

dem Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert werden und dann schöne, kaum gefärbte, dünne Prismen bilden.

Zur Analyse wurde die Substanz im Vakuum bei 80° getrocknet.

0.1214 g Sbst.: 0.1198 g CO<sub>2</sub>, 0.0407 g H<sub>2</sub>O. — 0.1305 g Sbst.: 0.1311 g CO<sub>2</sub>, 0.0474 g H<sub>2</sub>O. — 0.1024 g Sbst.: 26.2 ccm N (13°, 744.2 mm). — 0.1079 g Sbst.: 27.7 ccm N (12.5°, 738.6 mm).

Ber. C 27.48, H 3.81, N 32.05.

Gef. » 26.91, 27.40, » 3.75, 4.06, » 29.90, 29.83.

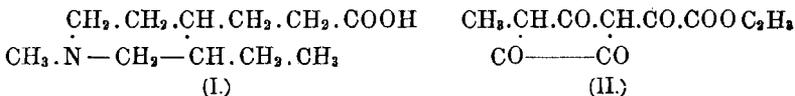
Beim Erhitzen im Capillarrohr färbt sich die Verbindung von etwa 180—185° ab stark braun und zersetzt sich, ohne zu schmelzen, etwas über 200° plötzlich unter Bildung dunkelgefärbter Produkte und Gasentwicklung.

Diese Beobachtung steht nicht im Einklang mit den Angaben von M. A. Whiteley<sup>1)</sup>; dagegen besteht in sämtlichen übrigen Punkten volle Übereinstimmung: Insbesondere zeigt sie die bereits von Tilden und Forster<sup>2)</sup> als charakteristisch hervorgehobene Reaktion mit Ferrosulfat und Alkali in intensivstem Maße.

### 156. Ernst Koenigs und Walter Ottmann: Über eine Teilsynthese des Homo-cincholoipons und einige Cyclopentantrion-Derivate.

(Eingegangen am 23. Februar 1921.)

Das Methyl-homocincholoipon, die  $\beta$ -[N-Methyl  $\beta'$ -äthyl- $\gamma'$ -piperidyl]-propionsäure (I), ist von W. Koenigs, Bernhart und Ibele<sup>3)</sup> durch



Spaltung des methylierten Cinchoticins aufgefunden worden, indem diese sein Oxim der Beckmannschen Umlagerung unterwarfen. Später haben Kaufmann, Rothlin und Brunnschweiler<sup>4)</sup> das Homo-cincholoipon durch Oxydation des Methylsulfomethylats von Benzoylcinchoticin gewonnen.

Das Homo-cincholoipon, sowie das entsprechende  $\beta$ -Vinylpiperidin-Derivat, das Homo-merochinen, sind die größten, bisher aufgefundenen Teilstücke, welche aus der Chinuclidin-Hälfte der Chinaalkaloide stammen.

<sup>1)</sup> loc. cit.      <sup>2)</sup> loc. cit.

<sup>3)</sup> W. Koenigs, C. Bernhart und J. Ibele, B. 40, 2873 [1907].

<sup>4)</sup> A. Kaufmann, E. Rothlin und P. Brunnschweiler, B. 49, 2302 [1916].

Wenn sie schon deshalb ein besonderes Interesse beanspruchen, so haben neuere Untersuchungen dies noch erhöht. Rabe und Kindler<sup>1)</sup> ist es gelungen, das Homo-cincholoipon mit der Cinchoninsäure zu verketteten und so zu dem Cinchoticin zu gelangen. Da die genannten Autoren<sup>2)</sup> bereits früher die Toxine in die entsprechenden Chinaalkaloide übergeführt hatten, so ist damit der Aufbau eines Vertreters der Chinaalkaloide aus seinen Teilstücken gelungen.

Bereits vor längerer Zeit haben wir das Homo-cincholoipon aus dem  $\beta$ -Kollidin, dem  $\gamma$ -Methyl  $\beta$ -äthyl-pyridin, aufgebaut. Das  $\beta$ -Kollidin mußten wir allerdings durch Destillation von Cinchonin mit Kali gewinnen, da eine Synthese dieses Stoffes bisher nicht geglückt ist. So war das Ausgangsmaterial sehr mühselig zu erhalten, und bei den mäßigen Ausbeuten der verschiedenen Umwandlungen hatten wir zu wenig Material in Händen, um mit Aussicht auf Erfolg an die Spaltung des Homo-cincholoipons in seine optischen Komponenten herantreten zu können. Da das Homo-cincholoipon 2 asymmetrische Kohlenstoffatome besitzt, müssen vier verschiedene optische Isomere existieren. Deshalb konnten wir auch nicht unser synthetisches Produkt mit dem natürlichen identifizieren. Wir hatten deshalb von einer Veröffentlichung unserer Resultate absehen wollen, bis uns eine Synthese des  $\beta$  Kollidins ermöglichen sollte, die Versuche in größerem Maßstabe zu wiederholen. Trotzdem uns dies bisher nicht geglückt ist, sehen wir uns zur Veröffentlichung dieser Teilresultate veranlaßt, nachdem einmal durch die Anwendung des Homo-cincholoipons zur Synthese des Cinchotins dieses ein besonderes Interesse erlangt hat, ferner Rabe und Kindler<sup>3)</sup> neuerdings nach derselben Methode wie wir das niedere Homologe des Homo-cincholoipons, die  $\beta$ -[ $\gamma'$ -Piperidyl] propionsäure dargestellt haben.

Wir haben bei unsern Versuchen zunächst das  $\beta$ -Kollidin<sup>4)</sup> mit Chloral kondensiert und so das Chloral-Kollidin erhalten; dieses läßt sich glatt zur  $\beta$ -[ $\beta'$ -Äthyl- $\gamma'$ -pyridyl]-acrylsäure verseifen und diese durch Reduktion nach Ladenburg in das Homo-cincholoipon überführen.

Gleichzeitig seien hier einige Substanzen angeführt, die wir bei einem erfolglosen Versuch, das  $\beta$ -Kollidin darzustellen, erhalten haben. Der eine von uns hat gemeinsam mit Hrn. W. Jaeschke<sup>5)</sup> eine Me-

1) P. Rabe und K. Kindler, B. 51, 1360 [1918].

2) P. Rabe und K. Kindler, B. 51, 466 [1918].

3) P. Rabe und K. Kindler, B. 52, 1845 [1919].

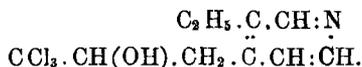
4) Ruzicka und Fornasir, Helv. chim. act. 2, 338 [1919]. Im letzten Heft dieser Zeitschrift S. 925 berichten P. Rabe und E. Jantzen über eine neue Synthese des  $\beta$  Kollidins.

5) Siehe die folgende Arbeit.

thode zur Synthese  $\gamma$ -alkylierter Pyridine ausgearbeitet, die, von Chelidamsäure ausgehend, über den  $\gamma$ -Chlor-dipicolinsäureester durch Kondensation mit Natrium-malonester das  $\gamma$ -Picolin zu erhalten gestattet. Wir versuchten nun, eine  $\beta$ -Äthyl-chelidamsäure aufzubauen, um auf analogem Wege zum  $\beta$ -Kollidin zu gelangen.

Es lag nahe, das Methyl-*n*-propyl-keton an Stelle von Aceton mit Oxalester zu kondensieren, um so eine  $\beta$ -Äthyl-chelidonsäure zu erhalten. Zwar haben Diels, Sielisch und Müller<sup>1)</sup> gefunden, daß bei der Kondensation von Methyl-äthyl-keton mit 2 Mol. Oxalester stets sofort Ringschluß in anderem Sinne erfolgt, indem sich nicht  $\beta$ -Methyl-chelidonester, sondern 3-Methyl-1.2.4-cyclopentantrion-5-oxalester (II.) bildet. Wir hofften, durch Änderung der Versuchsbedingungen oder Wahl anderer Kondensationsmittel die Reaktion anders leiten zu können, doch wir haben nur vollkommen analog den Resultaten der genannten Forscher den entsprechenden 3-Äthyl-1.2.4-cyclopentantrion-5-oxalester isolieren können. Daraus stellten wir noch die freie Säure und das 3-Äthyl-1.2.4-cyclopentantrion dar.

Chloral-Kollidin (2-Äthyl-3-[ $\beta$ -oxy- $\gamma,\gamma,\gamma$ -trichlor-*n*-propyl]-pyridin),



25 g  $\beta$ -Kollidin werden vorsichtig mit  $\frac{1}{2}$  g Chlorzink und 30 g Chloral versetzt. Dabei scheidet sich eine weiße, krystallinische Masse ab, die durch Erwärmen auf dem Wasserbade gelöst wird. Es ist wahrscheinlich ein Polymerisationsprodukt des Chlorals, wie es ähnlich V. Meyer und L. Dulk<sup>2)</sup> beim Behandeln von Chloral mit Trimethylamin erhalten haben. Das Reaktionsgemisch wird 5 Tage bei 35° stehen gelassen, wobei es sich in ein dunkelbraunes, sirupartiges, dickes Öl verwandelt. Neben dem gesuchten Chloral-Kollidin enthält dies noch Chloral und Kollidin, die durch energisches Durcharbeiten mit wenig Äther zum größten Teil entfernt werden. Der Rückstand wird mit 5-proz. Salzsäure ausgezogen, wobei reichlich braunschwarze harzige Verunreinigungen zurückbleiben. Das Filtrat wird durch Kochen mit Tierkohle entfärbt, und dann das Chloral-Kollidin durch Zusatz von Soda in Freiheit gesetzt. Durch wiederholtes Ausschütteln mit Äther wird es von der wäßrigen Lösung getrennt. Nach Abdunsten des Äthers hinterbleibt es als schwach ge-

<sup>1)</sup> O. Diels, J. Sielisch und E. Müller, B. 39, 1328 [1906].

<sup>2)</sup> V. Meyer und L. Dulk, A. 171, 76 [1874].

färbte Krystallmasse, die durch Aufstreichen auf Ton und Umkrystallisieren aus heißem Alkohol gereinigt wird. Die Ausbeute beträgt etwa 11 g; etwa 1 g läßt sich noch durch Eindunsten des ersten Ätherauszuges, der das Chloral und Kollidin enthält, gewinnen, so daß die Ausbeute 12 g oder 22 % der Theorie beträgt.

0.1530 g Sbst.: 0.2514 g CO<sub>2</sub>, 0.0628 g H<sub>2</sub>O. — 0.2740 g Sbst.: 12.1 ccm N (14°, 748 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NOCl<sub>3</sub>. Ber. C 44.70, H 4.51, N 5.22.

Gef. > 44.81, > 4.59, > 5.12.

Das Chloral-Kollidin ist unlöslich in Wasser, mäßig löslich in Äther, leicht löslich in Alkohol, Aceton, Eisessig, Essigester, Benzol und Chloroform, sowie in verdünnten Mineralsäuren. Aus Alkohol krystallisiert es in sechseckigen, farblosen Tafeln, die bei 137° (korr.) schmelzen.

Das salzsaure Chloral-Kollidin scheidet sich beim Eindunsten der salzsauren Lösung in schönen rhombischen Tafeln vom Schmp. 105° (korr.) ab. Nach dem Trocknen über Schwefelsäure gaben:

0.1357 g Sbst.: 0.2536 g AgCl.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NOCl<sub>3</sub>, HCl. Ber. Cl 46.51. Gef. Cl 46.23.

Das goldchlorwasserstoffsäure Chloral-Kollidin erhält man beim Versetzen einer konz. Lösung des salzsauren Chloral-Kollidins mit Goldchlorid in Form gelber Blättchen. Aus konz. Salzsäure läßt es sich umkrystallisieren und bildet dann lange Tafeln, die über Natronkalk getrocknet bei 173° (korr.) schmelzen.

0.1528 g Sbst.: 0.0493 g Au.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NOCl<sub>3</sub>, H AuCl<sub>4</sub>. Ber. Au 32.41. Gef. Au 32.27.

C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.C.CH:N

β[p'-Äthyl-γ'-pyridyl]-acrylsäure, COOH.CH:CH.C.CH:CH.

4 g Chloral-Kollidin werden in wenig absolutem Alkohol gelöst und mit einer alkoholischen Lösung von 5 g Kaliumhydroxyd versetzt; die zunächst farblose Lösung nimmt zunächst braune, dann grüne und schließlich rotbraune Färbung an. Nach 2-stündigem Erwärmen auf 60° ist die Verseifung beendet, was sich an der Menge des abgeschiedenen Chlorkaliums erkennen läßt. Es wird filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck bei möglichst niedriger Temperatur eingedampft. Der Rückstand, der aus dem Natriumsalz der gesuchten Säure besteht, wird mit wenig Wasser aufgenommen und mit 50-proz. Essigsäure in geringem Überschuß versetzt. Manchmal sofort, manchmal nach längerem Stehen bei 0° fällt die freie Säure als braunes krystallinisches Pulver aus, das abgesaugt und durch Waschen mit wenig Alkohol einigermaßen entfärbt wird. Aus heißem Alkohol um-

krystallisiert, scheidet sie sich in feinen farblosen Nadeln ab, die bei 247° (korr.) schmelzen. Die Ausbeute betrug 1.8 g oder etwa 50 % der Theorie.

Zur Analyse wurde 24 Stdn. über Schwefelsäure getrocknet.

0.1853 g Sbst.: 0.4594 g CO<sub>2</sub>, 0.1020 g H<sub>2</sub>O. — 0.2070 g Sbst.: 14.6 ccm N (18°, 756 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 67.76, H 6.26, N 7.91.

Gef. » 67.61, » 6.16, » 8.10.

Die β-[β'-Äthyl-γ'-pyridyl]-acrylsäure löst sich wenig in Chloroform, Äther und Wasser, leichter in Alkohol, sehr leicht in Eisessig und verd. Mineralsäuren. Sie entfärbt alkalische Permanganat-Lösung momentan, ebenso Bromwasser.

Das salzsaure Salz scheidet sich beim Eindunsten der chlorwasserstoffsäuren Lösung als strahlig angeordnete Nadelchen vom Schmp. 176° (korr.) ab.

Das Chloraurat der β-[β'-Äthyl-γ'-pyridyl]-acrylsäure fällt auf Versetzen der verdünnten salzsauren Lösung der Säuren in Form gelber, schmaler Prismen aus, die bei 202° (korr.) schmelzen.

0.2094 g Sbst.: 0.0798 g Au.

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N, HAuCl<sub>4</sub>. Ber. Au 38.14. Gef. Au 38.11.

Die α,β-Dibrom-β-[β'-äthyl-γ'-pyridyl]-propionsäure wird durch Zufügen von 1 g Brom zu einer Lösung von 1 g des Acrylsäure-Derivates in möglichst wenig Chloroform, dem etwas Eisessig zugefügt ist, erhalten. Die Farbe des Broms verschwindet momentan und auf Zusatz von Petroläther fällt das Brom-Additionsprodukt in gelben Flocken aus. Es ist sehr schwer löslich in Wasser, etwas leichter in Alkohol, Äther und Chloroform. Durch Umlösen aus viel heißem Aceton läßt es sich als weißes krystallinisches Pulver vom Schmp. 148° (korr.) erhalten.

0 1099 g Sbst.: 0.1226 g AgBr.

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>NBr<sub>2</sub>. Ber. Br 47.45. Gef. Br 47.47.



1 g der Pyridyl-acrylsäure wird in 250 ccm heißem Amylalkohol suspendiert und schnell 10 g Natrium zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird etwas weniger als die berechnete Menge Salzsäure zugefügt und der Amylalkohol durch Übertreiben mit Wasserdampf verjagt; hierbei gehen die durch Zersetzung während der Reaktion gebildeten Basen mit über. Nun wird mit Salzsäure stark angesäuert und wiederum mit Wasserdampf destilliert. Die zurückbleibende Lösung wird im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand mit

viel heißem Äthylalkohol ausgezogen, vom Kochsalz filtriert und der Alkohol wiederum im Vakuum verjagt. Es hinterbleibt eine ölige Masse, die mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure zur Zerstörung des etwa gebildeten Esters 15 Min. gekocht und endlich durch ganz wenig Tierkohle entfärbt wird. Beim Eindampfen des Filtrates von der Tierkohle erhält man das salzsaure Homo-cincholoipon, das aber wenig Neigung zum Krystallisieren zeigt. Zur Reinigung wird es nach Aufnehmen mit wenig Wasser fraktioniert mit Goldchlorid gefällt. Zunächst scheiden sich harzige Massen, dann das schön krystallisierte goldchlorwasserstoffsäure Salz ab. Es besteht aus gelben Blättchen, die bei 178° (korr.) schmelzen.

Nach dem Trocknen über Schwefelsäure gaben:

0.0853 g Sbst.: 0.0321 g Au.

$C_{10}H_{19}O_2N, HAuCl_4$ . Ber. Au 37.55. Gef. Au 37.63.

Zur Isolierung der freien Säure wird das Goldsalz in viel Wasser suspendiert und unter stetem Schütteln 3 Stdn. mit Schwefelwasserstoff behandelt; dann wird die Mischung 2 Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Das Filtrat vom Goldsulfid wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und aus der Lösung die Salzsäure mit Silbercarbonat genau gefällt. Beim Eindunsten der wäßrigen Lösung im Exsiccator krystallisiert das Homo-cincholoipon in strahlig angeordneten Nadelchen. Sie wurden durch Pressen zwischen Filtrierpapier von geringen Mengen Mutterlauge befreit und über Schwefelsäure getrocknet.

0.1065 g Sbst.: 0.2541 g  $CO_2$ , 0.0970 g  $H_2O$ . — 0.2209 g Sbst.: 14.6 ccm N (18°, 760 mm).

$C_{10}H_{19}NO_2$ . Ber. C 64.80, H 10.34, N 7.57.

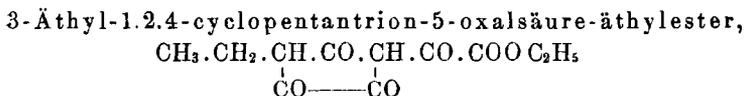
Gef. » 65.07, » 10.19, » 7.65.

Das Homo-cincholoipon ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Essigester, unlöslich in Äther. Beim Erhitzen im Röhrchen schmilzt es bei 225° (korr.). Die Ausbeute an Goldsalz betrug 1.4 g oder 40% der Theorie.

Der salzsaure Äthylester des Homo-cincholoipons konnte nicht krystallisiert erhalten werden; wird das Homo-cincholoipon 2 Stdn. mit 3-proz. alkoholischer Salzsäure gekocht, so hinterbleibt nach dem Abdampfen der Lösung ein zähes Öl. Aus seiner wäßrigen Lösung fällt mit Goldchlorid ein gelbes, krystallinisches Chloraurat vom Schmp. 123° (korr.)

0.1624 g Sbst.: 0.0575 g Au.

$C_{12}H_{23}O_2N, HAuCl_4$ . Ber. Au 35.65. Gef. Au 35.41.



20 g Methyl-*n*-propyl-keton werden mit 34 g Oxalester vermischt und dann eine Lösung von 5.4 g Natrium in 60 ccm Alkohol unter Eiskühlung zufließen lassen. Die Flüssigkeit färbt sich tief orange, ohne etwas abzuscheiden; es wird deshalb sofort nochmals die gleiche Menge Oxalester und Natriumäthylat-Lösung zugegeben und die Mischung 10 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Hierbei färbt sich die Flüssigkeit dunkelrotbraun; nun wird das Natrium durch Einleiten von überschüssiger, gasförmiger Salzsäure ausgefällt, wobei die Farbe in hellgelb umschlägt. Das Filtrat vom Kochsalz wird im Vakuum auf etwa 100 ccm eingeengt und diese Lösung durch Stehenlassen im Exsiccator zur Krystallisation gebracht. Nach einiger Zeit scheiden sich in reichlicher Menge schöne, derbe, gelb gefärbte Prismen ab, die durch Absaugen und Pressen zwischen Filtrierpapier von den Mutterlaugen befreit werden. Die Ausbeute an annähernd reinem Rohprodukt betrug 42 g oder 75% der Theorie.

Zur Analyse wurde aus wenig heißem Alkohol umkrystallisiert und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

0.1554 g Sbst.: 0.3129 g CO<sub>2</sub>, 0.0697 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 54.98, H 5.04.

Gef. » 54.92, » 5.02.

Der 3-Äthyl-1.2.4-cyclopentantrion-5-oxalester ist leicht löslich in Eisessig, Essigester und heißem Alkohol, weniger löslich in Äther und heißem Wasser. In Alkalien löst er sich mit dunkelroter Farbe. Sein Schmp. liegt bei 120—121° (korr.).

#### 3-Äthyl-1.2.4-cyclopentantrion-5-oxalsäure.

2 g Ester werden in wenig heißem Wasser suspendiert und nach Zugabe von 10 ccm 5-*n*. Salzsäure 10 Min. gekocht, wobei derselbe zunächst schmilzt, bald aber in Lösung geht. Beim Erkalten der Lösung krystallisiert die freie Säure in kleinen, meist sternförmig angeordneten, gelben Nadeln aus. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

Aus Wasser umkrystallisiert und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet, gaben:

0.1226 g Sbst.: 0.2287 g CO<sub>2</sub>, 0.0423 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 50.93, H 3.80.

Gef. » 50.88, » 3.86.

Die 3-Äthyl-1.2.4-cyclopentantrion-5-oxalsäure löst sich leicht in Alkalien, heißem Wasser, Alkohol und Essigester, weniger in Äther. Beim Erhitzen im Röhrchen schmilzt sie bei 185° (korr.).



3 g Äthyl-cyclopentantrion-oxalsäure werden mit 20 ccm konz. Salzsäure 1 Stde. am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Einengen auf dem Wasserbade krystallisiert das Äthyl-cyclopentantrion beim Erkalten aus. Es wird durch Umkrystallisieren aus heißem Wasser gereinigt und so in farblosen, feinen Nadeln erhalten, die lufttrocken bei 96° (korr.) schmolzen. Die Ausbeute betrug etwa 80 % der Theorie.

Es enthält 2 Mol. Krystallwasser, die es bereits im Vakuum über Schwefelsäure verliert.

0.2352 g Sbst. verloren 0.0485 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub> + 2 H<sub>2</sub>O. Ber. 20.46. Gef. 20.63.

Die so getrocknete Substanz gab:

0.1438 g Sbst.: 0.3170 g CO<sub>2</sub>, 0.0740 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 59.96, H 5.76.

Gef. » 60.12, » 5.76.

Das wasserfreie 3-Äthyl-1.2.4-cyclopentantrion erweicht beim Erhitzen gegen 68° und schmilzt unter Aufschäumen bei 173° (korr.); es ist recht hygroskopisch. Es löst sich sehr leicht in wäßrigen Alkalien, leicht in Alkohol und heißem Wasser, schwer in Äther.

### 3-Äthyl-1.2.4-cyclopentantrion-monoxim.

Eine Lösung von 1 g Äthyl-cyclopentantrion in 10 ccm Wasser wird mit einer wäßrigen Lösung von 0.4 g salzsaurem Hydroxylamin und dann allmählich mit 7 ccm *n*-Natronlauge (1 Mol.) versetzt. Beim Erkalten scheidet sich das etwas gelbgefärbte Oxim in guter Ausbeute ab. Durch Umkrystallisieren aus heißem Wasser wird es farblos erhalten.

0.1661 g Sbst.: 0.3308 g CO<sub>2</sub>, 0.0874 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 54.16, H 5.85.

Gef. » 54.32, » 5.89.

Das Oxim krystallisiert in feinen Nadeln vom Schmp. 140° (korr.); es löst sich leicht in heißem Wasser und Alkohol, weniger in Äther.