon in der Kälte leicht löslich sind, während das Jodmethylat darin unlöslich ist.

Den hierbei ungelöst bleibenden Antheil krystallisirten wir aus Methylalkohol um und erhielten so wiederum das Jodmethylat, das durch seinen Schmelzpunkt (228—235⁰) und seine beim Liegen undurchsichtig, porzellanartig werdenden, prismatischen Krystalle leicht zu identificiren ist.

0.3894 g Sbst.: 0.1890 g AgJ.

$C_{21}H_{26}N_3O_2J$. Ber. J 26.51. Gef. J 26.22.

Die jodwasserstoffsäuren Salze, die sich in der Acetonlösung befinden mussten, isolirten wir durch Abdestilliren des Acetons auf dem Wasserbade im Vacuum.

Da eine Trennung der jodwasserstoffsäuren Salze selbst, wegen ihrer wenig verschiedenen Löslichkeitsverhältnisse, unthunlich erschien, so benutzten wir für die weitere Trennung die Nitroverbindung des Isonitrosocinchotoxins¹⁾, die in stark verdünnter Essigsäure so gut wie unlöslich ist, während das einer Nitrosirung unfähige Isonitrosomethylcinchotoxin sich auch in ganz verdünnter Essigsäure leicht löst.

Wir stellten also zunächst die freien Basen dar, indem wir den Rückstand vom Abdestilliren des Acetons in verdünnter Natronlauge lösten und in die Lösung Kohlensäure einleiteten, lösten hierauf die ausgefällten Basen, welche jodfrei waren, in der 4-fachen, theoretisch zum Lösen nöthigen Menge einprocentiger Essigsäure und liessen zu dieser Lösung etwas mehr Natriumnitritlösung fließen als nothwendig gewesen wäre, wenn das Gemisch der Basen ganz aus Isonitrosocinchotoxin bestanden hätte.

Nach einiger Zeit trat bei dieser Behandlung ein Niederschlag ein, dessen Abscheidung nach 2—3 Tagen beendet war. Indem wir denselben aus Alkohol umkrystallisirten, erhielten wir in der That die erwartete Nitroverbindung des Isonitrosocinchotoxins. Schmp. gef. 198°.

0.1964 g Sbst.: 31.2 ccm N (29°, 723 mm).

$C_{19}H_{20}N_4O_3$. Ber. N 16.11. Gef. N 16.35.

Um das Isonitroso-methylcinchotoxin nachzuweisen, leiteten wir in das alkalisch gemachte Filtrat der Nitroverbindung Kohlensäure ein und krystallisirten das sich hierbei ausscheidende Product aus Essigester um. Eine Schmelzpunktsbestimmung ergab hierauf in völliger Uebereinstimmung mit Isonitrosomethylcinchonin 158—159°. Ebenso bestätigten die Krystallform und eine Stickstoffbestimmung, dass diese Verbindung vorlag.

0.1179 g Sbst.: 14.4 ccm N (25°, 721 mm).

$C_{20}H_{23}N_3O_2$. Ber. N 12.46. Gef. N 12.90.

Zur weiteren Identificirung stellten wir dann aus dem Product in der früher beschriebenen Weise noch das basisch-jodwasserstoffsäure Salz dar. Dasselbe erwies sich nach Habitus, Verhalten und Schmelzpunkt ebenfalls als vollkommen identisch mit dem auf anderem Wege gewonnenen basisch-jodwasserstoffsäuren Isonitrosomethylcinchotoxin.

Was nun noch die Frage anbetrifft, wie sich die frühere irrthümliche Anschauung über die Einwirkung des Jodmethyls auf das Isonitrosocinchotoxin heransbilden konnte, so liegt der Grund hiervon darin, dass dem aus Methylalkohol erhaltenen Jodmethylat vom Schmp. 228—235° in Folge mangelhafter Analysen die empirische Zusammen-

¹⁾ Vergl. über diese Verbindung W. v. Miller u. Rohde, diese Berichte 28, 1068, 1070 [1895]; sowie Brunner, Dissert. S. 46.

setzung eines einfach-jodwasserstoffsäuren Isonitrosomethylcinchotoxins beigelegt wurde, und dass weiter, bei dem Versuch aus diesem Product Jodwasserstoff mittels Natriumäthylat herauszunehmen, statt des reinen Productes offenbar das damit irrthümlich für identisch gehaltene gesammte Einwirkungsproduct des Jodmethyls auf das Isonitrosocinchotoxin genommen worden war. Dass bei diesem Versuch trotz der Anwesenheit eines gegen Natriumäthylat resistenten Jodmethylates ein jodfreies Product erhalten wurde, ist darin begründet, dass, beim Eingiessen der mit überschüssigem Natriumäthylat behandelten alkoholischen Lösung des Reactionsproductes in Wasser und darauf folgenden Einleiten von Kohlensäure bei hinreichender Verdünnung nur das Isonitrosocinchotoxin und das Isonitrosomethylcinchotoxin ausfallen, während das Jodmethylat in Lösung bleibt. Lässt man dann auf das ausgefallene Basengemisch überschüssiges Jodmethyl einwirken, so muss man natürlich so gut wie ausschliesslich Jodmethylat erhalten, und so ergab sich die Schlussfolgerung, dass durch die Behandlung mit Natriumäthylat das angenommene abnorme Anlagerungsproduct unter Abspaltung von Jodwasserstoff in Isonitrosomethylcinchotoxin übergeführt worden sei¹⁾.

Methylierung des Isonitroso-chinotoxins.

Nach unseren beim Isonitrosocinchotoxin gemachten Erfahrungen sind bei der Methylierung des Isonitrosochinotoxins neben einander zu erwarten: Das Monojodhydrat des Isonitrosomethylchinotoxins, das Jodmethylat des Isonitrosomethylchinotoxins und, falls auf jedes Molekül des Isonitrosochinotoxins nur 1 Mol. Jodmethyl zur Anwendung kommt, eine dem Jodmethylat des Isonitrosomethylchinotoxins äquivalente Menge basisch jodwasserstoffsäures Isonitrosochinotoxin. Wie im Falle des Isonitrosocinchotoxins haben wir daher, um die Eigenschaften dieser Substanzen kennen zu lernen, dieselben zunächst für sich auf besonderem Wege dargestellt.

Darstellung von Isonitroso-chinotoxin.

Die Darstellung dieser schon von Fussenegger²⁾ beschriebenen Verbindung geschah in ihrem ersten Theil genau wie die Darstellung des Isonitrosocinchotoxins. Bei dem Versuche unter den hier eingehaltenen Bedingungen das basisch salzsaure Salz zur Abscheidung zu bringen, erhielten wir jedoch wegen der zu grossen Löslichkeit desselben nur eine sehr geringe Ausbeute,

¹⁾ Vergl. hierzu Brunner, diese Berichte 33, 3225 [1900], sowie Brunner, Dissert. S. 50—54.

²⁾ Fussenegger, diese Berichte 33, 3234 [1900] und Inaug.-Dissert., München 1900, S. 19.

und auch die freie Base selbst erwies sich so löslich, dass beim Einleiten von Kohlensäure in die mit Alkali übersättigte Lösung des salzsauren Salzes nichts ausfiel. Unter diesen Umständen schüttelten wir das Isonitrosochinotoxin zunächst mit basenfreiem Amylalkohol aus, entzogen dann diesem die Base durch wiederholtes längeres Schütteln mit abgewogenen, möglichst gering bemessenen Mengen von 20-procentiger Salzsäure und versetzten die erhaltene, concentrirte, salzsaure Lösung mit Natriumacetatlösung im Ueberschuss. Das nunmehr in reichlicher Menge ausfallende, basisch salzsaure Salz war im Gegensatz zu dem basisch-salzsauren Salz des Isonitrosocinchotoxins zunächst ölig, begann aber nach kurzer Zeit zu krystallisiren und verwandelte sich schliesslich seiner ganzen Masse nach in einen Krystallkuchen. Zur Reinigung wurde es nochmals in der nöthigen Menge Salzsäure gelöst und durch Natriumacetatlösung wieder zur Abscheidung gebracht. Aus Alkohol erhielten wir es in Wärczeln, die nach vorheriger Sinterung bei 244° unter Zersetzung schmolzen.

Zur Gewinnung der freien Base eignet sich das beim Isonitrosocinchotoxin angegebene Verfahren nicht, da die Base in Alkohol zu leicht löslich ist und durch Verdunsten desselben nur syrupös erhalten wird. Wir brachten sie daher durch Einleiten von Kohlensäure in eine concentrirte Auflösung des basisch-salzsauren Salzes in Natronlauge zur Abscheidung, wobei sie als ein grauweisses, amorphes Pulver ausfiel. Fussenegger hat das Isonitrosochinotoxin krystallisirt erhalten, indem er dasselbe im gleichen Gewicht absoluten Alkohols löste und hierzu die 5-fache Menge Benzol fügte. Einfacher und besser lässt sich jedoch die Krystallisation aus Benzol allein bewerkstelligen. Den Schmelzpunkt fanden wir bei langsamem Erhitzen in naher Uebereinstimmung mit Fussenegger zu 166—167°. Bei der Analyse wurden folgende Resultate erhalten:

0.2048 g Subst.: 0.5080 g CO₂, 0.1252 g H₂O. — 0.1564 g Subst.: 17.9 ccm N (26°, 723 mm).

C₂₀H₂₃N₃O₂. Ber. C 67.9, H 6.5, N 11.89.
Gef. » 67.67, » 6.84, » 12.07.

Basisch-jodwasserstoffsäures Salz des Isonitrosochinotoxins.

Dieses Salz fällt als braunes, im Verlaufe einiger Stunden zu einer bräunlichen, krystallinischen Masse erstarrendes Oel aus, wenn man Isonitrosochinotoxin, wie man es bei der Darstellung durch Fällen seiner alkalischen Lösung durch Kohlensäure erhält, in der zur Bildung des 2-fach sauren Salzes nöthigen Menge Jodwasserstoffsäure löst und diese Lösung mit Natriumacetat-Lösung in der erforderlichen Menge versetzt. Aus Methylalkohol gewinnt man es in rautenförmigen, bräunlichen Blättern, die über concentrirter Schwefelsäure zu einem gelblich-grauen Pulver zerfallen. Es schmilzt bei 102—105°, die wieder erstarrte Substanz aber erst bei 217°. Für die Trennung vom Jod-

methylat des Isonitrosomethylchinotoxins ist wichtig, dass es in Aceton leicht löslich ist.

0.0598 g Subst.: 0.0339 g AgJ.

$C_{20}H_{21}N_3O_3J$. Ber. J 26.40. Gef. J 26.24.

Isonitroso-methylchinin (Isonitroso-methylchinotoxin).

Das dieser Verbindung zu Grunde liegende Methylchinin, welches zuerst Claus und Mallmann¹⁾ dargestellt haben, wird erhalten, wenn man Chininjodmethylat²⁾ nach Analogie der Darstellung des Methylcinchonins anhaltend mit Natronlauge kocht. Es ist ein Oel, das im Gegensatz zum Methylcinchonin keine Neigung zum Krystallisiren zeigt. Wie E. Fussenegger³⁾ bewiesen hat, ist es identisch mit Methylchinotoxin.

Die Einführung der Isonitrosogruppe geschah wie in den früheren Fällen. Als Nebenproduct schied sich hierbei aus der Reactionsflüssigkeit eine Krystallisation von glitzernden, gelben Nadelchen aus, welche in Wasser leicht löslich waren und beim Liegen über concentrirter Schwefelsäure verwiterten. Wir hielten diesen Körper, der in einer Ausbeute von nicht ganz 10 pCt. vom Gewicht des angewandten Methylchinins (117 g) erhalten wurde und sich als natriumhaltig erwies, seiner Bildung nach anfänglich für die Natriumverbindung des Isonitrosomethylchinotoxins. Da aber aus einer wässrigen Lösung desselben, im Gegensatz zu einer alkalischen Lösung des wahren Isonitrosomethylchinotoxins, nur durch verdünnte Mineralsäuren oder Essigsäure, nicht aber durch Kohlensäure ein Niederschlag gefällt wird, so trifft diese Annahme nicht zu.

Aus dem Filtrat der eben erwähnten Verbindung, die bis jetzt noch nicht näher studirt worden ist, suchten wir in der beim Isonitrosocinchotoxin angegebenen Weise zunächst wiederum ein basisch-salzsäures Salz zu erhalten. Da aber bis zum nächsten Tage kein solches ausgefallen war, machten wir die Lösung wieder alkalisch und leiteten Kohlensäure ein. Auch hierbei fiel zunächst nichts aus, und erst, als die Lösung über Nacht stehen geblieben war, hatte sich von der Oberfläche her eine reichliche, aus langen, haarfeinen Nadeln bestehende Gallerte ausgeschieden (16 g). Auffallender Weise erwies sich dieselbe aber nicht als die freie Base, sondern als ein salzsäures Salz des Isonitrosomethylchinotoxins. Wir machten daher das Filtrat davon nochmals, und diesmal zweifellos alkalisch, und wiederholten das Einleiten von Kohlensäure. Nunmehr fiel in reichlicher Menge ein grau-

¹⁾ Claus und Mallmann, diese Berichte 14, 79 [1881].

²⁾ Strecker, Ann. d. Chem. 91, 164 [1854], und G. Schwab, Dissertation.

³⁾ E. Fussenegger, diese Berichte 33, 3233 [1900]; und Dissert. S. 16.

weisser, amorpher Körper aus, in welchem das Isonitroso-methylchinotoxin vorlag.

Dasselbe kann aus Benzol umkrystallisirt werden und bildet dann glasglänzende, keilförmige Kryställchen, welche benzolhaltig sind und bei $69-71^{\circ}$ unter Abspaltung von Benzol schmolzen. Erhitzt man die Base zunächst mit Petroläther und sodann unter ganz allmählicher Steigerung der Temperatur mit Ligroin bis schliesslich zur Siedehitze des Wassers, so gelingt es, das Benzol ohne gleichzeitige Verflüssigung der Base auszutreiben. Dieselbe schmilzt dann gegen 156° .

0.2056 g Subst.: 0.5151 g CO_2 , 0.1274 g H_2O . — 0.0870 g Subst.: 9.4 ccm N (22° , 726 mm).

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$. Ber. C 68.67, H 6.81, N 11.44.
Gef. » 68.34, » 6.94, » 11.68.

Monojodhydrat des Isonitroso-methylchinotoxins.

Die Darstellung dieses Salzes lässt sich ebenso wie die Darstellung des basisch-jodwasserstoffsäuren Isonitrosochinotoxins direct von der Rohbase aus und in der für das letztere Salz angegebenen Weise bewerkstelligen. Es scheidet sich als ein braunes Oel aus, das im Verlaufe einiger Stunden erstarrt. Wie das basisch-jodwasserstoffsäure Salz des Isonitrosochinotoxins ist es in Aceton leicht löslich. Durch Umkrystallisiren aus Alkohol erhält man es in Form gelber Wärzchen, die bei 207° schmelzen.

0.2023 g Subst.: 0.3777 g CO_2 , 0.1065 g H_2O . — 0.1223 g Subst.: 10.4 ccm N (27° , 724 mm). — 0.0833 g Subst.: 0.0396 g AgJ.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{J}$. Ber. C 50.80, H 5.25, N 8.44, J 25.60.
Gef. » 50.83, » 5.83, » 8.93, » 25.53.

Jodmethylat des Isonitroso-methylchinotoxins.

Dasselbe wird erhalten, wenn man Isonitrosomethylchinotoxin in der nöthigen Menge Chloroform löst und etwas mehr als die berechnete Menge Jodmethyl hinzufügt. Die Reaction verläuft sehr rasch und unter Erwärmung. Wie die entsprechende Verbindung aus Isonitrosocinchotoxin scheidet sich das Jodmethylat zunächst als Oel ab, das nach kurzer Zeit erstarrt.

Das Jodmethylat zeigt die Eigenthümlichkeit, dass es durch Umkrystallisiren aus Alkohol in 2 Formen erhalten wird, nämlich zuweilen in seidenglänzenden, zu Büscheln vereinigten, feinen Nadeln, in anderen Fällen in Form kleiner Wärzchen. Die erstere, seltene Form geht beim Stehenlassen in die zweite Form über, während das Umgekehrte nicht beobachtet wurde. Das Schmelzen beider Formen erfolgt unter Zersetzung und vorheriger Sinterung gegen 163° . In

Aceton ist das Jodmethylat unlöslich, sodass sich auch bei der Methylierung des Isonitrosochinotoxins diese Eigenschaft vorzüglich zur Trennung von den Jodwasserstoffsäuren Salzen des Isonitrosochinotoxins und Isonitrosomethylchinotoxins eignet.

0.1062 g Sbst.: 0.2016 g CO₂, 0.0580 g H₂O. — 0.1580 g Sbst.: 12.8 ccm N (27°, 719 mm). — 0.1595 g Sbst.: 0.0782 g AgJ.

C₂₂H₂₈N₂O₃J. Ber. C 51.86, H 5.50, N 8.25, J 24.95.

Gef. • 51.77, • 6.11, • 8.42, • 24.88.

Einwirkung von Jodmethyl auf Isonitrosochinotoxin.

Analog der Methylierung des Isonitrosocinchotoxins wurde diese Reaction in Chloroformlösung¹⁾ unter Anwendung äquimolekularer Mengen von Jodmethyl und Isonitrosochinotoxin vorgenommen.

Nach ungefähr $\frac{3}{4}$ -stündigem Stehen begann die Abscheidung eines Oeles, das sich rasch vermehrte und nach etwa 3 stündigem Stehen zu krystallisiren begann. Ueber Nacht war es vollständig erstarrt.

Das abfiltrirte und über concentrirter Schwefelsäure getrocknete Product stellte ein hellbraunes Pulver dar, welches zur Trennung der darin anzunehmenden Substanzen (vergl. oben) zunächst auf der Schüttelmaschine mehrmals mit Aceton ausgeschüttelt wurde. Das hierbei ungelöst bleibende Jodmethylat des Isonitrosomethylchinotoxins krystallisirten wir aus Alkohol um und erhielten es auf diese Weise in seiner zweiten, aus Wärrchen bestehenden Form (Schmp. 163° unter Zersetzung und vorheriger Sinterung).

Sein Verhalten gegen Alkalien und Natriumäthylat, gegen welche es sich vollkommen resistent erwies, sowie der Schmelzpunkt und die Analyse bestätigten, dass es wirklich das Jodmethylat des Isonitrosomethylchinotoxins war.

0.0927 g Sbst.: 7.8 ccm N (28°, 719 mm). — 0.2163 g Sbst.: 0.1130 g AgJ.

C₂₂H₂₈N₂O₃J. Ber. N 8.25, J 24.95.

Gef. • 8.72, • 24.79.

Aus der Aceton-Lösung, welche die vom Jodmethylat getrennten basisch-jodwasserstoffsäuren Salze enthalten musste, isolirten wir, wie im Falle des Cinchotoxins (vergl. oben) zunächst die freien Basen, lösten dann dieselben, nachdem wir uns überzeugt hatten, dass sie jodfrei waren, in überschüssiger 1-proc. Essigsäure und liessen dann in diese Lösung eine zur Bildung der Nitrosoverbindung des Isonitrosochinotoxins ausreichende Menge Nitrit-Lösung fliessen. Die Nitrosoverbindung schied sich wie das Nitrosoisonitrosocinchotoxin erst im Verlaufe von 2–3 Tagen vollständig ab. Beim Umkrystallisiren ging sie leider verloren, sodass eine Schmelzpunkt Bestimmung nicht ausgeführt werden konnte.

¹⁾ Wegen der grosseren Schwerlöslichkeit des Isonitrosochinotoxins ist etwa die 10-fache Menge Chloroform hierbei anzuwenden.

Das Isonitroso-methylchinotoxin erhielten wir, als wir in das alkalische Filtrat der Nitrosoverbindung Kohlensäure einleiteten. Es fiel hierbei als ein hellgraues, amorphes Pulver aus. Aus Benzol umkrystallisirt, schmolz es, wie das früher dargestellte Präparat, bei 69—71°. Ebenso schmolz die benzolfreie Base wie früher gegen 156°.

Zur weiteren Identificirung wurde die Base dann noch in das Jodmethylat übergeführt, welches, wie das auf anderem Wege gewonnene Jodmethylat, wieder in 2 Formen erhalten wurde, die beide bei 163° unter Zersetzung und vorheriger Sinterung schmolzen. Es war also auch hier vollständige Uebereinstimmung vorhanden.

57. Otto Fischer:

Ueber Benzimidazole und deren Aufspaltung.

[Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 9. Januar 1905.)

I. Ueber Alkylierung der Benzimidazole.

(Bearbeitet von Hrn. O. Veiel)¹⁾.

Bei der Einwirkung von Jodalkylen auf Benzimidazole werden, einerlei ob man in verdünnter oder concentrirter Lösung arbeitet, bei Temperaturen von 60—100° immer Gemenge von Monoalkyl- und Dialkyl-Producten (neben Perjodiden) erhalten. Hierbei scheinen nach den bisherigen Erfahrungen die Dialkylproducte stets in weit überwiegender Menge zu entstehen; arbeitet man bei Temperaturen von 100—130°, so lassen sich Monoalkylderivate meist nur in minimalen Mengen nachweisen. Zwar lässt sich zuweilen das erhaltene Gemenge der Jodide durch Krystallisation aus Wasser oder verdünntem Alkohol trennen, jedoch ist dies immerhin mühsam. Da die Monoalkylderivate bisher nur wenig untersucht sind, so galt es zunächst, die Methoden zu ihrer Reindarstellung zu verbessern. So konnte man z. B. erwarten, dass träger wirkende Alkyle, wie Benzylchlorid, vorwiegend Monoalkylbenzimidazole bilden würden, aber dies ist keineswegs der Fall, da auch hierbei vorwiegend Dibenzylbenzimidazolsalz entsteht. Es ist daher zur Darstellung der monoalkylirten Producte unter Umständen rationeller, die Monoalkylorthodiamine als Ausgangspunkt zu nehmen, welche beim Behandeln mit Ameisensäure etc. leicht und glatt die entsprechenden Alkylbenzimidazole liefern.

¹⁾ Dissertation Erlangen (E. Th. Jacob) 1904.