

Zur Kenntniss einiger Hydroproducte der Cinchoninsäure.

Von Dr. H. Weidel und K. Hazura.

(Aus dem Universitäts-Laboratorium des Prof. v. Barth.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 4. December. 1884.)

Gelegentlich der Untersuchung „Über die Derivate der Tetrahydrocinchoninsäure“, welche der Eine¹ von uns vor einiger Zeit veröffentlicht hat, wurde die Beobachtung gemacht, dass die, durch die Einwirkung von Jodmethyl auf die Tetrahydrocinchoninsäure entstehende Methyltetrahydrocinchoninsäure ($C_{10}H_{10}N(CH_3)O_2$) in eine ölige Substanz verwandelt wird, wenn sie längere Zeit auf 100° C. erhitzt wird.

Wir haben dieses Product einer näheren Untersuchung unterzogen und wollen die gesammelten Erfahrungen im Nachstehenden mittheilen.

Eine vollständige Umsetzung der Methyltetrahydrocinchoninsäure kann durch Erhitzen auf die angegebene Temperatur nicht erzielt werden. Man erhält aber das Zersetzungsproduct sehr leicht und quantitativ aus der Säure, wenn diese in einer Retorte über ihren Schmelzpunkt erhitzt wird. Hierbei tritt, sobald die Substanz geschmolzen ist und die Temperatur auf circa 190° C. gestiegen ist, ein lebhaftes Aufschäumen ein, es entweichen grosse Mengen von Wasserdämpfen, und schliesslich destillirt beim weiteren Erhitzen ein hellgelb gefärbtes schweres Öl, welches in der Wärme einen stechenden penetranten Geruch besitzt.

Das Trocknen wird durch lange fortgesetztes Einleiten von Wasserstoff in das auf 100° C. erhitzte Öl bewerkstelligt, weil

¹ Monatshefte für Chemie 1882, 61.

Chlorcalcium oder Ätzkali eine theilweise Zersetzung der Substanz verursachen würden. Zur vollständigen Reinigung wird das Öl ein- oder zweimal rectificirt und schliesslich in einer Wasserstoffatmosphäre umdestillirt.

Das Öl siedet bei dem Barometerstand von 744·3 Mm. bei 297—299° C. (uncorrig). Es ist anfänglich nahezu farblos, wird aber schon nach kurzer Zeit gelb und beim längeren Stehen dunkel. An feuchter Luft in einer flachen Schale stehen gelassen, färbt es sich allmählig blau. Die Verbindung ist im Wasser nahezu unlöslich. Äther und Alkohol, sowie verdünnte Säuren lösen sie leicht auf. Salpetersäure färbt die Substanz intensiv blutroth.

Die Analysen gaben folgende Werthe:

- I. 0·2887 Grm. Substanz gaben 0·7626 Grm. Kohlensäure und 0·1764 Grm. Wasser.
 II. 0·2416 Grm. Substanz gaben 0·6414 Grm. Kohlensäure und 0·1445 Grm. Wasser.

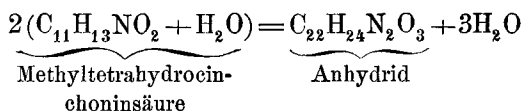
In 100 Theilen:

	I.	II.
C . . .	72·04	72·40
H . . .	6·78	6·64

Aus diesen Zahlen berechnet sich die Formel $C_{22}H_{24}N_2O_3$, welche verlangt:

	Gefunden	Berechnet
C	72·22	72·52
H	6·71	6·59

Nach dieser Formel wäre die Substanz als ein Anhydrid, aufzufassen, welches nach der Gleichung

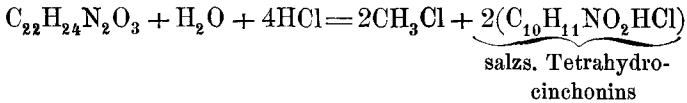


aus der Methyltetrahydrocinchoninsäure entstanden wäre. Die Richtigkeit der angegebenen Formel konnten wir, weil beim

Erhitzen des Anhydrids über den Siedepunkt theilweise Zersetzung desselben eintritt, zwar nicht durch die Bestimmung der Dampfdichte controlliren, doch erfährt sie eine Bestätigung durch die

Einwirkung von Salzsäure.

Beim Erhitzen des Öls mit concentrirter Salzsäure auf 150° C. wird aus demselben unter Abspaltung von Chlormethyl die salzsaure Tetrahydrocinchoninsäure gebildet. Der Vorgang verläuft quantitativ, im Sinne der Gleichung:



Die Zersetzung des Anhydrids erfolgt schon bei anhaltendem Kochen mit concentrirter Salzsäure, doch scheint in diesem Falle ausser Tetrahydrocinchoninsäure auch noch Methyltetrahydrocinchoninsäure zu entstehen.

Die Identität des Zersetzungsproductes mit salzsaurer Tetrahydrocinchoninsäure wurde durch die Analyse und durch den krystallographischen Vergleich festgestellt.

I. 0·2878 Grm. Substanz gaben 0·5908 Grm. Kohlensäure und 0·1462 Grm. Wasser.

II. 0·2123 Grm. Substanz gaben 0·1434 Grm. Chlorsilber.
In 100 Theilen:

	I.	II.	$\underbrace{C_{10}H_{11}NO_2 + HCl}$
C ...	55·98	—	56·20
H ...	5·64	—	5·62
Cl ...	—	16·70	16·62

Herr Dr. Březina, welcher die Güte hatte, die krystallographische Untersuchung des Productes vorzunehmen, theilt uns hierüber folgendes mit:

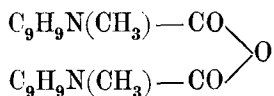
Formen sind dieselben, wie bei der salzsauren Tetrahydrocinchoninsäure, ebenso der Habitus.

Winkel:

	Neue Verbindung	Salzsaure Tetrahydrocinchonins.	
	Messung	Messung	Rechnung
<i>c, d</i>	45°53'	44° 9'	43°12'
<i>c, p</i>	71°22'	70°13'	70°16'
<i>c, q</i>	71°56'	71° 6'	71°13'

Die Verschiedenheit beider Verbindungen ist von der Art, wie sie durch Verunreinigungen bei einer Substanz hervorgerufen werden.

Der Zerfall der öligen Verbindung bei der Einwirkung von Salzsäure, sowie die gefundene Zusammensetzung charakterisieren dieselbe als ein nach der Formel



zusammengesetztes Anhydrid. Dieses erleidet eine bemerkenswerthe Umwandlung, wenn es mit Ätzkali erwärmt wird. Hiedurch wird eine neue Säure gebildet, welche wir als

Homohydrocinchoninsäure

bezeichnen wollen.

Diese Säure kann sehr leicht gewonnen werden, wenn man dem Anhydrid ungefähr die doppelte Menge Ätzkali zusetzt und in einem Kolben allmählich auf 150° C. erhitzt. Dabei findet eine lebhaftere Reaction statt. Das Öl wird immer dickflüssiger und erstarrt endlich während des Erwärmens zu einer breiigen, licht-röthlich gefärbten krystallinischen Masse. Es ist nöthig, durch einige Zeit noch das Erhitzen bis auf 180° C. fortzusetzen, um die Umwandlung zu vervollständigen.

Das Reactionsproduct ist nach dem Erkalten leicht und vollständig in Wasser löslich und es kann die neue Säure aus dieser Lösung durch langsames Zugießen von verdünnter Schwefelsäure bis zur schwachsauren Reaction fast vollständig in Form licht-röthlichgraugefärbter Krystallblättchen abgeschieden werden. Da die Homohydrocinchoninsäure in Wasser kaum löslich ist, so

verbleibt nur ein kleiner Rest in dem Filtrate von der Rohauscheidung, welcher durch Ausschütteln mit Äther gewonnen werden kann.

Eine vollständige Reinigung der Säure haben wir erzielen können durch Auflösen der gut getrockneten Ausscheidung in Äther und Behandlung dieser Lösung mit Blutkohle. Nach dem Verjagen des Äthers hinterbleibt eine kaum röthlich gefärbte Masse, welche nach dem Umkrystallisiren aus Ligroïn die Substanz in vollkommen weissen Krystallen liefert, die einen constanten Schmelzpunkt besitzen.

Die Homohydrocinchoninsäure stellt ein Aggregat von weissen, perlmutterglänzenden Krystallschuppen dar, welche dem monoklinen System angehören dürften. Die Säure ist weder in kaltem, noch in warmem Wasser löslich. Alkohol, Äther, Benzol nehmen sie leicht auf. Ligroïn löst sie nur in der Kochhitze; beim Abkühlen scheidet sich der grösste Theil wieder aus. Sowohl Basen als verdünnte Säuren lösen die Substanz. Beim Liegen an der Luft, namentlich im feuchten Zustande färbt sich die Homohydrocinchoninsäure lichtblauroth und zersetzt sich nach einiger Zeit vollständig. Salpetersäure färbt sie blutroth. Der Schmelzpunkt wurde zu 125° C. (uncorrig.) gefunden. Über diese Temperatur erhitzt findet Zersetzung statt. Die Säure krystallisirt ohne Wasser. Die Analyse der im Vacuum getrockneten Substanz ergab:

- I. 0·3045 Grm. Substanz gaben 0·7713 Grm. Kohlensäure und 0·1877 Grm. Wasser.
- II. 0·2892 Grm. Substanz gaben 0·7338 Grm. Kohlensäure und 0·1785 Grm. Wasser.
- III. 0·2552 Grm. Substanz gaben 16·6 CC Stickstoff bei 759·3 Mm. und 20·1° C.

In 100 Theilen:

	I.	II.	III.
C. . . .	69·08	69·20	—
H. . . .	6·84	6·85	—
N. . . .	—	—	7·43

Aus diesen Zahlen ergibt sich die Formel $C_{11}H_{13}NO_2$, welche verlangt:

	Gefunden im Mittel
C....69·11	69·14
H.... 6·80	6·85
N.... 7·33	7·43

Die Homohydrocinchoninsäure ist eine äusserst schwache Säure. Ihre Salze sind durchwegs sehr zersetzlich.

Das Kalisalz scheidet sich wie Seife bei Zugabe von concentrirter Kalilauge zur Lösung desselben ab. Es ist nicht zu reinigen, da beim Umkrystallisiren Zersetzung eintritt.

Wir haben versucht ein Kalksalz zu gewinnen und haben zu diesem Behufe die verdünnte ammoniakalische Lösung mit Chlorcalcium versetzt und unter der Luftpumpe eingedunstet. Dabei wurde die Flüssigkeit bräunlich, endlich ganz dunkel, und es fand eine Abscheidung von amorphen Häuten statt. Als diese Lösung an die Luft gebracht wurde, färbten sich zunächst die Ränder intensiv blau; späterhin war die ganze Masse in einen tief indigoblauen Farbstoff verwandelt, welchen wir, weil die Reinigung einige Schwierigkeit verursachte und die Materialmenge eine beschränkte war, nicht näher untersuchen konnten.

Die Homohydrocinchoninsäure verbindet sich aber auch mit Säuren und liefert, mit Jodmethyl behandelt, ein gut krystallisirtes Additionsproduct. Mit Hilfe dieser Verbindungen haben wir die Richtigkeit der gegebenen Formel verifizirt.

Salzsäureverbindung der Homohydrocinchoninsäure.

Diese prächtig krystallisirte Verbindung kann erhalten werden, wenn die Säure in mässig concentrirter Salzsäure gelöst wird, und die Lösung unter der Luftpumpe über Ätzkalk allmählig abdunstet. Auf diese Art erhält man die Verbindung in grossen, farblosen, glasglänzenden Krystallen, welche ein Molekül Krystallwasser enthalten. Die Verbindung ist leicht löslich in Wasser. Beim Erhitzen auf $100^{\circ}C$. wird sie theilweise zersetzt. Herr Dr. Březina hatte die Freundlichkeit, diese Substanz einer krystallographischen Untersuchung zu unterziehen.

Er theilt darüber Folgendes mit:

Krystallsystem prismatisch. $a : b : c = 0.9314 : 1 : 2.070$

Formen: $c(001)$, $d(012)$, $p(111)$.

Spaltbarkeit: $c(001)$, vollkommen.

Winkel:

F l ä c h e n		Rechnung	Messung
c, d	(001).(012)	45°59'	46° 5'
c, p	(001).(111)	71°47'	71°47'
p, p'	(111).(111)	88° 4'	88° 4'

Optische Orientirung (abc).

Um die positive Bisectrix $\rho < \nu$.

Die Analysen der lufttrockenen Substanz ergaben folgende Werthe:

- I. 0.3271 Grm. Substanz gaben 0.6392 Grm. Kohlensäure und 0.1985 Grm. Wasser.
- II. 0.3064 Grm. Substanz gaben 0.1810 Grm. Chlorsilber.

In 100 Theilen:

I.	II.	$C_{10}H_{10}(CH_3)NO_2 + HCl + H_2O$
C 53.29	—	53.76
H 6.74	—	6.51
Cl —	14.61	14.46

Jodmethylverbindung.

Dieses Additionsproduct wird gewonnen, wenn die mit Methylalkohol durchfeuchtete Homohydrocinchoninsäure mit Jodmethyl im geschlossenen Rohre auf 100°C. erhitzt wird. Der Röhreninhalt hinterlässt nach dem Verdunsten des Alkohols und des überschüssigen Jodids eine lichtgrauweiss gefärbte Masse, welche in kaltem Wasser sehr leicht löslich ist. Nach dem Umkrystallisiren und dem Entfärben mit Thierkohle in der Kälte, bilden sich beim langsamen Verdunsten des Wassers grosse, wasserhelle, schwach gelblich gefärbte, stark glänzende Krystalle, deren krystallographische Bestimmung wir ebenfalls der Freund-

lichkeit des Herrn Dr. Březina verdanken. Die Resultate seiner Untersuchung sind:

Krystallsystem: monoklin. $a : b : c = 1 \cdot 3151 : 1 : 1 \cdot 1460$.
 $\gamma = 91^\circ 2'$.

Formen: $a(100)$, $d(\bar{1}01)$, $c(001)$, $f(\bar{3}07)$, $e(\bar{1}01)$, $m(110)$.

Spaltbarkeit: nicht wahrgenommen.

Winkel:

Fl ä c h e n		Rechnung	Messung
a, d	$(100) \cdot (101)$	$48^\circ 21'$	$48^\circ 27'$
a, c	$(100) \cdot (001)$	$88^\circ 58'$	$88^\circ 54'$
c, f	$(001) \cdot (\bar{3}07)$	$20^\circ 36'$	$20^\circ 8'$
e, \bar{a}	$(\bar{1}01) \cdot (\bar{1}00)$	$49^\circ 32'$	$49^\circ 33'$
a, m	$(100) \cdot (110)$	$52^\circ 45'$	$52^\circ 48'$
c, m	$(001) \cdot (110)$	$89^\circ 22'$	$89^\circ 14'$

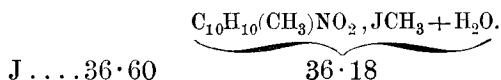
Optische Orientirung $(100) \text{ b}_\zeta = 88^\circ 58' + ((40^\circ 0'))_{\text{Na}}$

Eine optische Axe auf $c(001)$ unter $((19^\circ 45'))_{\text{Na}}$ nach vorne; $\rho < v$.

Eine Jodbestimmung, in der, unter der Luftpumpe getrockneten Substanz ergab:

0·2885 Grm. Substanz gaben 0·1954 Grm. Jodsilber.

In 100 Theilen:



Dem Jodmethyladditionsproduct lässt sich das Jod durch Silberoxyd entziehen und es liefert so eine Methylhomohydrocinchoninsäure. Zur Darstellung dieser, wird das Additionsproduct in Wasser gelöst und mit Silberoxyd in der Kälte so lange versetzt, bis im Filtrat kein Jod nachzuweisen ist. Die so erhaltene farblose Lösung wird durch Eindampfen in einer Wasserstoffatmosphäre concentrirt, und liefert endlich bei längerem Stehen kleine, farblose, glänzende, anscheinend prismatische Krystalle,

welche ausserordentlich leicht löslich sind und sich in der Wärme zersetzen. Die Verbindung enthält Krystallwasser.

Die Analyse der unter der Luftpumpe getrockneten Substanz ergab:

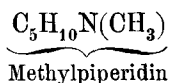
0·3225 Grm. Substanz gaben 0·7644 Grm. Kohlensäure
und 0·2235 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

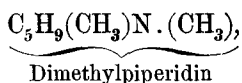
		$\text{C}_{10}\text{H}_9(\text{CH}_3)\text{N} \cdot (\text{CH}_3)\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$
C	64·64	64·57
H	7·70	7·62

Vor einigen Jahren hat A. W. Hofmann¹ die bedeutsame Entdeckung gemacht, dass aus dem Piperidin ein Kohlenwasserstoff entsteht, wenn das Trimethylpiperylammoniumhydroxyd der trockenen Destillation unterworfen wird. Letztere Substanz ist das Product der erschöpfenden Methylierung des Piperidins. Die Zwischenproducte, welche Hofmann durch die successive Einwirkung von Jodmethyl (und entsprechende Entjodung) erhalten hat, lassen sich, wie folgt, ausdrücken.

Aus der Verbindung:



wird durch die weitere Methylierung die Verbindung



aus welcher endlich die Verbindung

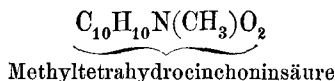


hervorgeht.

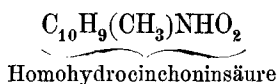
¹ Berl. Ber. XIV. pag. 659. 72.

Der Verlauf der Methylierung der Tetrahydrocinchoninsäure scheint eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Verlaufe der Methylierung des Piperidins zu besitzen.

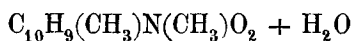
Aus der Tetrahydrocinchoninsäure entsteht die Verbindung



welche leicht in die Verbindung



übergeführt werden kann, welche endlich die Verbindung



liefert.

Es muss daher auch in diesem Falle ein Eintritt, beziehungsweise eine Wanderung der Methylgruppe vom Stickstoff in den hydrirten Pyridinkern der Tetrahydrocinchoninsäure erfolgen. Bei einer Oxydation wäre in diesem Falle aus der Homohydrocinchoninsäure die Bildung einer Chinolindicarbonsäure zu erwarten.

Schon bei einer früheren Gelegenheit hat der Eine¹ von uns hervorgehoben, dass keines der gebräuchlichen Oxydationsmittel die Tetrahydrocinchoninsäure in Cinchoninsäure rückverwandelt. Leider hat auch die Anwendung der verschiedensten Oxydationsmittel auf die Homohydrocinchoninsäure nicht den erhofften Erfolg gehabt. Trotzdem aber haben wir die Wanderung der Methylgruppe, wie wir glauben, sichergestellt durch das Resultat der

Einwirkung von Schwefelsäure

auf Homohydrocinchoninsäure.

Wird eine Lösung von einem Theil dieser Säure in 6—10 Theilen concentrirter Schwefelsäure auf 170°C. erhitzt, so findet eine energische Einwirkung statt. Die Flüssigkeit geräth in's

¹ Monatshefte f. Chemie, 1882.

Schäumen und es entweichen grosse Mengen von schwefeliger Säure. Um die Reaction zu vollenden, wird noch ungefähr zwei Stunden auf 190° C. erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das lichtgelb braun gefärbte Product in einer grösseren Menge Wasser gelöst. Die Schwefelsäure wird mit Bleicarbonat neutralisirt. Die Flüssigkeit wird durch Schwefelwasserstoff entbleit, und das Filtrat vom Schwefelblei, welches lichtweingelb gefärbt ist, bis zur Syrupconsistenz eingedampft. Während des Abdampfens färbt sich die Lösung röthlich. Nach einiger Zeit bilden sich Krystalle, welche, sobald keine Vermehrung derselben eintritt, durch Absaugen von der dicklichen Mutterlauge getrennt werden. Diese Rohausscheidung wird durch Entfärben mit Kohle und durch öfteres Umkrystallisiren gereinigt.

Man erhält so die Substanz in Form von dünnen, schwach gelblich gefärbten, biegsamen, fettglänzenden Krystallblättchen, die beim Erhitzen sich, ohne erst zu schmelzen total zersetzen. Die Verbindung ist in kaltem Wasser kaum, leicht aber in heissem löslich. Sie hat schwach saure Eigenschaften, ist schwefelhaltig und liefert bei der Analyse Zahlen, welche zur Formel $C_{10}H_8(SHO_3)N$ führten.

Diese Sulfosäure enthält Krystallwasser, welches theilweise beim Stehen über Schwefelsäure, vollständig und leicht aber beim Erhitzen auf 100° C. abgegeben wird.

Die Analyse liefert folgende Daten:

I. 0.3364 Grm. Substanz gaben 0.6659 Grm. Kohlensäure und 0.1225 Grm. Wasser.

II. 0.4173 Grm. Substanz gaben 0.4273 Grm. schwefelsauren Baryt.

III. 0.4735 Grm. Substanz gaben 26.3 CC Stickstoff bei 760.5 Mm. und 20.5° C.

In 100 Theilen.

	I.	II.	III.	$C_{10}H_8(SHO_3)N$
C	53.98	—	—	53.81
H	4.04	—	—	4.03
S	—	14.06	—	14.34
N	—	—	6.34	6.27

Die Krystallwasserbestimmung ergab:

0 9603 Grm. Substanz verloren bei 100° C., 0·0665 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

		$C_{10}H_8(SHO_3)N + H_2O$
H_2O	6·93	7·46

Nach der gegebenen Zusammensetzung wäre die Substanz, welche durch die Einwirkung von Schwefelsäure auf Homohydrocinchoninsäure hervorgeht, deren Bildung unter Kohlensäureabspaltung, Oxydation und gleichzeitiger Sulfurirung erfolgt als eine Lepidinsulfosäure zu betrachten.

Diese Sulfosäure ist eine äusserst schwache Säure, deren Salze ungemein zersetzlich sind. In wässriger Lösung färben sich dieselben röthlich, sind schwierig zu reinigen, aus welchem Grunde wir auf eine Untersuchung derselben verzichten mussten.

Erhitzt man die Sulfosäure mit der 4—5fachen Menge Ätzkali in einer Silberschale, um die Sulfogruppe gegen die Hydroxylgruppe auszutauschen, so entwickelt sich ein angenehm, nach Geranium riechender Dampf. Hört die Bildung dieses Dampfes auf, so ist auch alles verflüchtigt, und man findet in der weiss gefärbten Kalischmelze keine organischen Zersetzungsproducte.

Wir haben den letzten Rest der Sulfosäure in einer silbernen Retorte mit Kali erhitzt und konnten durch Condensation des Dampfes ein Öl erhalten, welches hell gefärbt war, und ebenfalls den lieblichen Geruch nach Geranium besass. Das Öl hat basische Eigenschaften, löst sich in Salzsäure und ist stickstoffhaltig. Die Menge, die uns zur Verfügung stand, gestattete nicht, eine Reinigung durchzuführen, so dass eine genaue Analyse ausgeführt hätte werden können. Die Resultate, welche wir bei der Verbrennung erhielten, weisen auf die Formel $C_{10}H_9NO$ hin.

Die Bildung einer Lepidinsulfosäure aus der Homohydrocinchoninsäure beweist unter allen Umständen, dass eine Methylgruppe in dieser Säure in den hydrirten Pyridinkern eingetreten ist. Conform der Hofmann'schen Reaction dürfte auch durch weitere Methylierung der Homohydrocinchoninsäure ein Product zu erhalten sein, welches, sowie das Trimethylpiperylammoniumhydroxyd unter Abspaltung von Trimethylamin das Pyperilen liefert, unter Abspaltung von Trimethylamin eine stickstofffreie aromatische Säure geben wird.

Über die Versuche, welche wir in dieser Richtung anstellen werden, werden wir seinerzeit berichten.
