

# Über die Cincholoiponsäure

von

**Zd. H. Skraup,**

c. M. k. Akad.

Aus dem chemischen Institute der k. k. Universität in Graz.

(Vorgelegt in der Sitzung am 9. Juli 1896.)

Die vor acht Jahren beschriebene Cincholoiponsäure  $C_8H_{13}NO_4$  entsteht, wie spätere Untersuchungen gezeigt haben, nicht nur aus dem Cinchonin, sondern auch aus den bekannteren Chinabasen und deren Umwandlungsproducten, dem Chinicin und Cinchonin, und ist desshalb die Feststellung ihrer Constitution für viele wichtige Alkaloide von Einfluss.

Eine genauere Untersuchung, als sie mir bisher möglich war, verdanke ich vor Allem dem freundlichen Entgegenkommen des Herrn Director Prof. Dr. A. Laubenheimer, der in dem Laboratorium der Höchster Farbwerke 7 kg Cinchonin nach dem von mir beschriebenen Verfahren oxydiren liess. Aus dem mir zugeschickten Oxydationsproduct konnte ich dann über  $\frac{1}{2}$  kg der kostbaren Cincholoiponsäure darstellen. Auch Herrn Director Dr. Glaser in Ludwigshafen verdanke ich solches Ausgangsmaterial, aus welchem allerdings merkwürdigerweise zwar beträchtliche Mengen der Fractionen, die Cincholoipon liefern, aber fast keine Cincholoiponsäure, zu gewinnen waren. Ich statue beiden Herren für ihr lebenswürdiges Entgegenkommen auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ab.

Die Isolirung der Cincholoiponsäure lässt sich, wie ich gefunden habe, etwas vereinfachen. Ist bei der Oxydation des Cinchonins zuvor mit Kaliumpermanganat oxydirt worden, um es in Cinchotenin überzuführen und dann erst mit Chromsäure,

so ist es nach Entfernung der Cinchoninsäure und Überführung der syrupösen Säuren in das Barytsalz hinreichend, wenn dieses aus der wässerigen Lösung heiss mit Alkohol ausgefällt und die pflasterähnliche Fällung zwei- bis dreimal mit 50-procentigem Alkohol heiss durchgeknetet wird. Das so gereinigte rohe Barytsalz mit Schwefelsäure zerlegt und mit Salzsäure angesäuert, liefert concentrirt dann ohneweiters die Salzsäureverbindung der Cincholoiponsäure.

Man erspart hiedurch die früher vorgenommene Umwandlung ins Bleisalz.

Bei der Reinigung der Salzsäureverbindung wurde ferner das Waschen der Krystallisationen statt mit Alkohol mit concentrirter Salzsäure vorgenommen. Diese löst allerdings etwas mehr auf, man vermeidet dabei aber die bei Anwendung von Waschalkohol unvermeidliche theilweise Esterification der Säure, durch welche die Krystallisation der Mutterlaugen beeinträchtigt wird und erspart so das oft wiederholte Eindampfen der Laugen mit Salzsäure, das nothwendig ist, um die Ester zu zerstören.

Von einer in den Mutterlaugen der salzsauren Cincholoiponsäure vorhandenen neuen Säure wird später die Rede sein.

Die früheren Untersuchungen haben ergeben, dass die Cincholoiponsäure in Metallsalzen nur einbasisch auftritt, in Form ihrer Nitrosoverbindung und des Acetylderivates aber zweibasisch, ebenso zweibasisch bei der Esterification reagirt, welche Thatsachen für zwei Carboxyle sprechen. Die Bildung des Nitrosoderivates und die Acetylierung sprechen für die Imidogruppe, die grosse Beständigkeit den mannigfachsten Eingriffen gegenüber für die Ringbildung und da überdies bei der Zinkstaubdestillation Pyridin entstand, war für sie die Constitution einer Methylpiperidindicarbonsäure sehr wahrscheinlich. Es war aber der directe Beweis nicht erbracht, dass die Stammsubstanz das Piperidin sei, und betreffend der Stellung der Seitenketten war damals nur festzustellen, dass ein Carboxyl die  $\beta$ -Stellung haben müsse, da es aus dem Äthyl entsteht, für welches im Cincholoipon die  $\beta$ -Stellung bewiesen ist. Seinerzeit habe ich zwar neben Pyridin bei der Zinkstaubdestillation auch eine kleine Menge einer höher siedenden Base

erhalten, die oxydirt Nicotinsäure gab, woraus auf die  $\beta$ - oder  $\beta'$ -Stellung des Methyls zu schliessen war.

Königs<sup>1</sup> hat aber aus dem Merochinen durch Erhitzen mit Sublimat und Salzsäure auf 250—260° eine Base  $C_8H_{11}N$  erhalten, die oxydirt neben Cinchomeronsäure die Homonicotinsäure gegeben hat, die Oechsner de Coninck<sup>2</sup> und Hoogewerft und van Dorp,<sup>3</sup> letztere aus dem  $\gamma$ -Methylchinolin dargestellt haben. Die Base von Königs ist in Folge dessen das  $\beta$ -Äthyl- $\gamma$ -Methylpyridin und darnach muss die Methylgruppe im Merochinen und in der Cincholoiponsäure, die ja auch aus dem Merochinen entsteht, in der  $\gamma$ -Stellung sein.

Meinen früheren Versuchen ist entgegenzustellen, dass sie mit nichtkrystallirtem Material ausgeführt wurden, deshalb dem verwendeten Bleisalz der Cincholoiponsäure noch Cincholoipon anhaften konnte, was die Bildung der erwähnten kleinen Mengen Nicotinsäure erklären würde.

Aber auch die schöne Untersuchung von Königs ist in einer Richtung nicht ganz einwandfrei. Das Merochinen enthält keine Äthyl-, sondern wie ich auseinandergesetzt habe,<sup>4</sup> eine Vinylgruppe. Die Verwandlung in ein Methyläthylpyridin ist demnach kein ganz einfacher Oxydationsprocess und darum eine Wanderung des Methyls nicht ganz ausgeschlossen.

Da nun in der Cincholoiponsäure das Vinyl nicht mehr vorhanden ist, fällt bei ihr jene Veranlassung zur Umlagerung weg und deshalb ist ihre Verwandlung in Pyridinderivate massgebender.

Diese ist in verschiedenster Weise versucht worden. Beim Erhitzen mit Quecksilberchlorid explodirten regelmässig die Einschlussröhren, nach anhaltendem Kochen mit Silberoxyd war nur unveränderte Substanz nachzuweisen, endlich führte das Erhitzen mit concentrirter Schwefelsäure zum Ziel, durch welches Königs vor längerer Zeit das Piperidin in Pyridin übergeführt hat.

---

<sup>1</sup> Berl. Ber. 27, 1503.

<sup>2</sup> Ann. chim. phys. 5, 27, 496.

<sup>3</sup> Recq. trav. chim. 2, 21.

<sup>4</sup> Monatshefte für Chemie, 1895.

### Einwirkung erhitzter Schwefelsäure.

Wird die Salzsäureverbindung der Cincholoiponsäure, gelöst in der zehnfachen Menge concentrirter Schwefelsäure auf 260—270° erhitzt, so entweicht zunächst Salzsäure und dann in regelmässigem Strome Schwefeldioxyd und die Lösung wird schwach bräunlich. Es entstehen flüchtige Basen, deren Menge nach zweistündigem Erhitzen nicht mehr zunimmt. Sie beträgt dann 33% des Gesamtstickstoffs.

Beim Verdünnen mit Wasser schieden sich keine, nach Zusatz von Ätzkali nur wenig humöse Flocken ab; es wurde mit Ätzkali übersättigt, mit Wasserdampf destillirt, das Destillat nach dem Ansäuern mit Salzsäure eingedampft und mit Alkohol extrahirt, wobei Salmiak zurückblieb, dessen Menge etwa 10% des basischen flüchtigen Stickstoffs, also etwa 3% des Gesamtstickstoffs der Cincholoiponsäure entsprach.

Der Rückstand der alkoholischen Lösung wurde fractionell mit Platinchlorid gefällt. Anfangs schied sich bloss Platinsalmiak, dann ein Gemisch dieses mit mikroskopischen sechseitigen Tafeln ab, in den späteren Fällungen nur diese aus, die letzte Mutterlauge freiwillig verdunstet gab grosse vier-eckige Prismen.

Die Hauptfraction wurde analysirt, sie war krystallwasserfrei. —

0.2434 g gaben 0.2159 g CO<sub>2</sub>, 0.0605 g H<sub>2</sub>O und 0.0809 g Pt.

In 100 Theilen:

	Berechnet für (C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N) <sub>2</sub> H <sub>2</sub> PtCl <sub>6</sub>	Gefunden
C .....	24.16	24.18
H .....	2.64	2.76
Pt .....	32.72	33.24

Es hatte sich somit ein Methylpyridin gebildet.

Da der Schmelzpunkt des Platinsalzes bei 237—239° liegt (die nach der Hauptfraction ausfallende Partie schmolz sogar bei 244°), nach Ladenburg der des  $\gamma$ -Pikolins bei 231° liegt und jene des  $\alpha$ - und  $\beta$ -Pikolins viel niedriger schmelzen, liegt die  $\gamma$ -Verbindung vor. Das wurde durch die Oxydation bestätigt.

Die aus 12 g Cincholoiponsäurechlorhydrat dargestellten Basen wurden nach der Titration mit Salzsäure wieder übergetrieben und mit der theoretisch nöthigen Menge Kaliumpermanganat (140  $cm^3$  dreiprocentige Lösung) oxydirt.

Die Einwirkung ist äusserst träge, bei langsamem Zufließen ist mit Ausnahme der ersten Tropfen eine Veränderung nicht zu bemerken, es wurde desshalb bald der ganze Rest der Chamäleonlösung zugefügt und am Wasserbad bis zur nahezu völligen Entfärbung erhitzt, was über 6 Stunden dauerte. Nach Zusatz von Schwefeldioxyd wurde filtrirt, mit Schwefelsäure genau neutralisirt und durch Eindampfen und Extrahiren mit Alkohol ein organisches Kalisalz gewonnen, das in der Kälte mit Kupferacetat vermischt ein schön himmelblaues Kupfersalz abschied. Aus diesem entstand eine in kaltem Wasser ziemlich schwer lösliche Säure, die anfangs im geschlossenen Röhrchen bei 304° schmolz, wiederholt umkrystallisirt ihren Schmelzpunkt bis auf 317° erhöhte, im Übrigen aber der  $\gamma$ -Pyridincarbonensäure sich sehr ähnlich verhielt.

0·1356 g gaben 0·2888 g  $CO_2$  und 0·0512 g  $H_2O$ .

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_6H_5NO_2$	Gefunden
C .....	58·53	58·09
H .....	4·06	4·19

Die Säure unterscheidet sich von der  $\gamma$ -Pyridincarbonensäure nach den vorliegenden Angaben durch den höheren Schmelzpunkt und weiter dadurch, dass sie ein himmelblaues, letztere ein blaugrünes Kupfersalz gibt. Als die  $\gamma$ -Pyridincarbonensäure aber aus Cinchoninsäure zum Vergleich dargestellt wurde, zeigte sich, dass diese nach genügender Reinigung auch bei 317° schmilzt und dass beide Präparate ein himmelblaues Kupfersalz geben, wenn ihre zuvor neutralisirte Lösung gefällt wird, ein blaugrünes, wenn man die Lösung der freien Säuren verwendet. Die lichtblaue Fällung bildet mikroskopische, unregelmässige Blättchen, die blaugrüne löst sich in spitze Prismen mit vereinzelt länglichen Tafeln auf.

Aus Vorstehendem geht hervor, dass der von Königs gezogene Schluss, im Piperidinring der sogenannten zweiten Hälfte des Chinins, Cinchonins etc. sei ein Methyl in der  $\gamma$ -Stellung, vollständig zutreffend ist.

Ausser Ammoniak und  $\gamma$ -Pikolin entstehen beim Erhitzen mit concentrirter Schwefelsäure noch zwei Säuren, die in Form ihrer Platin- und Goldverbindungen folgendermassen isolirt wurden.

Der nach dem Abblasen des Pikolins verbleibende alkalische Rückstand wurde mit Schwefelsäure neutralisirt, das Kaliumsulfat durch Auskrystallisiren und endlich durch Alkohol entfernt und hierauf Silbernitrat zugefügt. Es fiel reichlich ein amorphes Silbersalz aus, das mit Schwefelwasserstoff zersetzt einen rothbraunen Syrup liefert, der durch systematische Behandlung mit Alkohol und Wasser von einem wasserunlöslichen Harz befreit und in zwei weitere Fractionen zerlegt wurde, von denen die eine in Alkohol nicht, die andere sehr leicht löslich war. Aus beiden fielen auf Zusatz von Kupferacetat dunkelbraune Fällungen, die mit Schwefelwasserstoff zerlegt unkrystallisirbare dunkelrothe Syrupe gaben. Die Filtrate der Kupfersalze gaben aber nach Entfernung des Kupfers durch Schwefelwasserstoff mit Platin- und Goldchlorid Krystallisationen, und zwar wurde jenes aus dem alkoholunlöslichen Theil viel reichlicher durch Gold-, jenes aus dem alkohollöslichen vollständiger durch Platinchlorid gefällt.

Die Fällung mit Gold vermehrte sich noch bei langsamer Verdunstung, sie musste von der dicken Mutterlauge durch Streichen auf Thon befreit werden. In kaltem Wasser blieb nur ein kleiner Theil ungelöst und über Schwefelsäure krystallisirten dann mikroskopische, schmale Blätter, die aus Wasser, welches sie sehr leicht aufnimmt, nochmals umkrystallisirt, bei  $174^\circ$  schmelzen.

0.2359g bei  $105^\circ$  getrocknet gaben 0.1523g  $\text{CO}_2$ , 0.0541g  $\text{H}_2\text{O}$  und 0.0926g Au.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{AuCl}_4\text{H}$	Gefunden
C .....	17.39	17.60
H .....	2.68	2.54
Au .....	40.76	39.21

Die lufttrockene Substanz enthält  $1\cdot59\%$  Wasser,  $\frac{1}{2}$  Mol. Krystallwasser erfordert einen Verlust von  $1\cdot9\%$ .

Die dem Goldsalz zu Grunde liegende basische Substanz hat also die Zusammensetzung einer Methylpiperidinmonocarbonsäure.

Der Platinniederschlag, der im alkohollöslichen Theil des Syrups entstanden war, liess sich durch Anrühren und Waschen mit absolutem Alkohol isoliren. Er wurde mit concentrirter Salzsäure verrieben, die nur einen kleinen Theil, vielleicht Kaliumplatinchlorid, ungelöst liess. Die Lösung wurde nach dem Verdünnen mit dem gleichen Volum Wasser 24 Stunden stehen gelassen, dann über Schwefelsäure verdunstet. Es entstanden orangegelbe Krystallkörner, die unter vorhergehendem Sintern bei  $200\text{--}202^\circ$  unter Gasentwicklung schmelzen, in Wasser ziemlich schwer, in verdünnter Salzsäure in der Wärme leicht löslich sind.

$0\cdot2596\text{ g}$  bei  $110^\circ$  getrocknet gaben  $0\cdot2233\text{ g}$   $\text{CO}_2$ ,  $0\cdot0878\text{ g}$   $\text{H}_2\text{O}$  und  $0\cdot0692\text{ g}$  Pt.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $(\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2)_2\text{PtCl}_6\text{H}_2$	Gefunden
C . . . . .	24·14	23·46
H . . . . .	4·02	3·76
Pt . . . . .	28·10	26·65

Die lufttrockene Substanz verliert beim Trocknen  $4\cdot20\%$ , für  $1\frac{1}{2}$  Mol.  $\text{H}_2\text{O}$  berechnet sich  $4\cdot00$ .

Das Platin lag im Verbrennungsschiffchen bis an den Rand so locker, dass ein kleiner Verlust nicht unmöglich ist. Zur Wiederholung der Analyse fehlte Substanz; immerhin lassen die ermittelten Zahlen den Schluss zu, dass abermals eine Methylpiperidincarbonsäure vorliegt. Ausserdem ist der Nachweis möglich, dass diese nicht identisch mit jener des Goldsalzes ist.

Denn ganz abgesehen davon, dass das Gold- und Platinsalz aus in Alkohol sehr verschieden löslichen Fractionen entstanden sind, bestehen zwischen ihnen auch sonst noch Unterschiede. Werden sie mit Schwefelwasserstoff zersetzt, so liefert

das erstere schon beim Eindampfen relativ schwer lösliche Nadeln. Das Platinsalz gibt einen zunächst ganz amorphen Rückstand, der aber bald völlig krystallinisch erstarrt und mit Goldchlorid eine Fällung gibt, die aus kleinen Platten besteht, bei 197—198° schmilzt, also verschieden von dem anderen Goldsalz ist.

Wenn man alle die Vorgänge in Betracht zieht, nach welchen diese zwei isomeren Säuren isolirt worden sind, so ist es sehr unwahrscheinlich, dass sie assymmetrische Modificationen ein und derselben Säure sein sollten; viel wahrscheinlicher ist es, dass die beiden Säuren structurverschieden und derart entstanden sind, dass von den zwei Carboxylen der Cincholoiponsäure zum Theil das eine, zum Theil das andere abgespalten worden ist. Dann ergibt sich aber weiter, dass die zwei Carboxyle in der Cincholoiponsäure nicht an ein und demselben Kohlenstoff sitzen können.

Gewisse Beziehungen dieser zwei Carboxylgruppen lehrte die

#### Acetylrung der Cincholoiponsäure.

Wird die fein gepulverte Salzsäureverbindung mit dem zehnfachen Gewicht Essigsäureanhydrid im Wasserbad erwärmt, so geht sie allmählig in Lösung. Es wurde noch einige Zeit vor dem Rückflusskühler gekocht, zunächst bei gewöhnlichem Druck auf etwa ein Drittel, dann im Vacuum vollständig abdestillirt. Der amorphe Rückstand, der chlorfrei ist, löst sich in absolutem Alkohol leicht; auf Ätherzusatz fällt ein rasch erstarrendes Öl, das durch nochmaliges Lösen und Fällern gereinigt wurde. Die Mutterlaugen liefern noch weitere Antheile der Krystalle, schliesslich bleibt ein amorpher Rest.

Die Krystalle sind ziemlich grosse Prismen, ganz weiss und schmelzen unscharf bei 130—131° unter vorhergehendem Erweichen.

0·1814 g im Vacuum getrocknet gaben 0·3785 g CO<sub>2</sub> und 0·0978 g H<sub>2</sub>O.

In 100 Theilen:

	Berechnet für <u>C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O</u>	Gefunden	Berechnet für <u>C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O</u>
C .....	52·40	56·90	56·87
H .....	6·29	5·99	6·15

Die gefundenen Zahlen weichen von jenen, die sich für die einfach acetylierte Säure berechnen, stark ab, stimmen aber gut für ein acetyliertes Anhydrid der zweibasischen Cincholoiponsäure.

Aus diesem lässt sich die acetylierte Säure auch leicht gewinnen, wenn man es mit etwa dem dreifachen Gewichte warmen Wassers übergiesst; beim Umrühren tritt völlige Lösung ein und nach dem Eindampfen am Wasserbade mit Zuhilfenahme eines kräftigen Luftstromes und weiterem Concentriren über Schwefelsäure verbleibt ein farbloser Syrup, der viele Monate bestehen kann, aber augenblicklich krystallisirt, wenn schon krystallisirte Substanz eingetragen wird. Man erhält so einen strahlig krystallinischen Kuchen, der nach scharfem Pressen auf Thon bei 168° schmilzt.

0·1843 g im Vacuum getrocknet gaben 0·3557 g CO<sub>2</sub> und 0·1107 g H<sub>2</sub>O.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet
C .....	52·40	52·62
H .....	6·29	6·66

Die wässrige Lösung mit Kupferacetat vermischt, scheidet beim Erwärmen eine aus mikroskopischen Kügelchen bestehende Fällung von intensiv grüner Farbe ab, die sorgfältig gewaschen, auf Thon getrocknet wurde, wobei sie hornartig eintrocknete.

0·3606 g des lufttrockenen Salzes gaben 0·4490 g CO<sub>2</sub>, 0·1819 g H<sub>2</sub>O und 0·0829 g CuO.

In 100 Theilen:

	Berechnet für C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O)NO <sub>4</sub> Cu+2H <sub>2</sub> O	Gefunden
C .....	36·80	36·47
H .....	5·21	5·60
Cu .....	19·32	18·36

Bei meinen ersten Untersuchungen<sup>1</sup> habe ich dieselbe Säure, aber in amorphem Zustande schon in der Hand gehabt, aus dieser ein äusserlich ähnliches, aber basisches Kupfersalz dargestellt. Das jetzige ist das neutrale und wird die zwei-basische Natur der Cincholoiponsäure dadurch noch viel bestimmter erwiesen als bisher.

### Einwirkung von Phosphorpentachlorid.

Dieselbe wurde in der Absicht versucht, das primär entstehende Säurechlorid durch fortgesetzte Einwirkung zu oxydiren und so gechlorte Pyridinderivate zu erhalten. Dieses wurde nicht erreicht; da aber eines der Reactionsproducte eine ganz eigenthümliche Zusammensetzung zeigt, sei die Reaction erwähnt.

Wird die feinstgepulverte Salzsäureverbindung der Cincholoiponsäure mit dem  $7\frac{1}{2}$ -fachen Gewicht Phosphorpentachlorid vermischt, so tritt nach einiger Zeit schwache Temperaturerhöhung und leichtes Zusammenbacken ein; am Wasserbade dann Verflüssigung und Gasentwicklung, die stundenlang anhält; bei Erhitzen im Ölbade auf  $120\text{--}130^\circ$  wird sie noch stärker, ist aber nach 4 Stunden beendet.

Wird nun der beim Erkalten erstarrende gelbe Kolbeninhalt, der viel unverändertes Phosphorchlorid enthält, in eiskaltes Wasser eingetragen, so löst er sich unter Abscheidung eines gelben Öles, das bald hart und bröcklich wird. Fein zerrieben filtrirt und gewaschen wiegt es im Vacuum getrocknet  $60\%$  des Ausgangsmaterials.

Das Filtrat enthält organische Substanz, die aber von Phosphaten nicht zu trennen war.

Die gelbe Verbindung wurde aus Alkohol, der sie sehr leicht löst, nochmals mit Wasser gefällt und vacuumtrocken analysirt.

- I.  $0\cdot1985\text{ g}$  gaben  $0\cdot2491\text{ g CO}_2$  und  $0\cdot0591\text{ g H}_2\text{O}$ .
- II.  $0\cdot2480\text{ g}$  gaben mit Kalk geglüht  $0\cdot4209\text{ g AgCl}$ .
- III.  $0\cdot2124\text{ g}$  gaben mit  $\text{NO}_3\text{H}$  nach Carius oxydirt  $0\cdot3628\text{ g AgCl}$  und  $0\cdot1204\text{ g Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$ .
- IV.  $0\cdot2466\text{ g}$  gaben  $9\cdot7\text{ cm}^3\text{ N}$  bei  $19^\circ 5$  und  $739\text{ mm}$ .

<sup>1</sup> Monatshefte für Chemie, 1888, 791.

In 100 Theilen:

	Gefunden			
	I.	II.	III.	IV.
C .....	34·22	—	—	—
H .....	3·30	—	—	—
Cl .....	—	41·96	42·23	—
P .....	—	—	15·78	—
N .....	—	—	—	4·42

Aus den Analysen geht hervor, dass der Sauerstoff vollständig ausgetreten ist. Eine einfache Formel lässt sich nicht rechnen, am ehesten stimmen die Analysen auf die Zusammensetzung  $C_{27}H_{30}P_5Cl_{11}N_3$ .

In 100 Theilen:

	Berechnet	Gefunden
	C .....	34·0
H .....	3·1	3·30
Cl .....	41·0	42·09
P .....	17·3	15·78
N .....	4·4	4·42

Wahrscheinlich liegt ein Gemenge vor, das mangels jedes Krystallisationsvermögens nicht zu trennen war.

Die Substanz wird von kochendem Barytwasser nicht angegriffen, verdünnte Säuren lösen nicht, kochende Salzsäure und Salpetersäure lösen. Beim Eindampfen fällt die Verbindung anscheinend aber unverändert wieder aus. Alle Versuche, krystallisierende salzartige Derivate oder Spaltungsproducte darzustellen, blieben vergeblich.

Wird das Phosphorpentachlorid vermindert, so entsteht die Verbindung in geringerer Menge. Bei einem dieser Versuche wurde der Überschuss von Phosphorpentachlorid nach der Reaction mit Essigsäure zerstört, im Vacuum vollständig zur Trockene gedampft und das Filtrat der unlöslichen Phosphorverbindung mit Bleicarbonat gekocht. Hierbei wurde eine unlösliche und eine lösliche Bleiverbindung erhalten; die aus ihnen isolirten Säuren blieben aber auch amorph.

### Oxydation der Cincholoiponsäure.

Chromsäure-Schwefelsäuremischung greift die Cincholoiponsäure nur bei sehr grosser Concentration, dann aber sehr energisch an, wobei Kohlensäure und Blausäure frei werden. Aus dem Oxydationsproduct konnte nur unveränderte Säure isolirt werden.

Etwas günstigere Erfolge wurden nach verschiedenen Fehlversuchen bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat erreicht. Folgendes Verfahren gab die relativ beste Ausbeute.

10 g der Salzsäureverbindung wurden mit Silberoxyd genau zerlegt, das Filtrat auf 150  $cm^3$  und zu 350  $cm^3$  einer Lösung von 14.2 g Permanganat gebracht, die auf fast 0° gekühlt war und bei Winterkälte sich selbst überlassen. Nach 24 Stunden war sie wenig, nach 46 Stunden merklich, nach 3 Tagen ganz entfärbt. Der abgeschiedene Braunstein, in üblicher Weise mit  $SO_2$  gelöst, lieferte nur Spuren von organischen Salzen; ebenfalls nur kleine, zur Untersuchung unzureichende Mengen solcher gingen bei Aufarbeitung des Filtrates in die letzten Fractionen des auskrystallisirten Kaliumsulfates über. Die alkoholische Lösung der das Hauptproduct enthaltenden Salze wurde durch Zufügung von concentrirter Schwefelsäure vom Kalium befreit, dann mit Baryt genau ausgefällt und so ein Syrup erhalten, der nicht krystallisirte, aber mit Salzsäure angesäuert durch Impfen, mehr als die Hälfte der ursprünglich angewendeten Substanz auskrystallisiren liess. Die Mutterlauge concentrirt gab weitere Mengen; als endlich nichts mehr auskrystallisirte, wurde mit Silberoxyd genau ausgefällt und eingedampft. Es krystallisirte manchmal direct, meist erst nach dem Impfen, Cincholoiponsäure aus und konnten so verschiedene Fractionen erhalten werden, von denen einige beim Lösen in Wasser ein krystallinisches Pulver hinterliessen, das viel schwerer löslich war als die Cincholoiponsäure und in Schmelzpunkt, Krystallform, in der Fähigkeit, ein gut charakteristisches Golddoppelsalz zu liefern, sich von dieser bestimmt unterschied.

Es gelang nicht, zur Analyse genügende Mengen zu erhalten; die Schmelzpunkte, die Form, die Löslichkeit und alle

sonstigen Eigenschaften der Säure und ihres Goldsalzes zeigten aber, dass sie bestimmt identisch ist mit einer Säure, die ich aus den Mutterlaugen der Salzsäureverbindung der Cincholoiponsäure isolirt und eingehender untersucht habe und die Loiponsäure heissen soll.

### Loiponsäure.

Bei der Darstellung der Cincholoiponsäure aus dem in der Einleitung erwähnten Barytsalz durch Ausfällen mit Schwefelsäure und Eindampfen der mit Salzsäure übersäuerten Lösung liefern anfänglich die Mutterlaugen entsprechend concentrirt und mit Krystallen geimpft neue Krystallisationen, später aber erhält man dicke Syrupe, die nach monatelangem Stehen nur sehr wenig Krystalle ansetzen. Aus diesen erhielt ich zunächst durch ein sehr umständliches Verfahren kleine Mengen einer neuen Säure, das schliesslich in folgender relativ einfacher Art abgeändert werden konnte.

Die dicken Mutterlaugen werden zunächst durch Ätzbaryt von Schwefelsäure, die in kleinen Mengen stets vorhanden ist, dann durch Schwefelwasserstoff von Schwermetallen befreit und dann durch die genau hinreichende Menge von Silberoxyd die Salzsäure ausgefällt. Dabei ist zu beachten, dass die in Lösung befindlichen Säuren schwer lösliche Silbersalze geben, die durch überschüssiges Silberoxyd ausgefällt werden. Es erwies sich aber gar nicht vorthellhaft, diese Eigenschaft bei der Trennung zu verwerthen. Man erkennt leicht, ob mehr als nöthig Silberoxyd eingetragen worden ist an der dann eintretenden emulsionsartigen Beschaffenheit des Niederschlages und ebenso leicht den Punkt der Ausfällung des Silberüberschusses daran, dass bei Zusatz von Salzsäure jene verschwindet und die käsigen Flocken des Chlorsilbers sich rasch absetzen. Wird bei mässiger Wärme gearbeitet und das Silberoxyd unter kräftigem Schütteln allmählig eingetragen, so ist der Silberniederschlag so gut wie frei von organischer Substanz.

Filtrat und Waschwasser vom Chlorsilber werden zum nicht zu dicken Syrup eingedampft, der je nach Umständen nach Stunden oder auch nach vielen Tagen kleine Krystallkörner ansetzt, die sich langsam vermehren. Hat man schon

krystallisirte Substanz, so befördert ihr Einsäen die Krystallisation natürlich. Man kann sich diese derart verschaffen, dass man eine Probe in dünner Schicht stark eindampft und zur Wasseranziehung an nicht zu trockene Luft bringt. Meist nach einem Tage hat sich der Syrup durch mikroskopische Krystalle getrübt, welche in die Hauptmenge gebracht, dann ziemlich rasches Anschliessen bewirken. Man kratzt innerhalb einiger Tagen mit dem Glasstab, saugt dann ab; die Mutterlauge liefert concentrirt noch ein bis zwei Krystallisationen.

Aus den Oxydationsproducten von 4 kg Cinchonin erhält man derart 30 g eines in kaltem Wasser sehr schwer löslichen Krystallpulvers, das unter Zuhilfenahme von Thierkohle aus heissem Wasser wiederholt umkrystallisirt, bei langsamem Erkalten ziemlich grosse, derbe, unregelmässige Prismen liefert, die in kompakten Krystallen immer einen schwachen Graustich haben. Von heissem Wasser brauchen sie etwa 20 Theile, von kaltem viel mehr zur Lösung, in Alkohol sind sie auch in der Hitze fast unlöslich, Alkalien und Mineralsäuren lösen dagegen sehr leicht. Die wässrige Lösung bleibt sehr lange übersättigt.

Im Capillarrohr schmilzt sie unter vorhergehendem starken Sintern und Braunwerden unter Aufschäumen bei 259—260°.

Sie ist krystallwasserfrei und nach der Formel  $C_7H_{11}NO_4$  zusammengesetzt.

0·2346 g bei 110° getrocknet gaben 0·4174 g  $CO_2$  und 0·1344 g  $H_2O$ .

0·2400 g gaben 17·6  $cm^3$  N bei 18° und 724·5 mm.

In 100 Theilen:

	Berechnet	Gefunden
C .....	48·55	48·51
H .....	6·35	6·36
N .....	8·09	8·12

Sie reagirt als eine basische Säure, denn 0·1490 g brauchten 8·45  $cm^3$   $\frac{1}{10}$ -Normalkalilauge, für 1 Mol. KOH berechnet 8·26.

Königs<sup>1</sup> erwähnt, dass er mit Bernhart gelegentlich der Darstellung der Cincholoiponsäure eine krystallisirte, wasser-

<sup>1</sup> Berl. Ber. 1895, II, S. 1987.

haltige Säure erhalten hat, die über  $300^{\circ}$  schmilzt und nach der Formel  $C_7H_9NO_3$  oder  $C_7H_{11}NO_3$  zusammengesetzt ist. In ersterem Falle könnte das Anhydrid der Loiponsäure vorliegen, was aber mit dem Wassergehalt nicht zusammenpassen würde. Ich konnte soviel feststellen, dass die Loiponsäure auch bei  $140^{\circ}$  nicht an Gewicht abnimmt und dass bei verschiedenen Trennungsvorfahren, die ich sonst vorgenommen habe, mir niemals eine Säure, auf die die Beschreibung von Königs passt, aufgestossen ist. Diese muss wohl durch secundäre Prozesse entstanden sein.

Salzsäureverbindung. Die Lösung in überschüssiger Chlorwasserstoffsäure scheidet beim Eindunsten dicke, grosse, flächenreiche Prismen ab, die in Wasser sehr leicht, in concentrirter Salzsäure sehr schwierig löslich sind. Sie erinnern in jeder Beziehung an das Chlorhydrat der Cincholoiponsäure, schmelzen aber viel höher, und zwar unscharf bei  $216-220^{\circ}$ .

Dieselbe Verbindung entstand als die feingepulverte Säure behufs Esterification in absolutem Alkohol suspendirt und dem Salzsäuregas eingeleitet wurde. Die Säure ging zuerst in Lösung und dann fiel ein schweres Krystallpulver aus; die mit I und III bezeichneten Analysen wurden mit diesem ausgeführt; anscheinend war es mit etwas unverbundener Säure vermischt.

- I.  $0.1872\text{ g}$  bei  $110^{\circ}$  getrocknet gaben  $0.2821\text{ g CO}_2$  und  $0.0914\text{ g H}_2\text{O}$ .  
 II.  $0.1726\text{ g}$  bei  $110^{\circ}$  getrocknet gaben  $0.2551\text{ g CO}_2$  und  $0.0893\text{ g H}_2\text{O}$ .  
 III.  $0.2190\text{ g}$  bei  $110^{\circ}$  getrocknet gaben  $0.1410\text{ g AgCl}$

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_7H_{11}NO_4$	Gefunden		
		I.	II.	III.
C .....	40.12	41.02	40.48	—
H .....	5.73	5.63	5.73	—
Cl.....	16.86	—	—	15.92

Wird zur wässrigen Lösung Platinchlorid gegeben, so scheidet sich erst vor völligem Eintrocknen ein strahlig krystallinisches Platindoppelsalz aus. Nach Zusatz von Goldchlorid fällt aber bald ein Öl, das kurz darauf in schöne, regelmässige, viereckige Tafeln übergeht. Diese sind in kaltem Wasser nur

mässig leicht löslich, sehr leicht aber in warmem Wasser und schmelzen bei 201—202°.

0·4287 g bei 115° getrocknet hinterliessen 0·1647 g Au.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_7H_{11}NO_4AuCl_4H$	Gefunden
Au .....	38·29	38·41

0·4426 g verloren 0·0139 g H<sub>2</sub>O.

In 100 Theilen:

Berechnet für 1 Mol. H <sub>2</sub> O	Gefunden
3·38	3·14

Das Goldsalz scheidet bei anhaltendem Kochen Gold ab. Die Goldabscheidung ist noch reichlicher, wenn die Loiponsäure in überschüssigem Goldchlorid anhaltend im Wasserbad erwärmt wird, wobei Kohlendioxyd entweicht. Die Reduction hört aber bald auf, es ist nur etwa ein Zehntel des Goldes abgeschieden, welches bei der Oxydation zu einem Pyridinderivat hätte ausfallen sollen, und in der vom Gold abfiltrirten Lösung war ausser Loiponsäure nichts anderes nachzuweisen.

Das Kalisalz ist in Alkohol nicht, in Wasser sehr leicht löslich und bildet eine aus mikroskopischen Blättern bestehende strahlige Masse.

### Acetylrirung der Loiponsäure.

2 g feingepulvert gingen beim Kochen mit der zehnfachen Menge Anhydrid erst nach dreistündigem Kochen in Lösung, die dann im Vacuum abdestillirt wurde. Der Rückstand war in Alkohol sehr schwer, aber leicht in Eisessig löslich. Die Lösung über Kalk und Schwefelsäure gestellt, schied allmähig weisse Krystallwarzen ab, die abgesaugt, mit Eisessig gewaschen und auf Thon getrocknet wurden. Sie schmelzen unscharf bei 161° bis 163°.

0·2173 g im Vacuum getrocknet gaben 0·4381 g CO<sub>2</sub> und 0·1118 g H<sub>2</sub>O.

In 100 Theilen:

	Berechnet für <u>C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>4</sub>C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O</u>	Gefunden	Berechnet für <u>C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>3</sub>C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O</u>
C .....	50·20	55·00	54·78
H .....	6·08	5·75	5·63

Es ist also geradeso wie bei der Cincholoiponsäure Acetyli-  
rung und gleichzeitig Abspaltung von Wasser eingetreten.

Löst man dieses acetylierte Anhydrid in wenig warmem  
Wasser auf, so scheiden sich allmählig Krystalle aus, die in  
Wasser merklich schwerer löslich sind, als das Anhydrid und  
bei 204° schmelzen; sie sind die acetylierte Loiponsäure.

0·2051 g im Vacuum getrocknet gaben 0·3781 g CO<sub>2</sub> und 0·1115 g H<sub>2</sub>O.

In 100 Theilen:

	Berechnet	Gefunden
C .....	50·20	50·27
H .....	6·08	6·05

### Esterification der Loiponsäure.

Wird in die Suspension von Loiponsäure in Alkohol Salz-  
säuregas eingeleitet, so geht sie, wie schon früher erwähnt,  
vorübergehend in Lösung, worauf dann die schweren Krystalle  
der Salzsäureverbindung ausfallen. Erst nach lange fort-  
gesetztem Einleiten und Erwärmen gehen sie dann wieder in  
Lösung. Diese gab eingedampft weder bei längerem Stehen  
noch Vermischen mit Äther etc. eine Krystallisation, aber auf  
Zusatz von Platinchlorid ein relativ schwerlösliches Chloro-  
platinat, das kein Krystallwasser enthält.

0·3013 g bei 110° getrocknet gaben 0·3351 g CO<sub>2</sub> und 0 1201 g H<sub>2</sub>O.

0·2110 g gaben 0·0471 g Pt.

In 100 Theilen:

	Berechnet für		Gefunden
	<u>[C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>H<sub>2</sub></u>	<u>[C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>4</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>H<sub>2</sub></u>	
C ....	30·41	26·60	30·33
H ....	4·60	3·94	4·42
Pt ....	22·48	24·01	22·32

Aus der Zusammensetzung des Platinsalzes folgt, dass die Loiponsäure ebenso wie die Cincholoiponsäure bei der Esterification zwei Äthylgruppen bindet, also zwei Carboxyle besitzt, während sie Alkalien gegenüber nur einbasisch fungirt.

Wie schon früher erwähnt worden ist, liefert die Cincholoiponsäure mit Permanganat oxydirt, kleine Mengen einer Säure, die nach Schmelzpunkt, Löslichkeit, Form und ebenso nach den Eigenschaften des charakteristischen Goldsalzes Loiponsäure ist. Da diese ebenso zwei Carboxylgruppen besitzt und eine Imidverbindung sein muss, da sie eine Acetylisobindung ohne Austritt von Sauerstoff gibt, beruht die Oxydation der Cincholoiponsäure in Loiponsäure auf Verlust des Methyls. Man kann nun annehmen, dass intermediär das Methyl ins Carboxyl übergegangen und die so entstandene Tricarbonsäure unter Abstossung von 1 Mol.  $\text{CO}_2$  in die zweibasische Loiponsäure übergegangen ist. Über die Beständigkeit der Polycarbonensäuren des Piperidins weiss man noch so wenig, dass die Wahrscheinlichkeit einer solchen Kohlensäureabspaltung und darum diese Erklärung sehr unsicher ist.

Es wäre anderseits möglich, und die grosse Widerstandsfähigkeit der Cincholoiponsäure bei der Oxydation spricht nicht dagegen, dass in ihr kein isolirtes Methyl, sondern ein Essigsäurerest vorhanden ist, der oxydirt nur ein Carboxyl liefern kann. Das würde für die Annahme sprechen, die Königs für die Constitution der »zweiten« Chininhälfte ausgesprochen hat.

Für diese würde auch die Fähigkeit der Cincholoiponsäure und Loiponsäure stimmen, leicht Anhydride zu geben, denn erstere wäre dann eine ringsubstituirte Glutar-, letztere eine Bernsteinsäure, da ja das Methyl, beziehlich der Essigsäurerest bestimmt in der  $\gamma$ -Stellung und das eine Carboxyl, welches aus der  $\beta$ -ständigen Vinylgruppe entsteht, bestimmt in der  $\beta$ -Stellung sich befinden.

Das vorliegende Material ist aber doch noch zu dürftig, um diese Fragen, welche sich um die letzten Zweifel über structurelle Constitution des Chinins etc. drehen, endgiltig zu beantworten.

### Trockene Destillation der Cincholoiponsäure mit Kalk.

Aus den Spaltungskörpern der Chinabasen, die man als Piperidinderivate betrachtet, wie Cincholoipon, Merochinen, Cincholoiponsäure, ist man zum Piperidin, beziehlich einfacheren Piperidinderivaten bisher nicht gelangt. Zweifel, ob ein derartiger Zusammenhang thatsächlich besteht, sind nicht so überflüssig, als es aussehen könnte. Wenn man die zahlreichen Übergänge zwischen der Pyrrol- und Pyridinreihe in Betracht zieht, so ist es trotz der verschiedenen Reactionen, die von den genannten Abbauprodukten der Chinabasen zu zweifellosen Pyridinabkömmlingen geführt haben, noch gar nicht ausgeschlossen, dass jene in Wirklichkeit Pyrrolidinderivate und nicht Piperidine sind. Hiezu kommt noch, dass manche Reactionen anormal verlaufen, Cincholoipon und Merochinen geben mit Zinkstaub destillirt nicht Methyläthylpyridin, das zu erwarten wäre, sondern nur Äthylpyridin. Cincholoiponsäure gibt fast nur Pyridin, und das Picolin, das entstehen sollte, nur ganz untergeordnet.

Darum wurde versucht, durch die im Titel genannte Reaction die beiden Carboxyle abzuspalten und die Kernsubstanz zu isoliren, die ein Methylpiperidin oder ein Dimethylpyrrolidin etc. sein kann.

Um möglichst innige Mischungen mit dem überschüssigen Kalk zu erreichen, empfiehlt es sich, folgendermassen zu verfahren. Je 10 g der salzsauren Cincholoiponsäure werden in 100 g Wasser gelöst, mit 100 g Kalk, der zuvor fein gelöscht worden ist, verrührt und der dicke Brei auf der Innenfläche einer grossen, im Wasserbade erhitzten Kupferschale gleichmässig vertheilt. Er wird, so behandelt, ziemlich rasch staubtrocken und dann in Mengen von 20 g aus Eisenröhren destillirt, die an dem einen Ende eine Vorlage tragen, die mit Wasser gekühlt und mit U-Röhren verbunden ist, die feuchte Glasperlen enthalten, am anderen Ende mit Dampf gespeist werden können. Man erhitzt sehr allmählig und lässt von dem Augenblick rückwärts Dampf eintreten, wenn keine Condensation mehr möglich ist, um die Destillationsproducte möglichst rasch aus dem heissen Rohr zu bringen.

Es geht gleich von Beginn Wasser über, dem ölige Tropfen beigemischt sind, die anfangs ganz ungefärbt, später gelb, endlich braun werden.

Der Inhalt der Vorlage reagirt alkalisch, ebenso der des ersten U-Rohres und riecht hauptsächlich nach Ammoniak.

Es entweichen während der ganzen Operation reichlich Gase, die pyrrolartig riechen, obzwar der Destillationsrückstand kaum grau gefärbt, die Reaction also anscheinend glatt ist.

Der vereinigte Inhalt der Vorlagen wurde mit Lakmus gefärbt und mit Normal-Salzsäure gerade angesäuert. Hiezu waren 54% jener Menge nöthig, die sich für den Gesamtstickstoff berechnet. Die dunkle Lösung wurde hierauf wiederholt mit Äther ausgeschüttelt, die ätherischen Lösungen mit Kaliumcarbonat gewaschen und getrocknet, die salzsaure Lösung mit überschüssiger Salzsäure eingedampft und mit Alkohol wiederholt extrahirt. Dabei blieben 5.5 g Chlorammonium ungelöst, während der verbrauchten Salzsäure 6.4 g entsprechen; es war also trotz grosser Vorsicht bei der Destillation der basische Stickstoff zum grössten Theil in Ammoniak übergegangen.

Um die kleine Menge der gesuchten Amine zu fassen und von Pyridinbasen und Ammoniak zu trennen, wurde die dunkle, vom Salmiak getrennte alkoholische Lösung mit Platinchlorid vermischt, im Vacuum eingedunstet, mit Wasser wieder aufgenommen und dieses wiederholt, wobei schmierige, in Wasser und Salzsäure sehr schwer lösliche Platinverbindungen ungelöst zurückblieben, dann nach Ausfällung mit Schwefelwasserstoff mit Ätzkali übergetrieben, das alkalische farblose Destillat mit Salzsäure titrirt und etwas mehr wie die der Theorie entsprechenden Menge Platinlösung zugefügt. Über Schwefelsäure schossen orangegelbe, unregelmässige Prismen an, die bei 194° bis 196° unter Schäumen schmelzen und in kaltem Wasser mässig löslich sind. Beim Erwärmen werden sie dunkelroth, beim Erkalten gelb.

0.2063 g bei 120° getrocknet gaben 0.1213 g CO<sub>2</sub>, 0.0522 g H<sub>2</sub>O und 0.0736 g Pt.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_7H_{15}N \cdot PtCl_6H_2$	Gefunden
C .....	16·05	15·98
H .....	3·24	2·81
Pt .....	37·24	36·64

0·2107 g gaben bis 120° erhitzt 0·0044 g H<sub>2</sub>O.

In 100 Theilen:

	Berechnet für 1 Mol.	Gefunden
	2·9	2·08

Das Platinsalz ist kein neutrales, sondern ein saures Salz der Chloroplatinsäure, was insoferne auffallend ist, als Pyridin-Piperidin- und auch Pyrrolidinbasen fast regelmässig neutrale Salze geben. Ferner hat es nicht die Zusammensetzung eines Methylpiperidinsalzes, sondern des Salzes einer homologen Base, eines Äthyl- oder Dimethylpiperidins, welches in Folge secundärer Prozesse, vielleicht Reduction eines Carboxyls, entstanden sein dürfte. Die Basen, aus welchen es dargestellt wurde, hatten den Geruch, welcher für die Piperidin- und Pyrrolidinhomologen beschrieben wird und so ist wenigstens für den Zusammenhang der Cincholoiponsäure mit einer dieser Reihen eine Thatsache bekannt.

Die früher erwähnte ätherische Lösung von starkem Pyrrolgeruch wurde fractionell destillirt; nach Übertreiben des Äthers stieg das Thermometer ohne einen Ruhepunkt von etwa 100° bis weit über 360° und da blieb im Kolben noch ein beträchtlicher Theil einer pechartigen Masse zurück. Bei wiederholtem Ausfractioniren zeigte sich, dass die niedrigst-siedende Hauptfraction bei 150—200° übergeht; dieses, ein frisch destillirt hellgelbes Öl, gab mit Fichtenholz die Pyrrolreaction und zeigte den Chloroformgeruch, der für reine Pyrrole angegeben wird.

0·1337 g gaben 0·3998 g CO<sub>2</sub> und 0·1140 g H<sub>2</sub>O. (In Folge eines kleinen Unfalles ging etwas Wasser verloren; die Wasserstoffbestimmung ist demnach zu klein ausgefallen).

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für Tetramethylpyrrol
C .....	78·62	78·68
H .....	9·19	9·82

Aus Vorstehendem geht hervor, dass die Pyrrole, welche das Hauptproduct der Destillation des Kalksalzes sind, eine sehr complicirte Zusammensetzung haben und durch weitgehende Condensationen entstanden sein dürften. Immerhin ist es aber auffallend, dass sie in so grosser, Amine in so kleiner Menge entstanden sind und kann diese Thatsache auch nicht die Zugehörigkeit der Cincholoiponsäure zur Pyrrolreihe beweisen, so ist sie doch so auffallend, dass sie eine eingehendere Untersuchung hierüber nothwendig macht.

Es sei noch erwähnt, dass unter ganz denselben Bedingungen, unter welchen Ciamician und Silber<sup>1</sup> aus der Tropinsäure durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure eine flüchtige Base von der Zusammensetzung des Piperidins erhalten haben, die Cincholoiponsäure nicht die Spur basischer Verbindungen abspaltet, demnach auffallend beständiger wie die Tropinsäure sein muss.

### Einwirkung von Jodmethyl.

In der Hoffnung, dass die durch erschöpfende Einwirkung von Jodmethyl entstehenden Producte sich unter Umständen spalten lassen, dass die Abbauproduce bestimmte Schlüsse zulassen, ist diese Reaction zunächst bei der freien Cincholoiponsäure versucht worden. Sie geht bei gewöhnlicher Temperatur kaum vor sich, wohl aber bei erhöhter unter Druck. Das Reactionsproduct ist ein spielend leicht löslicher Syrup, der auch in andere Salze verwandelt, nicht krystallisirte.

Dafür erhält man aus dem Äthylester der Cincholoiponsäure gut charakterisirte Verbindungen. Der Ester ist in der früher beschriebenen Weise dargestellt worden. Mitunter krystallisirte er ausserordentlich leicht, manchmal aber sehr schwierig. Letzteres scheint durch Zutritt kleiner Mengen von

<sup>1</sup> Berl. Ber. 1896, 1216.

Wasser verursacht zu werden, die partiell verseifen. Deshalb wurde nach dem Sättigen mit Salzsäure und Erhitzen am Rückflusskühler stets im Vacuum vollständig abdestillirt. Wurde der feste Rückstand dann in etwa dem halben Volum absoluten Alkohol gelöst und dann in gelinder Wärme mit der Vorsicht Äther zugefügt, dass es nicht zur Bildung zweier Flüssigkeitsschichten kommt, so krystallisirt dann in der Regel nach mehrstündigem Stehen die Hälfte des Esters aus, manchmal musste aber ins Vacuum über Schwefelsäure und Kalk gestellt werden, ehe die dann weit geringere Krystallisation eintrat. Die Mutterlaugen werden in analoger Weise verarbeitet und krystallisiren bis auf einen kleinen Rest, aus dem aber nach der Verseifung nichts anderes als Cincholoiponsäure zu isoliren war.

Den Äthylester betreffend habe ich richtig zu stellen, dass er ein gut krystallisirendes, in Wasser ziemlich schwer, in Alkohol gar nicht lösliches Platinsalz liefert, welches beim Vermischen der sehr concentrirten (1:2) wässrigen Lösung mit der berechneten Menge Platinchlorid als rothgelbes Öl ausfällt, das bald von selbst in mikroskopische, anscheinend monokline Tafeln übergeht, die aus warmen Wasser in schönen Blättchen wieder auskrystallisiren. Er schmilzt bei 181° anscheinend ohne Zersetzung und enthält kein Krystallwasser.

Der Irrthum, nach welchem ich früher mitgetheilt habe, dass der Ester ein krystallisirendes Platinsalz nicht liefert, ist wohl durch die Thatsache veranlasst worden, dass nicht sehr concentrirte Lösungen mit Platinchlorid zunächst nichts abscheiden und dass in überschüssigem Platinchlorid die Krystalle vielleicht in Folge Verseifung wieder in Lösung gehen, so dass, wie ich mich überzeugt habe, bei nicht vorsichtigen Operationen die Krystallabscheidung ausbleiben kann.

0·2619 g bei 110° getrocknet gaben 0·0571 g Pt.

In 100 Theilen:

	Berechnet für	Gefunden
	$[C_8H_{11}NO_4(C_2H_5)_2]_2 Pt Cl_6 H_2$	
Pt .....	21·76	21·78

Die Cincholoiponsäure soll als Imidbase zuerst ein tertiäres Methylderivat geben. Es zeigte sich, dass dieses durch Ein-

wirkung von 1 Mol. Jodmethyl gewonnen, weder als jodwasserstoffsäures Salz, noch in freiem Zustand krystallisirt; auch Chlorhydrat und Metalldoppelsalze zeigten keine Neigung zur Krystallisation, deshalb wurde direct auf das quaternäre Jodid hingearbeitet. Um die Verluste zu vermeiden, die bei Reindarstellung des Cincholoiponsäureesters aus dessen Salzsäureverbindung eintreten müssen, wurde direct die letztere verwendet.

Man kann dabei in verschiedener Weise verfahren. Man löst die Salzsäureverbindung in sehr wenig Wasser auf, scheidet durch eine ganz concentrirte Kaliumcarbonatlösung den Ester ab, den man in Chloroform aufnimmt, darin mit Chlorcalcium trocknet, das Chloroform abdestillirt und mit etwas überschüssigem Jodmethyl eine Stunde am Rückflusskühler kocht. Man zersetzt nun wieder mit überschüssiger Pottaschelösung, trocknet wieder, setzt abermals Jodmethyl zu, kocht, destillirt ab und krystallisirt den zurückbleibenden Krystallkuchen aus Schwefelwasserstoffwasser um.

Ein reineres Product und in besserer Ausbeute entsteht unter Anwendung von festem Kaliumcarbonat. Bedingung ist, dass letzteres sehr fein vertheilt ist. Diese erreicht man, wenn man feingepulvertes Bicarbonat im Luftbad auf 180—200° durch 1—1½ Stunden erhitzt. Man kann aber auch, wenn auch weniger vortheilhaft, direct das Bicarbonat verwenden.

20 Theile des salzsauren Cincholoiponsäureesters werden mit 20 g Methylalkohol übergossen, der unter Wärmebindung fast völlig, nach gelindem Erwärmen alles löst. Zu der wieder abgekühlten Lösung bringt man die durch Erhitzen von 7·17 Theilen Bicarbonat gewonnene Pottasche und 11 Theile Methyljodid, und lässt unter Kühlung mit Wasser einige Stunden stehen; in dem Kolben ist dann das Kaliumcarbonat in einen schweren Schlamm von Chlorid verwandelt. Man trägt dann noch einmal die angeführte Menge Kaliumcarbonat und etwa 20 g Jodmethyl ein, erhitzt durch 1½ Stunden am Rückflusskühler und bringt das vier- bis fünffache Volum Chloroform zu. Nachdem die ausgefallten anorganischen Salze sich abgesetzt haben, wird die Chloroformlösung, die bei gut geleiteten Operationen nur wenig gelb gefärbt ist, abdestillirt und abgedampft

und der Rückstand in Schwefelwasserstoffwasser gelöst. Unlösliche Harze, die bei dem ersten Verfahren in diesem Stadium immer auftreten, erhält man nach dem zweiten nicht oder in nur sehr geringer Menge.

Beim Erkalten schießen sehr langsam feine, zugespitzte, weisse Nadeln an, die meist concentrisch gruppirt sind und durch weiteres Umkrystallisiren aus Schwefelwasserstoffwasser gereinigt werden.

Die Mutterlaugen geben neue Krystallisationen, krystallisirten aber immer träger und endlich erhält man einen sehr dicken, nicht krystallisirenden Syrup. Dieser liefert aber mit Kaliumcarbonat und Jodmethyl neuerdings behandelt, wieder beträchtliche Mengen des Jodids. Da beim Aufarbeiten der Mutterlaugen der Geruch nach Jodmethyl auftritt, ist es nicht unwahrscheinlich, dass das quaternäre Jodid zum Theil dissociirt und der Hauptbestandtheil des Syrups der tertiäre Methylcincholoiponsäureester ist.

Die Gesamtausbeute beträgt etwa 70% der Theorie, die Verluste rühren zum Theil auch von secundären Reactionen, wie Verseifung der verschiedenen Ester her, da die in Chloroform unlöslichen Kalisalze stets organische Salze enthalten.

Der Jodmethylmethylcincholoiponsäurediäthylester bildet in ganz reinem Zustande farblose Krystalle, die vollständig getrocknet, sich an der Luft sehr langsam, feucht aber ziemlich bald gelblich färben, in Methyläthylalkohol sehr leicht, etwas schwerer in Chloroform und Wasser löslich sind; von letzterem braucht er bei gewöhnlicher Temperatur etwa das vierfache Gewicht; er schmilzt bei 176° ohne Zersetzung. Beim stärkeren Erhitzen sublimirt und destillirt er fast ohne Färbung, das Destillat krystallisirt aber nicht mehr. Er ist optisch activ. 0·5 g in 100 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, zeigten bei 20° im 100 mm-Rohr bei einer Dichte  $\frac{20}{4} = 1\cdot0058$  eine Ablenkung von  $-0\cdot2155^\circ$ .

Beim Trocknen verliert er nicht an Gewicht.

0·1600 g bei 102° getrocknet gaben 0·2473 g CO<sub>2</sub> und 0·0938 g H<sub>2</sub>O.

0·2275 g bei 102° getrocknet gaben 0·1334 g AgJ.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_8H_{10}(CH_3)NO_4(C_2H_5)_2CH_3J$	Gefunden
C .....	42·10	42·15
H .....	6·50	6·51
J .....	31·82	32·12

Wird die wässrige Lösung mit überschüssigem Chlorsilber geschüttelt und eingedampft, so hinterbleibt ein Syrup, der an freier Luft nicht krystallisirt, über Schwefelsäure aber nach einiger Zeit strahlig erstarrt.

In der Lösung ist bestimmt die quaternäre Chlorverbindung, denn auf Zusatz von Jodkalium erhält man relativ schwer lösliche Krystalle, die umkrystallisirt bei  $176^\circ$  schmelzen und auch nach ihren sonstigen Eigenschaften das ursprüngliche Jodid sind.

Die Lösung des Chlorids gibt auf Zusatz von Platinchlorid ein Öl, das fast augenblicklich zu sehr kleinen Blättchen erstarrt, die in heissem Wasser recht leicht löslich sind und bei  $210\text{--}213^\circ$  schmelzen.

Goldchlorid gibt ein Öl, das beim Reiben rasch zu Krystallen erstarrt, die in Alkohol sehr leicht, in heissem Wasser schwer löslich sind und aus diesem in Form von goldglänzenden, grossen, dünnen, unregelmässigen Blättern anschießt. Sie schmelzen lufttrocken bei  $80\text{--}82^\circ$ .

0·2248 g gaben 0·0722 g Au.

In 100 Theilen:

	Berechnet	Gefunden
Au .....	32·23	32·11

Wird das Jod in dem quaternären Estersalze anstatt mit Chlorsilber mit möglichst wenig Silberoxyd genau ausgefällt, so entsteht wieder ein Syrup, der mit Platinchlorid eine der vorerwähnten sehr ähnliche Fällung vom Schmelzpunkt  $197^\circ$  bis  $198^\circ$ , mit Goldchlorid aber ein sehr schwierig erstarrendes Öl gibt, das nur allmählig in meist rechteckige, gekreuzte Täfelchen übergeht. Es scheidet leicht Gold ab und liess sich

desshalb nicht umkrystallisiren. Der Schmelzpunkt ist unscharf und liegt um 90—95°; es ist auch ziemlich hygroskopisch, aber krystallwasserfrei.

0·3301 g im Vacuum getrocknet gaben 0·3013 g CO<sub>2</sub>, 0·1176 g H<sub>2</sub>O und 0·1122 g Au.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_8H_{11}(CH_3)_2NO_4 \cdot C_2H_5 \cdot AuCl_4$	Gefunden
C .....	24·87	24·89
H .....	3·43	3·95
Au .....	33·89	33·98

Obzwar das Silberoxyd nur in theoretischer Menge genommen war, ist doch partielle Verseifung eingetreten, wie sie Willstätter<sup>1</sup> bei überschüssigem Silberoxyd bei dem Jodmethylat des Tropinsäureesters beobachtet hat.

Dafür verhält sich das Jodmethylat des Cincholoiponsäureesters in anderer Hinsicht von der analogen Tropinsäureverbindung recht verschieden.

Diese spaltet, mit Kaliumcarbonatlösung erwärmt, leicht Jodwasserstoff ab. Das feste Jodmethylat des Cincholoiponsäureesters mit gesättigter Carbonatlösung übergossen und einige Zeit gekocht, bleibt unverändert; gibt man Alkohol und etwas Wasser zu bis klare Lösung eingetreten und erwärmt am Wasserbade, so tritt Verseifung des Esters ein; wird aber die wässrige Lösung unter stetem Kochen mit Pottaschelösung in kurzen Zeiträumen vermischt, so fällt immer mehr eines Öles aus, das beim Erkalten und Schütteln sehr langsam und vollständig erstarrt. Man erhält es derart in einer Ausbeute von 50%, zu 80% aber, wenn man die kochende Lösung des Jodids von der Flamme wegnimmt, dann die kochende Lösung (dreifaches Volum) der Carbonatlösung zufügt und abkühlt. Aus den Mutterlaugen krystallisirt beim Eindampfen nur Kaliumcarbonat aus.

<sup>1</sup> Berl. Ber. 1895, 3281.

Die erstarrte Masse ist stark jodhaltig, trotzdem aber mit dem ursprünglichen Jodid nicht identisch. Werden die Krystalle nach dem Abpressen mit einigen Tropfen sehr verdünnter Essigsäure verrieben, um noch anhaftendes Carbonat abzustumpfen, und dann aus Wasser wiederholt krystallisirt, so erhält man ziemlich dicke Prismen, die von kaltem Wasser nicht das gleiche Gewicht zur Lösung brauchen und ausserdem bei 120° schmelzen. Sie sind wie das ursprüngliche Jodid krystallwasserfrei.

- I. 0·1986 g im Vacuum getrocknet gaben 0·3067 g CO<sub>2</sub> und 0·1152 g H<sub>2</sub>O.  
 II. 0·1862 g im Vacuum getrocknet gaben 0·2870 g CO<sub>2</sub> (Wasser ging verloren).  
 III. 0·2358 g im Vacuum getrocknet gaben 0·1369 g AgJ.

In 100 Theilen:

	Berechnet	Gefunden		
		I.	II.	III.
C .....	42·10	42·11	42·03	—
H .....	6·50	6·74	—	—
J .....	31·82	—	—	31·37

Auch im Drehungsvermögen ist dieses neue Jodid verschieden vom ursprünglichen; es ist auch links gerichtet, aber mehr als doppelt so gross. Unter den früher mitgetheilten Bedingungen ist es —0·4450.

Wird das Jodid mit Silberchlorid in das Chlorid übergeführt, das syrupos eindunstet, so erhält man mit Goldchlorid eine harzige, nicht erstarrende Fällung, mit Platinchlorid gelbe, mikroskopische Körnchen, die in heissem Wasser ziemlich leicht löslich, aus diesem in Blättchen anschliessen, die regelmässige Sechsecke sind, häufig ineinandergewachsen. Sie schmelzen unter Schäumen bei 216° und sind krystallwasserfrei.

0·2089 g bei 110° getrocknet gaben 0·0433 g.

In 100 Theilen:

	Berechnet für	Gefunden
	[C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>4</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> ]	
Pt .....	20·46	20·72

Es kann daher gar kein Zweifel bestehen, dass das ursprüngliche Jodid in eine isomere Verbindung verwandelt worden ist.

Über die Ursache der Isomerie Vermuthungen aufzustellen ist nicht leicht. Racemisirung z. B. ist ausgeschlossen, da die neue Verbindung sogar stärker dreht als die ursprüngliche. Es konnte dafür festgestellt werden, dass die Ursache der Umlagerung die Wärmezufuhr beim Erhitzen mit Kaliumcarbonat nicht sein kann. Denn das bei  $176^{\circ}$  schmelzende Jodid im Glycerinbade langsam verflüssigt und einige Zeit beim Schmelzpunkt gehalten, verändert sich gar nicht. Die glasige Masse, die rasch krystallisirt, wenn beim Erkalten unter Röhren eingimpft wird, schmilzt bei  $171^{\circ}$  und nach dem Umkrystallisiren bei  $176^{\circ}$ . Das niedrig schmelzende Jodid, einige Minuten über seinem Schmelzpunkt gehalten, erstarrt zu einem klebrigen Harz, das beim Verdunsten der wässerigen Lösung Tafeln vom Schmelzpunkt  $134^{\circ}$  gibt, die sich vom höher schmelzenden in Form und Löslichkeit unterscheiden. Man hat es anscheinend mit ähnlichen Verhältnissen zu thun, wie sie bei der Umlagerung von Maleïnsäure in Fumarsäure etc. von Einfluss sind. Es soll dies genauer verfolgt werden.

Auch Ätzkali wirkt eigenthümlich ein. Zusatz zur concentrirten Lösung bewirkt die Abscheidung eines Öles, das in Äther löslich ist, sich aber bei anhaltendem Kochen auch dann äusserst schwierig löst, wenn man mit Wasser verdünnt hat. Man vermeidet seine Bildung nur dann, wenn man der heissen Lösung sehr allmählig Kalilauge zufügt. Deutlich alkalische Reaction tritt ein, wenn etwas mehr wie 3 Moleküle, also die zur Verseifung und Jodabspaltung nöthige Menge KOH, eingetragen sind.

Das Öl ist ein Gemenge, welches u. A. das Hydroxyd des Dimethylcincholoiponsäureesters enthalten dürfte, wenigstens gab es mit Platinchlorid in geringer Menge ein Salz, das mit dem aus dem Chlorid dargestellten die grösste Ähnlichkeit hatte und auch der berechneten Zusammensetzung sehr nahe kommt.

0·1269 g gaben 0·1639 g CO<sub>2</sub>, 0·0621 g H<sub>2</sub>O und 0·0272 g Pt.

In 100 Theilen:

	Berechnet	Gefunden
C .....	35·22	35·22
H .....	5·45	5·43
Pt .....	20·46	21·46

Der Hauptbestandtheil des Öles muss noch festgestellt werden.

Bei Versuchen, durch Verschmelzen des Jodids mit Ätzkali stickstofffreie Säuren zu erhalten, zeigte sich, dass die Aminabspaltung in zwei scharf getrennten Phasen erfolgt, bei denen die eine bei 240°, die andere gegen die Thermometergrenze liegt. Die Ausbeute an Säuren ist gering, die Säuren sind ein Gemenge, aus welchem bisher nur Oxalsäure rein erhalten wurde.

Die Versuche werden fortgesetzt und soll über sie in einiger Zeit berichtet werden.

---