

Zur Constitution der Chinaalkaloide.

(VI. Mittheilung.)

Die Überführung der Cincholoiponsäure in eine stickstofffreie Säure

von

Zd. H. Skraup,

w. M. k. Akad.

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

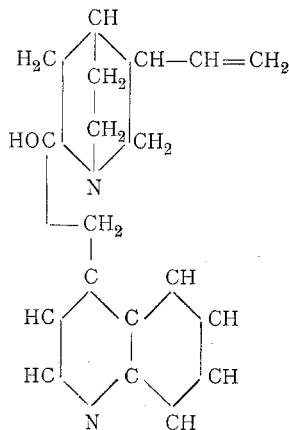
(Mit 1 Textfigur.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 5. Juli 1900.)

Die Untersuchung der Constitution der Chinaalkaloide, die in einem längeren Zeitraume vorzüglich von Königs und mir vorgenommen worden ist, hat zu einem gewissen Abschlusse geführt, und Königs hat vor einiger Zeit für das Cinchonin und einige seiner Abbauproducte Formulierungen veröffentlicht, welche nach dem gegenwärtigen Stande die wahrscheinlichsten sind.

Die dem Cinchonin zukommende Formel ist nach Königs

(Cinchonin)



mit ganz demselben Rechte in Betracht kommen und dann für das Cinchonin und Chinin eine demgemäß veränderte Formulierung.

Es ist zwar unbestreitbar, dass die von Königs vorzüglich berücksichtigte Formel für den Übergang von Cinchonin in Apocinchen, dessen Constitution Königs festgestellt hat, eine einfachere Erklärung zulässt, als die andere Formel; es kann aber deshalb dieser Übergang doch noch nicht als abschließender Beweis für die Constitution des Cinchonins und Chinins genügen. Denn der Übergang von Cinchonin, beziehlich des aus diesem entstehenden Cinchens in Apocinchen erfolgt unter Umständen, die in mehr als einer Hinsicht auffällig sind und ist ohne tiefergreifende Umlagerungen überhaupt nicht erklärlich.

Im Gegentheile, ist die Constitution der Säure genau festgestellt, so wird auch der Mechanismus der Umwandlung von Cinchen in Apocinchen auf festere Grundlagen gebracht, dessen Constitution durch die classischen Untersuchungen von Königs außer Zweifel ist.

Demzufolge scheint es unerlässlich, die Untersuchung der Cincholoiponsäure so weit zu führen, dass die erwähnte Unsicherheit verschwindet.

Dieses ist nun durch weiteres Studium des Methyljodidmethylcincholoiponsäureesters gelungen, den ich schon vor längerer Zeit beschrieben habe.¹

Wie damals mitgetheilt worden, ist dieser ein quaternäres Jodid, das, mit Kaliumcarbonat erwärmt, in ein isomeres Jodid übergeht. Beim Erhitzen mit Ätzkali wird es jedoch tiefer verändert.

Über letztere Reaction soll heute berichtet werden.

Wird Jodmethylcincholoiponsäuredimethylester, der in der Folge kurzweg »Jodmethylester« genannt werden soll, mit concentrirter Kalilauge erwärmt, so spaltet er Jodwasserstoff ab und geht in ein jodfreies ätherlösliches Öl über, welches der Diäthylester einer jodfreien zweibasischen Säure ist und einmal gebildet selbst von alkoholischer Kalilauge nur sehr langsam verseift wird.

¹ Monatshefte, 1896, 389.

Gleichzeitig entsteht unter Verseifung die freie Säure selbst. Wird die Zerlegung jedoch mit verdünnter Kalilauge vorgenommen, dann kann das Auftreten von Öl vollständig vermieden werden, der Jodmethylester geht vollkommen in Lösung, welche dann ausschließlich die stickstoffhaltige jodfreie Säure enthält.

Die Reaction verläuft äußerlich ganz ähnlich wie die Zerlegung ähnlicher Verbindungen mit Ätzkali, z. B. des Jodmethylenates des Tropinsäureesters, die unter Austritt von Jodwasserstoff entstehenden Verbindungen sind aber ganz anders constituirt. Während z. B. Willstädter aus dem Tropinsäureesterjodmethylat unter Sprengung des Ringes eine ungesättigte Säure mit offener Kette, die Methyltropinsäure erhielt, welche bei weiterer und energischerer Einwirkung von Ätzkali unter Abspaltung von Dimethylamin und Ameisensäure eine gesättigte Dicarbonsäure, die Adipinsäure liefert, ist bei dem »Jodmethyl-ester« der Cincholoiponsäure der Austritt von Jodwasserstoff mit neuerlicher Ringschließung verbunden.

Dies geht aus folgenden Thatsachen hervor:

Die bei Einwirkung von Ätzkali entstehende stickstoffhaltige Säure hat keinerlei Eigenschaften einer ungesättigten Verbindung. Kochen mit Chromsäure, mit Salpetersäure oder mit Kaliumpermanganat verändert sie nicht, und in allen Fällen, wo der Nachweis versucht wurde, konnte sie fast quantitativ wieder zurückgewonnen werden. Sie addirt allerdings Brom, das Additionsproduct ist aber äußerst unbeständig, geht leicht in die ursprüngliche Säure über und ist nach all seinen sonstigen Eigenschaften als durch Bindung von Brom am Stickstoff entstandenes Perbromid aufzufassen.

Da die Säure ihrer Zusammensetzung nach aber eine gesättigte Verbindung mit offener Kette nicht sein kann, muss sie ringförmig constituirt und infolge ihrer Beständigkeit gegen Permanganat deshalb eine gesättigte cyclische Verbindung sein.

Eine solche könnte derart entstehen, dass der Piperidinring erhalten bleibt und aus der N—(CH₃)₂-Gruppe ein Methyl in den Kern an die Stelle des mit Jod als Jodwasserstoff ausgetretenen Wasserstoffatoms tritt. Diese Möglichkeit wird aber dadurch ausgeschlossen, dass in der neuen Säure die zwei

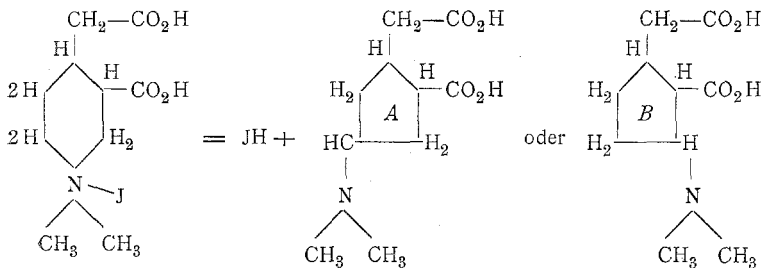
Methylgruppen nachweislich mit dem Stickstoffe nach wie zuvor verbunden sind, denn die nach Herzig-Meyer ausgeführte Bestimmung der mit dem Stickstoffe verbundenen Alkylreste gab Zahlen, die für zwei Alkyle sehr gut stimmen.

Dass die neue Säure noch immer tertiär gebundenen Stickstoff enthält, geht überdies auch daraus hervor, dass sie, mit Jodmethyl erwärmt, wiederum 1 Mol. derselben addiert.

Nach allen Analogien ist die Bildung eines Pentanringes die allerwahrscheinlichste. Wäre ein anderer Ring, etwa ein Tetranring, entstanden, hätten sich auch Alkylseitenketten bilden müssen. Diese sind aber angesichts der großen Widerstandsfähigkeit der Säure gegen Oxydationsmittel so gut wie ausgeschlossen.

Unter diesen Voraussetzungen liegt es am nächsten, die Säure als dimethylamidiertes Derivat einer Cyclopentanverbindung aufzufassen. Wie nachstehende Formeln zeigen, kann eine solche in zweifacher Weise erfolgen, je nachdem die Bindung zwischen Stickstoff und Kohlenstoff zunächst dem Carboxyl oder weiter entfernt gelöst wird.

Methyl-Cincholoiponsäure-
Methyljodid



Thatsächlich entsteht auch der Ester der Säure in zwei Modificationen, die eine allerdings nur in sehr kleiner Menge.

Der Cyclopentanring erklärt auch die große Widerstandsfähigkeit der Säure gegen schmelzendes Ätzkali.

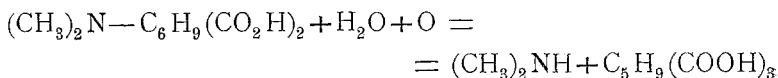
Dieses greift die Säure erst bei sehr hoher Temperatur unter Abspaltung von Dimethylamin an. Andere Amine oder Ammoniak treten hiebei nicht auf.

In theilweiser Berichtigung der früheren Angaben liegt die Temperatur, bei welcher die Reaction energisch eintritt, bei 270 bis 280°.

Bemerkenswert ist, dass Oxalsäure bei der Kalischmelze nur dann auftritt, wenn die Zersetzungstemperatur langsam erreicht wird, aber auch nicht in Spuren nachzuweisen war, wenn man möglichst rasch bis auf 270 bis 280° erhitzte.

Neben flüchtigen Säuren, unter diesen in kleiner Menge Ameisensäure, entsteht als Hauptproduct eine gut krystallisierende Säure, welche dreibasisch und nach der Formel $C_8H_{12}O_6$ zusammengesetzt ist. Die Säure wird durch Jodwasserstoffsäure auch bei 140° nicht angegriffen und ist gegen Kaliumpermanganat vollkommen beständig.

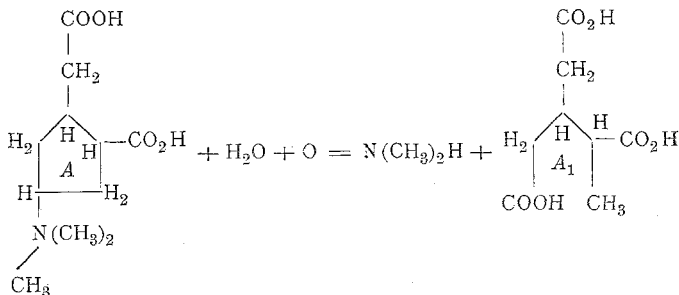
Die Bildung der Säure geht also nach der Gleichung



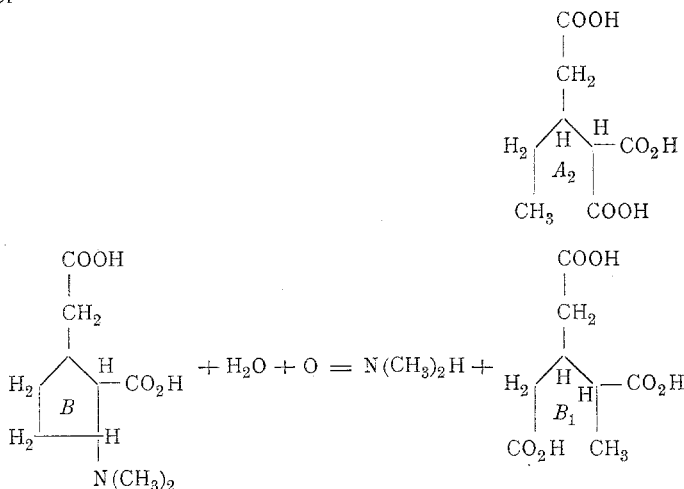
vor sich, es findet Abspaltung von Dimethylamin und Oxydation, nicht aber wie bei der Methyltropinsäure Zersplitterung der Kohlenstoffkette statt, sondern der mit der $(CH_3)_2N$ -Gruppe verbunden gewesene Kohlenstoffcomplex bleibt erhalten.

Die entstandene dreibasische Säure muss nach Zusammensetzung und Verhalten gesättigt mit offener Kette sein.

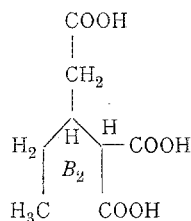
Aus jeder der zwei formulierten isomeren Cyclopetanverbindungen kann eine derartige Säure in zweifacher Weise entstehen, je nachdem der mit dem Stickstoffe verbundene Kohlenstoff die Carboxylgruppe liefert und der benachbarte eine Methylgruppe oder umgekehrt.



oder



oder

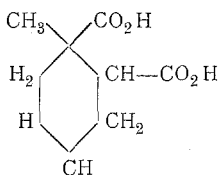


Da aber $A_1 = B_1$ und $A_2 = B_2$ ist, sind nur zwei Säuren zu erwarten, ob nun die eine oder die andere, schließlich ob beide stickstoffhaltige Säuren A und B vorgelegen sind.

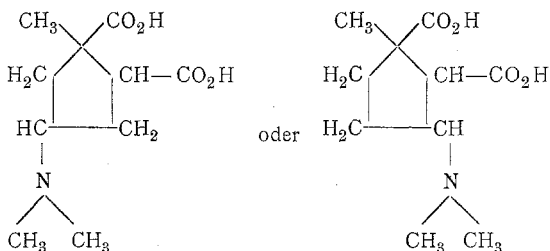
Von diesen zwei Säuren ist aber jene, welcher die Formel $A_2 = B_2$ zukommt, wenig wahrscheinlich, weil sie eine substituierte Malonsäure vorstellt, die wahrscheinlich schon in der Kalischmelze unter Abspaltung von CO_2 in eine zweibasische Säure $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$ übergehen müsste, sicher aber beim anhaltenden Erhitzen, während die erhaltene Verbindung mit Jodwasserstoff mehrere Stunden auf 140° erhitzt, ganz unverändert blieb. Es kommt daher nur die Formel $A_1 = B_1$ in Betracht.

Vorausgesetzt nun, die gemachten Annahmen seien alle richtig und die Cincholoiponsäure hätte die im Anfange vorerst ins Auge gefasste Constitution, so sollte die durch die erwähnten Reactionen erhaltene stickstofffreie Säure A_1 , die Pentandisäure-2-Methyl-3-Äthylsäure sein, deren Formel in A_1 dargestellt ist.

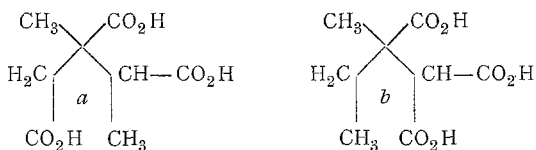
Wenn aber die Cincholoiponsäure die früher erwähnte Formel nicht hat, sondern die Formel



dann würde sie als »Jodmethylester« mit Kalilauge zersetzt die zwei stickstoffhaltigen Säuren



geben, von denen jede unter Austritt von Dimethylamin und Anlagerung von Wasser und Sauerstoff wieder in zweierlei Art gespalten werden könnte, wobei aber, ebenso wie früher auseinandergesetzt, doch wieder nur zwei stickstofffreie Säuren entstehen könnten, welche wären:



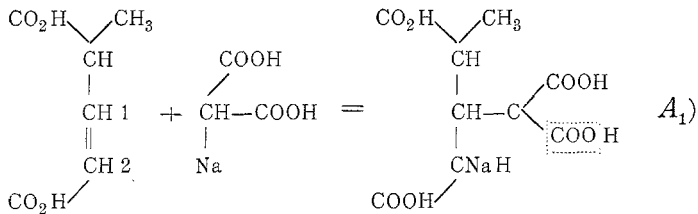
von denen *b* als substituierte Malonsäure aus den früher erwähnten Gründen wiederum außer Betracht bleiben muss, und *a* die Pentandisäure-2-Methyl-3-Methyl-3-Methylsäure ist.

Und somit lässt sich die Entscheidung, ob die Cincholoiponsäure die eine oder die andere Constitution hat und ebenso Cinchonin und Chinin, dadurch treffen, dass man feststellt, ob die aus der Cincholoiponsäure erhaltene stickstofffreie Säure die Pentandisäure-2-Methyl-3-Äthylsäure oder die Pentandisäure-2-Methyl-3-Methyl-3-Methylsäure ist.

Auf analytischem Wege würde dieses außerordentlich schwierig gewesen sein und überdies einen Aufwand von Material erfordert haben, wie es mir nicht zur Verfügung stand.

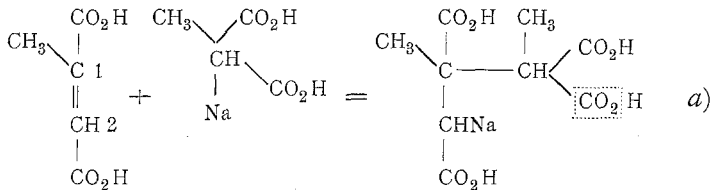
Dafür ließ sich eher hoffen, auf synthetischem Wege die Frage zu lösen.

Die Säure A_1 wird vermuthlich aus dem Methylglutaconsäureester durch Anlagerung von Natriummalonsäureester entstehen,



da nach allen bisherigen Erfahrungen bei Addition des Natriummalonsäureesters das Na an das mit 2 bezeichnete, der Malonsäurerest an das mit 1 bezeichnete Kohlenstoffatom angelagert und die durch Addition entstehende vierbasische Säure als substituierte Glutarsäure leicht Kohlendioxyd abspalten und dadurch eine Verbindung der Formel A_1 geben wird.

Eine Säure von der Formel a ist vermuthlich wieder aus Citraconsäureester und Natriummethylmalonsäureester darstellbar,



denn auch hier ist zu erwarten, dass das Natrium bei 2, der Methylmalonsäurerest bei 1 antritt und nicht verkehrt, und weiterhin wird aus der entstandenen vierbasischen Säure eines der Malonsäurecarboxyle, wie der punktierte Strich andeutet, leicht austreten müssen.

Die Synthese beider Säuren ist ohne wesentliche Schwierigkeit gelungen, sie wurden beide zunächst als dicke Öle erhalten. Die aus Methylglutaconsäure, welche die Formel A_1 haben muss, krystallisierte nach dem Einimpfen mit einer Spur der Säure aus Cinchonin mit großer Leichtigkeit und zeigte in allen Verhältnissen mit dieser so vollkommene Übereinstimmung, dass die Identität beider Säuren wohl nicht bezweifelt werden kann.

Leider ist es bisher nicht gelungen, die aus Citraconsäure dargestellte Säure von der Formel a rein zu erhalten und die aus obiger Thatsache voraussichtliche Verschiedenheit von der Säure aus Cinchonin experimentell darzuthun. Doch lässt sich dafür immerhin die Thatsache ins Feld führen, dass es zum Unterschiede von der synthetisch erhaltenen Säure A_1 nicht gelungen ist, durch Impfen mit der Säure aus Cinchonin Krystallisation zu erzielen.

Durch den geglückten Nachweis, dass die aus der Cincholoiponsäure entstehende stickstofffreie Säure die Constitution einer Pentandisäure-2-Methyl-3-Äthylsäure hat, ist die structurale Constitution der Cincholoiponsäure festgestellt und soweit im Zeitalter der Tautomerie Constitutionsfragen endgiltig lösbar sind, auch die eingangs verzeichneten Formeln von Chinin und Cinchonin. Jetzt kann ernstlich darangegangen werden, auch noch die stereochemische Configuration zu erforschen, für welche bislang nur wenige Anhaltspunkte gewonnen worden sind. Hoffentlich wird dies kürzere Zeit in Anspruch nehmen, als für die structurelle Erforschung nöthig gewesen ist.

Die Überführung der Cincholoiponsäure in die erwähnte stickstofffreie Verbindung hat aber noch das Interesse, dass sie durch Reactionen erfolgt, welche ganz ungewöhnlich verlaufen. Um hierüber einigen Aufschluss zu erlangen, sollen der Cincholoiponsäure ähnliche Säuren, vor allem die Hexahydrocinchomeronsäure untersucht werden. Versuche hierüber sind schon im Gang und möchte ich bitten, mir diese vorläufig zu überlassen, da diese infolge der Schwierigkeit der Materialbeschaffung einige Zeit in Anspruch nehmen dürften.

Experimenteller Theil.

Darstellung des Jodmethylmethyleincholoiponsäurediäthylesters (»Jodmethylester«).

Wie ich seinerzeit mitgetheilt habe,¹ kann die Methylierung des Cincholoiponsäureesters in einem Zuge beendet werden, ohne dass es nothwendig ist, den intermediär entstehenden tertiären methylierten Ester zu isolieren. Die Beschaffung größerer Mengen des »Jodmethylesters« bietet demnach keine besonderen Schwierigkeiten, wenn der Äthylester der Cincholoiponsäure zur Verfügung steht. Da aber, wie damals auch schon bemerkt worden ist, gerade das Krystallisieren des Cincholoiponsäureesters in Form seiner Salzsäureverbindung, die bei der Esterification zunächst erhalten wird, nicht immer leicht gelingt, ist versucht worden, ob nicht schon das Rohproduct der Esterification bei der Methylierung anwendbar ist.

In der That ist es der Fall. Die Ausbeute ist zwar geringer, als wenn man von der reinen Salzsäureverbindung des Cincholoiponsäureesters ausgeht (70%), aber immerhin soweit zufriedenstellend (recht übereinstimmend 47% der Theorie), dass die Minderausbeute durch den wesentlichen Zeitgewinn aufgewogen ist.

100 Theile krystallisierter salzsaurer Cincholoiponsäure werden fein gepulvert, mit der zehnfachen Menge von absolutem Alkohol übergossen, mit Salzsäure unter Kühlung gesättigt, dann 3 Stunden am Rückflusskühler gekocht und im Vacuum möglichst abdestilliert. Zum dicken Rückstande fügt man 50 *cm*³ Methylalkohol und die aus 50 g KHCO_3 durch vorsichtiges Erhitzen bereitete Pottasche, die staubförmig sein muss, sowie 70 g Jodmethyl und erwärmt unter Rückfluss bis zur fast völligen Beendigung der Kohlensäureentwicklung. Dann, nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde, kommt wieder Pottasche, und zwar aus 45 g KHCO_3 und 100 g Methyljodid, dazu. Es wird dann noch eine Stunde am Rückflusskühler erwärmt, sodann von

¹ Monatshefte für Chemie, 1896, 388.

den ungelösten Salzen abgesaugt, mit Alkohol nachgewaschen und nach Zusatz von Wasser auf etwa 300 g eingedampft. Man erhält derart in zwei aufeinanderfolgenden Krystallisationen 85 g des Jodmethylates.

Bei einem Versuche wurde als Verdünnungsmittel statt Methylalkohol Chloroform verwendet und mit diesem auch die Salze extrahiert; die Ausbeute war nicht besser und das Arbeiten unangenehmer, da das Jodmethylat in Chloroform viel schwieriger löslich ist und sich auch mehr färbt.

Die späteren Mutterläugen des Jodmethylates, die nicht mehr oder schwer krystallisieren, geben mit concentrirter Pottaschelösung ein Öl, das mit Chloroform extrahiert und neuerdings mit Methyljodid erhitzt wieder etwa 20 g vom »Jodmethylester« liefert. In den Mutterlaugen ist daher die Anwesenheit des tertiären Methylcincholoiponsäureesters anzunehmen.

Erhebliche Mengen von »Jodmethylester« sind in ihnen nicht vorhanden, sondern im wesentlichen Producte secundärer Reactionen. Das geht daraus hervor, dass, als größere Mengen der Mutterlaugen mit Ätzkali verschmolzen wurden, die später beschriebene stickstofffreie Säure, die beim Verschmelzen des »Jodmethylesters« erhalten wird, nur in sehr kleiner Menge entstanden war.

Abspaltung von JH aus dem Methyljodid-Methyl-Cincholoiponsäureester (»Jodmethylester«).

Wie schon erwähnt wurde, wird das Jodid von Alkalien und kohlen-sauren Alkalien nicht leicht, wenn aber, dann derart gespalten, dass gleichzeitig neben dem Austritte von Jodwasserstoff auch Verseifung erfolgt. Letztere kann theilweise verhindert werden, wenn in möglichst concentrirter Lösung sehr rasch und nicht zu hoch erwärmt wird. Sie ist bei Verarbeitung größerer Mengen leider Hauptreaction.

Da die Constitution des Esters, beziehungsweise der Säure nicht vollständig festgestellt werden konnte, soll, um die Ähnlichkeit mit den analogen Derivaten der Tropinsäure anzudeuten, vorläufig der Namen Dimethylcincholoiponsäure in Anwendung kommen.

Um den Ester in größerer Menge zu erhalten, verfährt man folgendermaßen:

Man löst das Jodid in seinem halben Gewichte Wasser, erwärmt auf etwa 60° und gibt dann das gleiche Gewicht einer 50% KOH-Lauge zu, die gleichfalls 60° warm ist, schüttelt einige Secunden heftig durch und kühlt dann sofort ab. Auf der fast ungefärbten Lauge schwimmt dann der Ester als gelbliches Öl, das mit Äther aufgenommen, mit etwas Wasser gewaschen, mit CaCl_2 getrocknet und nach Entfernung des Äthers im Vacuum destilliert wird. Bei einem Drucke von 16 mm geht es zwischen 167 bis 169° , davon die Hauptmenge zwischen 167 bis 168° über, nur wenige Tropfen bei 171° (Badtemperatur 180 bis 210°), im Kolben bleibt ein sehr geringer Rückstand.

Der Ester ist frisch destilliert eine farblose Flüssigkeit von schwach aminartigem Geruche, die in Wasser schwer löslich ist und diesem stark alkalische Reaction gibt. Die Lösung fällt aus Silbernitrat Silberoxyd.

Nach längerem Stehen des Esters setzen sich in ihm braune Öle ab. Er enthält Spuren einer Verunreinigung, die, in verdünnter Schwefelsäure unlöslich, sich beim Ansäuern in Form leichter krystallinischer Prismen abscheidet. Durch Destillation war sie nicht zu entfernen. Doch war deutlich wahrnehmbar, dass sie vorwiegend in den schwerer flüchtigen Antheilen auftritt.

Da sowohl die niedere, als auch die etwas höher siedende Fraction gut übereinstimmende Zahlen geben, ist mit Rücksicht auf die Zeretzlichkeit des Materials von einer weiteren Reinigung Abstand genommen worden. Überdies zeigte die Verseifung des Esters, dass ihm, von der kleinen Verunreinigung abgesehen, die vermuthete Formel zukommen muss.

1. Fraction. $0\cdot2107$ g gaben $0\cdot1742$ g H_2O und $0\cdot4767$ g CO_2 .
2. Fraction. $0\cdot2156$ g gaben $0\cdot1788$ g H_2O und $0\cdot4864$ g CO_2 .

In 100 Theilen:

	Berechnet für	Gefunden	
	$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_4(\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{CH}_3)_2$	I	II
C	62·22	61·52	61·82
H	8·88	9·21	9·18

Der Ester gibt mit Goldchlorid eine ölige Fällung, die nicht krystallisiert, ebenso mit Pikrinsäure, dafür aber ein leicht krystallisierendes Chloroplatinat.

Platinsalz. 0.5 cm^3 des Esters; mit der für $\frac{1}{2}$ Mol. berechneten Menge der Lösung von Platinchlorowasserstoff verrieben, gibt ein anfänglich klebriges, später erstarrendes Platinat, das in kaltem Wasser sehr schwer, in heißem Wasser aber ziemlich leicht löslich ist und beim Erkalten in schimmern- den Blättchen anschießt, die unter dem Mikroskop als unregel- mäßige Tafeln erscheinen. Es schmilzt bei 211 bis 212° .

0.2131 g bei 110° getrocknet gaben 0.2694 g CO_2 und $0.0990 \text{ g H}_2\text{O}$.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2]_2 \text{Pt Cl}_6 \text{H}_2$	Gefunden
C	35.17	34.92
H	5.44	5.22

Ich habe seinerzeit angegeben, dass dieses Chloroplatinat identisch ist mit jenem, welches aus dem Dimethylcincho- loiponsäurediäthylesterchlorid entsteht und zur Erklärung an- genommen, dass bei der Einwirkung von Kalilauge auf den »Jodmethyl ester« theilweise die quaternäre Ammoniumbase entsteht. In der That haben die Platinsalze in Zusammen- setzung, Schmelzpunkt und sonstigen Eigenschaften die größte Ähnlichkeit. Selbstverständlich muss diese Annahme verlassen werden.

Von diesem Platinsalz erhält man etwa nur 30% der Theorie.

Wird die Mutterlauge der Fällung mit Chlorammonium vom Platinchlorid befreit, so tritt auf Zusatz von Pottasche eine ölige Trübung ein, die in Äther übergeht und nach Trocknen mit Ätzkali und Verdunsten als in Wasser nicht lös- liches Öl hinterblieb, das aber in verdünnter Schwefelsäure löslich ist und mit Platinchlorid keine Fällung gibt.

Nachdem nur ein Theil des Esters ein schwerlösliches Platinsalz liefert, der andere nicht, so liegt der Ester in zwei isomeren Modificationen vor. In der Einleitung ist hiefür eine Erklärung mitgetheilt.

Dimethylcincholoiponsäure.

Die freie Säure entsteht bei Darstellung des Esters neben diesem und befindet sich in der wässrig-alkalischen Schicht. Will man sie ausschließlich erhalten, dann ist darauf Rücksicht zu nehmen, dass der Ester, einmal gebildet, äußerst schwierig verseift wird.

Man löst zu diesem Behufe den »Jodmethylester« in verdünntem Alkohol und lässt unter Erwärmen am Wasserbade Kalilauge mit der Vorsicht langsam zufließen, dass man bei jedem Tropfen abwartet, bis die durch intermediäre Bildung des Esters entstandene leichte Trübung verschwunden ist. Bei Anwendung titrierter Kalilauge beobachtet man alkalische Reaction erst dann, wenn 3 Mol. Ätzkali verbraucht sind.

Zur Isolierung der Säure ist ein ziemlich complicierter Weg nöthig. Die kalische Lösung wird mit Schwefelsäure angesäuert, die berechnete Menge Silberoxyd eingetragen, vom Jodsilber abfiltriert, ein etwaiger Silberüberschuss durch Schwefelwasserstoff entfernt, mit Kaliumcarbonat neutralisiert und dann die für 1 Mol. berechnete Menge verdünnter Schwefelsäure wieder zugegeben und nun durch starkes Einengen, schließlich durch Zusatz von Alkohol das Kaliumsulfat vollständig abgeschieden. Der Alkoholzusatz ist so zu regeln, dass die Lösung höchstens 50% Weingeist enthält, da sonst ein Theil der Säure mit dem Kaliumsulfat ausfällt. Nachdem aus dem Filtrat vom Kaliumsulfat der Weingeist verdampft ist, wird die Schwefelsäure genau mit Ätzbaryt ausgefällt und dann wieder eingedampft, bis reichliche Krystallisation eingetreten ist, da die Säure in heißem Wasser wenig mehr als in kaltem löslich ist.

Die ganz ungefärbten Krystalle werden zur Reinigung im Wasser gelöst, bis zur beginnenden Krystallisation concentrirt und dann unter häufigem Umrühren über Schwefelsäure stehen gelassen. Die Säure ist in Wasser ziemlich leicht, in 50% Alkohol sehr schwer, in absolutem gar nicht löslich; man befreit sie daher von der Mutterlauge am einfachsten, indem man absaugt, mit 50%, dann mit einem stärkeren, schließlich mit absolutem Alkohol nachwäscht.

Die Dimethylcincholoiponsäure bildet weiße, kleine Krystalle, die sauer reagieren und krystallwasserfrei sind. Im Capillarrohre erhitzt, wird sie von 240° an braun und schmilzt bei 286 bis 287° zu einer dunkelbraunen Flüssigkeit.

0·1867 g bei 100° getrocknet gaben 0·3816 g CO₂ und 0·1326 g H₂O.

In 100 Theilen:

	Berechnet für C ₁₀ H ₁₇ NO ₄	Gefunden
C	55·59	55·74
H	7·75	7·89

Gegen Kalilauge reagiert sie als einbasisch.

0·1063 g mit Phenolphthaleïn titriert brauchten 5·05 cm³ $\frac{1}{10}$ NKOH.

In 100 Theilen:

	Berechnet für 1 Mol. KOH	Gefunden
	26·04	26·83

Der Endpunkt ist nicht scharf. Beim Eindampfen der titrierten Lösung hinterblieb das Kalisalz in langen feinen Prismen.

Golddoppelsalz. Die wässrige Lösung der Säure gibt mit Platinchlorid keinen Niederschlag, wohl aber mit Goldchlorid. Man erhält es sofort krystallisiert, wenn die Säure in der 10fachen Menge heißen Wassers gelöst und mit der berechneten Menge Goldchlorid vermischt wird. Beim Erkalten fallen hellgelbe, schimmernde Blättchen von unregelmäßiger Form, die in kaltem Wasser schwierig, leicht in warmem löslich sind, bei etwa 192° sintern und bei 201 bis 202° unter schwacher Gasentwicklung schmelzen. Die Doppelverbindung ist krystallwasserfrei.

0·2438 g bei 100° getrocknet gaben 0·1939 g CO₂, 0·0702 g H₂O und 0·0874 g Au.

In 100 Theilen:

	Berechnet für C ₁₀ H ₁₇ NO ₄ AuCl ₄ H	Gefunden
C	21·63	21·69
H	3·25	3·20
Au	35·52	35·43

Dieselbe Säure entsteht auch, wenn der früher beschriebene Ester verseift wird. Dass dessen Verseifung schwierig erfolgt, ist schon erwähnt. 2 g Ester mit 3 cm³ Kalilauge von 50%₀ und 9 cm³ Wasser am Wasserbade erhitzt, waren erst nach zweistündiger Einwirkung gelöst. Auch verdünnte Schwefelsäure wirkt nur langsam ein. Der in der eben nöthigen Menge verdünnter Säure gelöste Ester scheidet allerdings nach halbstündigem Erhitzen am Wasserbade mit Pottaschelösung kein Öl mehr ab und mit Ätzbaryt von Schwefelsäure befreit, krystallisirt nach entsprechender Concentration etwas Säure vom Schmelzpunkte 285° aus, aber nur in sehr geringer Menge. Wird aber die Mutterlauge dieser Krystalle mit mehr Schwefelsäure im Rohre durch 3 Stunden auf 110° erhitzt, so erhält man nach Wiederholung der Operationen die Säure fast quantitativ. Sie zeigte den Schmelzpunkt 285 bis 286°, gab ein Goldsalz vom Schmelzpunkte 202° und auch in den sonstigen Eigenschaften völlige Übereinstimmung. Darnach scheint sie ebenso wie die Cincholoiponsäure beim Erwärmen mit verdünnten Säuren vorwiegend in die Estersäure überzugehen, die dann weiter schwierig verseift wird.

Das Goldsalz zeigte auch die berechnete Zusammensetzung:

0·2798 g bei 100° getrocknet hinterließen 0·0997 g Au.

In 100 Theilen:

	Berechnet	Gefunden
Au	35·52	35·75

Verhalten gegen Oxydationsmittel.

Der Ester der Dimethylcincholoiponsäure, in der eben nöthigen Menge verdünnter Schwefelsäure gelöst, reducirt Permanganat ziemlich rasch; bei Anwendung gemessener Mengen zeigte sich, dass die zwei Atomen Sauerstoff entsprechende Menge von Permanganat fast augenblicklich verbraucht wurde, dann wurde die Entfärbung langsamer und wurde ganz auffällig träger, als 4 Atome Sauerstoff verbraucht waren.

Dagegen wird die freie Säure, gleichgiltig ob sie in Wasser allein oder mit Schwefelsäure oder Kaliumcarbonat aufgelöst ist, von Kaliumpermanganat, und zwar vom ersten Tropfen an, außerordentlich schwierig angegriffen. 0·5 g Säure, mit der für 4 Atome O berechneten Menge Kaliumpermanganat in reinem Wasser gelöst, 8 Stunden am Wasserbade erwärmt, hatten die Farbe fast nicht verändert, und Braunstein war nur in höchst geringer Menge abgeschieden. Nach mehrwöchentlichem Stehen hatte der Kolbeninhalt sich auch noch nicht weiter verändert. In schwefelsaurer Lösung geht die Oxydation etwas rascher, doch brauchte bei Wasserbadwärme die 4 Atomen Sauerstoff entsprechende Menge Chamäleonlösung auf einmal zugesetzt bis zur Entfärbung fast 12 Stunden. In keinem Falle ließen sich durch Extraction mit Äther mehr wie Spuren saurer Verbindungen isolieren.

Auch gegen andere Oxydationsmittel ist die Säure sehr widerstandsfähig.

1 g Säure in 2 cm^3 Wasser gelöst wurden mit 7 cm^3 20% Chromsäurelösung und 1·3 cm^3 conc. H_2SO_4 im Rohre auf 150° erhitzt; nach einer halben Stunde war Verdunkelung und erst nach 5 Stunden Reingrünfärbung eingetreten. Das Rohr öffnete sich unter Druck, der Inhalt mit Wasserdampf destilliert gab nur höchst geringe Mengen flüchtiger Säuren [3 cm^3 $\frac{1}{10}$ N. Ba (OH)₂], und Äther extrahierte nach wiederholtem Schütteln nur 0·01 einer nicht krystallisierten Substanz. Als die mit Äther extrahierte chromhältige Flüssigkeit mit Baryt bis zur alkalischen Reaction versetzt wurde, trat Amingeruch auf, und aus dem Filtrat vom Chromniederschlage krystallisierte nach genauer Ausfällung mit Schwefelsäure und entsprechender Concentration sehr reichlich die unveränderte Säure aus. Sie verflüchtigte sich bei 283° und gab das charakteristische Goldsalz vom Fp. 203.

Als 1 g Säure mit 10 cm^3 Salpetersäure vom sp. G. 1·4 und 5 cm^3 Wasser durch 2 Stunden auf 120° erhitzt wurden, war nur schwacher Druck im Rohre, und Äther extrahierte so gut wie gar nichts.

Diese Versuche, die zum Theile angestellt wurden, um möglicherweise einen Ersatz für die später beschriebene Oxy-

dation durch die Kalischmelze zu erhalten, welche letztere Reaction ziemlich schlechte Ausbeute gibt, verliefen daher ganz resultatlos.

Erwähnenswert ist, dass während die freie Dimethylcincholoiponsäure gegen Kaliumpermanganat so widerstandsfähig ist, als gesättigten Verbindungen charakteristisch ist, der Ester von Permanganat mit einer Schnelligkeit angegriffen wird, die für eine Doppelbindung gelten könnte. Dass eine solche nicht vorliegt, dürfte durch die weiter folgenden Versuche außer Zweifel kommen, und ist das verschiedene Verhalten von freier Säure und Ester wohl so zu erklären, dass letzterer in den Carboxyäthylgruppen angegriffen wird. Da solches auch bei Estern anderer gesättigter Säuren eintreten kann, dürfte die Prüfung von Säuren auf Doppelbindung durch ihr Verhalten gegen Permanganat mit einiger Vorsicht auszuführen sein, wenn hierbei der Ester angewendet wird.

Einwirkung von Jodmethyl auf den Ester der Dimethylcincholoiponsäure: Trimethylcincholoiponsäureesterjodid.

Die Dimethylcincholoiponsäure, sowie ihr Ester geben Amingeruch erst bei sehr energischem Verschmelzen mit Ätzkali. Nach den Beobachtungen von Willstädter war zu erwarten, dass nach abermaligem Anlagern von Jodmethyl die Spaltung in Amin (Trimethylamin) und stickstofffreie Verbindung leichter vor sich geht; deshalb wurde der Ester mit Jodmethyl verbunden.

Der Ester wurde hiezu nicht isoliert. Der aus 9 g des Methyljodids durch Lösen in 15 g H_2O und Zusatz von 45 cm^3 50% KOH abgeschiedene Ester wurde nach Aufnehmen in Äther, Waschen, Trocknen und Verjagen des Lösungsmittels mit überschüssigem Jodmethyl 1 Stunde am Wasserbade zum Kochen erhitzt. Das Gemisch blieb klar und schied auch nach längerem Stehen oder Zusatz von Äther nichts ab. Die alkoholische Lösung mit Äther vermischt trübte sich wohl, schied aber bloß ein Öl ab.

Wird das Reaktionsgemisch in Wasser aufgenommen und eingedampft, so scheiden sich eben vor völligem Eindampfen concentrisch gruppierte Krystalle ab, die in Wasser äußerst

leicht löslich sind. Ein Theil in wenig Wasser gelöst schied mit concentrirter Kalilauge ein Öl ab, das erst bei anhaltendem Kochen sich theilweise löste. Amingeruch war nicht wahrzunehmen, der Hauptzweck dieses Versuches also nicht erreicht.

Da die Isolierung des Jodides Schwierigkeiten bot, wurde auf dieselbe verzichtet, dieses durch AgCl entjodet und in das Gold- und Platindoppelsalz übergeführt.

Das Platinsalz fällt als in kaltem Wasser sehr schwer löslicher Niederschlag, der aus heißem Wasser, das ziemlich leicht löst, in matt orangegelben dünnen Tafeln auskrystallisiert, die unter dem Mikroskop zum Theile sechseckig, die meisten aber als unregelmäßige Spaltungsstücke erscheinen. Es schmilzt bei 220 bis 222° unter Schäumen und ist krystallwasserfrei.

0·3252 g bei 100° getrocknet gaben 0·4428 g CO₂, 0·1703 g H₂O und 0·0628 g Pt.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $(C_{15}H_{28}NO_4)_2PtCl_6$	Gefunden
C	36·74	37·13
H	5·75	5·81
Pt	19·87	19·31

Das Goldsalz ist ebenfalls in kaltem Wasser sehr schwer, in heißem Wasser auch nicht viel leichter löslich, dagegen sehr leicht in Alkohol; aus der alkoholischen Lösung fällt es kaltes Wasser in der Kälte als Öl. Man krystallisiert es am besten um, indem man es in heißem Alkohol löst und das gleiche Volumen heißes Wasser zufügt. Es krystallisiert dann direct und rasch in gelben, glänzenden, dünnen Blättern, die keine regelmäßige Gestalt haben. Es schmilzt bei 196° und ist frei von Krystallwasser.

0·2992 g geben 0·3168 g CO₂, 0·1237 g H₂O und 0·0944 g Au.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_{15}H_{28}NO_4AuCl_4$	Gefunden
C	28·78	28·91
H	4·48	4·52
Au	31·53	31·55

Nach der Zusammensetzung des Platin- und Goldsalzes hat also der Ester ein Molekül Jodmethyl wieder addiert.

Einwirkung von Brom.

Für die Abspaltung von Jodwasserstoff aus dem »Jodmethylester« der Cincholoiponsäure ist von Wichtigkeit, ob die entstehende Säure gesättigt ist oder nicht. Um hierüber directeren Aufschluss zu erhalten, wurde versucht, aus der Säure, bezüglich ihrem Ester Additionsverbindungen darzustellen.

0·486 g fein gepulverter Säure in einer Glocke über Brom gestellt, zerflossen zu einem braunrothen Harz, das sich bald nicht weiter veränderte und nach mehrstündigem Stehen über Kalk ins Vacuum kam. Nach 18stündigem Trocknen war die Substanz um 0·0963 g schwerer als ursprünglich, entsprechend 19·8% Gewichtszunahme. Eine Addition von 2 Brom erfordert 42·8% und selbst der Eintritt von 1 Bromatom noch immer 27·6%.

Zu 0·97 g Ester mit etwas Chloroform vermischt wurde eine Chloroformbromlösung getropft. Schon der erste Tropfen färbte sehr schwach weingelb, eine auffallendere Färbung trat erst ein, als drei Viertel der für 1 Mol. Brom berechneten Menge zugekommen war. Es wurde sodann der Rest auf einmal zugesetzt, wobei die Farbe jener entsprach, die etwa 0·01 g freies Brom im selben Volum zeigen würde.

Die Lösung wurde mit Soda und Wasser gewaschen, mit Chlorcalcium getrocknet und über Paraffin und Schwefelsäure im Vacuum verdunstet, wobei ein bräunliches Öl hinterblieb.

Dieses nahm im Vacuum auch nach 14tägigem Stehen merklich an Gewicht ab. Um über seine Zusammensetzung wenigstens einen Anhaltspunkt zu gewinnen, wurde in einem Theile nach Carius das Brom bestimmt, aus dem Rest mit Platinchlorid das ziemlich schwer lösliche Chloroplatinat dargestellt.

0·1425 g des gebrannten Esters wurden nach Carius 3 Stunden auf 180° erhitzt. Es trat übrigens schon in der Kälte energische Reaction mit Silbernitrat ein.

Das Halogensilber entsprach seiner Menge nach wohl dem Bromgehalte, der für ein Additionsproduct $C_{14}H_{24}NO_4$, Br_2 sich berechnet, war aber, wie die Reduction zu Silber zeigt, wesentlich Silberchlorid.¹

Denn 0·1287 g des Halogensilbers lieferten, im Wasserstoffstrome erhitzt, 0·0905 g Ag = 70·2 % Ag. Chlorsilber enthält 75·2, Bromsilber 57·4.

Das Chloroplatinat wurde mit Kalk geglüht und dann Halogen und Platin bestimmt. 0·2417 g gaben 0·0470 g Pt und 0·2116 g Halogensilber, sowie 0·0015 g Ag. Das Halogensilber gab bei der Reduction mit Wasserstoff 0·1580 g Ag, was einem Silbergehalte von 74·66 entspricht, für Chlorsilber berechnet 75·2. Das Verhältnis von Platin und Chlor berechnet sich mit 1:6. In dem Chloroplatinat ist also keine bromhältige Base, sondern eine überhaupt halogenfreie vorhanden.

Also auch das Verhalten des Esters gegen Brom spricht keineswegs dafür, dass eine ungesättigte Verbindung vorliegt.

Einwirkung von Bromwasserstoff.

Es wurde endlich geprüft, ob nicht bei höherer Temperatur Addition möglich ist und diese mit Bromwasserstoff versucht. 2 g Säure in 20 cm³ Bromwasserstoff vom Siedepunkte 126 gelöst und sodann bei —20° mit Bromwasserstoff gesättigt, wurden 3 Stunden auf 110° erhitzt. Der eingedampfte Rohrinhalt gab hübsche weiße Prismen, die in Wasser ziemlich leicht, schwierig aber in Bromwasserstoffsäure löslich, mit letzterer von der Mutterlauge befreit und über Kalk im Vacuum getrocknet wurden. Die Verbindung schmilzt unter Gasentwicklung, doch fast ohne Färbung, bei 271°.

0·2148 g mit CaO geglüht gaben 0·1378 g Ag Br.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_{10}H_{17}NO_4HBr$	Gefunden
Br.....	27·02	27·29

Die Zahlen stimmen für das bromwasserstoffsäure Salz der Dimethylcincholoiponsäure, eine Addition hat demnach auch hier nicht stattgefunden.

¹ Der hohe Halogengehalt rührt wahrscheinlich von Krystallchloroform her.

Einwirkung von Jodwasserstoffsäure (Alkylbestimmung nach Herzig-Meyer).

Die bisher beschriebenen Versuche machen doppelte Bindungen in der Dimethylcincholoiponsäure sehr unwahrscheinlich und sprechen mit Berücksichtigung ihrer Zusammensetzung für eine ringförmige Bindung. Eine solche könnte nun derart erfolgen, beziehlich erhalten bleiben, wenn Alkyle vom Stickstoff in den Kern treten. Ob das geschehen, musste die Herzig-Meyer'sche Methode lehren.

0·2990 g Säure im Vacuum zum constanten Gewichte getrocknet geben bei einer Zersetzungstemperatur von 240 bis 280° in der ersten Operation 0·6012 g AgJ, in der zweiten nicht einmal eine Trübung.

0·2670 g gaben 0·5477 g AgJ.

In 100 Theilen:

	Berechnet für		Gefunden	
	2 CH ₃	1 CH ₃		
CH ₃	13·95	7·01	12·83	13·09

Nachdem also am Stickstoff zwei Methylgruppen sitzen, ist der Ringschluss ohne Methylwanderung vor sich gegangen.

Spaltung der Dimethylcincholoiponsäure mit Ätzkali.

Bei dieser Reaction geht man selbstverständlich von dem »Jodmethylester«, dem Methylcincholoiponsäurediäthylester-Methyljodid aus. Sie erfordert gewisse Vorsicht. Von festem oder höchst concentrirtem Ätzkali wird der anfänglich entstehende Dimethylcincholoiponsäureester so schwierig angegriffen, dass er bei anhaltendem Erhitzen im offenen Gefäße zum großen Theile verdampft. Man muss deshalb für vorhergehende Verseifung sorgen.

Am einfachsten verfährt man derart, dass je 5 g des »Jodmethylesters« in 10 cm³ verdünntem Weingeist im Silbertiegel gelöst und sehr langsam mit 4 cm³ einer Kalilauge von 50%₀ versetzt werden. Es tritt dabei völlige Verseifung ein. Man fügt sodann 10 g festes Ätzkali zu und erhitzt über freier Flamme unter festem Rühren mit eingesenktem Thermometer. Die

Flüssigkeit wird bläulich, bei 140° erstarrt sie zu einem Krystallbrei, der bei 200° nahezu fest und rein weiß wird, bei 240° aber zu schmelzen beginnt und unter Bildung kleiner Gasbläschen und heftigem Amingeruche heftig schäumt. Bis zu 240° ist der Amingeruch sehr schwach, während beim Schmelzen der Methyltropinsäure die Zersetzung schon bei 160° beginnt. Die Schmelze ist in dicker Schicht röthlich, in der dünnen an der Tiegelwand ockergelb. Man lässt die Temperatur so rasch auf 270° steigen, dass eben kein Übersäumen stattfindet und beendet das Schmelzen bei dieser Temperatur, wenn der Schaum großblasig wird und bei Wegnahme der Flamme fast sofort einsinkt. Die Dauer einer Schmelze beträgt vom Beginne des Erhitzens über freier Flamme nur einige Minuten.

Die Schmelze wird in Wasser gelöst, mit Schwefelsäure übersäuert und aus ihr nun durch etwa 18maliges Ausäthern die entstandenen stickstofffreien Säuren gewonnen. Die gesammelten Ätherrückstände werden völlig abdestilliert und dann an freier Luft hingestellt, wobei nach ziemlich kurzer Zeit Krystallisation beginnt. Etwa die Hälfte der in den Äther übergegangenen Substanz krystallisiert. Die abgesaugten Mutterlaugen scheiden aber nach mehrmonatlichem Stehen noch reichliche Mengen von Krystallen ab, die auf Papier von der zähen Mutterlauge befreit werden, die dann aus dem Papier mit Wasser wieder gewonnen werden kann und nach noch längerem Stehen wieder dieselben Krystalle liefert.

Da beim Ausschütteln mit Äther dieser auch Jodwasserstoff löst und dieser dann Jod abscheidet, sind die, wie beschrieben, erhaltenen Krystalle meist gefärbt. Man erhält sie sofort rein weiß, wenn vor dem Ausschütteln die Jodwasserstoffsäure durch zugefügtes Silberoxyd beseitigt war.

Die Schmelze enthält neben der krystallisierten Säure erhebliche Mengen von flüchtigen Säuren, unter diesen etwas Ameisensäure. Als die Schmelzen von 45 g Jodmethylester nach dem Ansäuern im Wasserdampfströme destilliert wurden, reducierten aber nur die ersten Tropfen Silberlösung energisch.

Bei den ersten Versuchen wurde das Schmelzen mit Ätzkali sehr langsam vorgenommen; bei diesen enthielten die Ätherextracte erhebliche Mengen von Oxalsäure. Diese wurde

durch Neutralisation mit Ätzkalk beseitigt, wobei sie allein ausfiel und sodann die löslichen Kalksalze mit Kupferacetat gefällt, der Niederschlag sodann mit Schwefelwasserstoff zerlegt und eingedampft. Bei raschem Schmelzen entsteht Oxalsäure nicht in nachweisbarer Menge, und die Überführung in Kalk, beziehlich Kupfersalz ist deshalb und auch sonst nicht nothwendig.

Die krystallisierte Säure in Wasser eventuell unter Zusatz von Thierkohle wieder aufgelöst scheidet beim Concentriren zunächst eine sehr kleine Menge feiner Prismen, dann aber große, meist unregelmäßige dicke Prismen ab, die meist zusammengewachsen sind. Eine Trennung dieser zwei Krystallisationen, von denen die erste weit zurücktritt, ist sehr mühselig, weil bei fractionierter Krystallisation auch die späteren ganz homogen aussehenden Anschüsse beim Wiederauflösen und Eindampfen zu Beginn des Krystallisierens wieder kleinere Mengen der fremden Krystallisation zeigen. Die Verunreinigung dürfte eine kohlenstoffreichere Säure sein, da die Verbrennungen anfänglich zu viel Kohlenstoff ergaben. Es ist nicht gelungen, von ihr die zur Untersuchung annähernd hinreichende Menge zu gewinnen.

Bei sehr langsamer Krystallisation erhält man die Säure in anscheinend scharfkantigen Tafeln mit spiegelnden Flächen von recht guter Ausbildung. Die krystallographische Messung, welche Herr Dr. Ippen auszuführen die Güte hatte, wird weiter unten mitgetheilt.

Die Säure schmilzt, sehr vorsichtig erhitzt, bei $138\cdot5$ bis 140° , löst sich in Wasser schon in der Kälte sehr leicht, noch viel mehr in der Hitze. Auch trockener Äther löst ziemlich leicht, Benzol dagegen äußerst schwer. Dass sie bis auf die erwähnte kleine Beimengung homogen ist, geht daraus hervor, dass nach partiellem Lösen in Äther und Benzol alle Fractionen den unveränderten Schmelzpunkt hatten.

Die Säure enthält kein Krystallwasser. Die zweite Analyse wurde mit Material ausgeführt, welches auch beim Wiederauflösen die verunreinigende Substanz nicht mehr zeigte.

$0\cdot1332\text{ g}$ im Vacuum getrocknet gaben $0\cdot2312\text{ g CO}_2$ und $0\cdot0734\text{ g H}_2\text{O}$.

$0\cdot1741\text{ g}$ im Vacuum getrocknet gaben $0\cdot2988\text{ g CO}_2$ und $0\cdot0971\text{ g H}_2\text{O}$.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_8H_{12}O_6$	Gefunden	
C	47·05	47·32	46·91
H	5·88	6·10	6·19

Nach dem Ergebnisse der Titration ist sie dreibasisch.

0·1610 g brauchen mit Lakmus titriert 24 cm^3 $\frac{1}{10}$ NNaOH.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_8H_{12}O_6$	Gefunden
3 Mol. $\frac{1}{10}$ NaOH	147	149

Auch die Analyse des Silbersalzes stimmt am besten für diese Zusammensetzung, wenn sie auch keine scharfen Zahlen gab.

Die mit Ammoniak genau neutralisierte Lösung der Säure gibt mit Silbernitrat einen amorphen und gelatinösen Niederschlag, der vor der Pumpe gewaschen, im Vacuum getrocknet wurde. Er ist ziemlich lichtbeständig, und in Wasser fast unlöslich.

0·3234 g bei 100° getrocknet hinterließen 0·1908 g Ag.

	Berechnet für $C_8H_9Ag_3O_6$	Gefunden
Ag	61·71	59·1

Von den Salzen wurde nicht ein einziges krystallisiert erhalten.

Die neutralen Salze des Kaliums, Natriums und Ammoniums sind zerfließliche Öle, die in Wasser sehr leicht, in Alkohol schwer löslich sind.

Das Calcium- und Baryumsalz zeigen dieselben Löslichkeitsverhältnisse, beide dunsten zu spröden Gläsern ein und sind in der Hitze im Wasser viel schwerer löslich, als in der Kälte. Nach jedesmaligem Eindampfen der Barytsalzlösung scheiden sich beim Wiederaufnehmen mit Wasser unregelmäßige Platten ab, die ein Haufwerk amorpher Körner sind.

Eine Lösung der festen Säure in der zur Neutralisation eben nöthigen Menge $\frac{1}{10}$ N. KOH zeigt folgendes Verhalten:

Chlorzink. Zunächst keine Fällung, beim Kochen harzige Abscheidung, die in der Kälte vollständig wieder in Lösung geht.

Cadmiumnitrat. Schon in der Kälte flockige Fällung, die beim Kochen sich harzig vermehrt, beim Erkalten sich wieder vermindert.

Bleizucker gibt schon in der Kälte reichliche Flocken, die beim Kochen in schweren dichten Niederschlag übergehen, der beim Erkalten nicht abnimmt.

Kupferacetat. Schon in der Kälte bläulichgrüne Flocken, beim Kochen etwas dichter werdend. Die Menge der Fällung ist in der Kälte und Hitze gleich.

Ferrosulfat fällt in der Kälte nicht, in der Hitze schmutzigrün. Der Niederschlag löst sich in der Kälte zum großen Theile.

Nickelnitrat. Weißlichgrüne amorphe Fällung, die erst beim Kochen entsteht und beim Erkalten wieder vollständig in Lösung geht.

Cobaltonitrat. Pfirsichblüthrothe amorphe Fällung, die erst beim Kochen entsteht und beim Erkalten wieder vollständig in Lösung geht.

Eisenchlorid. Sofort ockerbraunen Niederschlag, der sich beim Kochen nicht ändert.

Silbernitrat. Voluminöse weiße Fällung, die am Licht und beim Kochen sich kaum verfärbt.

Sämmtliche Niederschläge sind amorph.

Ebensowenig gelang es, die Säure in andere krystallisierte Verbindungen überzuführen, wie z. B. das Amid. Selbst der *p*-Nitrobenzyläther, dargestellt aus dem Silbersalz und *p*-Nitrobenzyljodid, blieb ölig. Beim Versuche, ein Toluidid darzustellen, entstand allerdings etwas krystallisierte Substanz, aber in zur Untersuchung ganz unzureichender Menge.

Neben der Säure $C_8H_{12}O_6$ wird beim Schmelzen mit Ätzkali ein Amin gebildet. Dieses ist reines Dimethylamin.

Der Nachweis erfolgte derart, dass 5 g des Jodmethyl-esters so wie früher beschrieben, aber in einer Kupferretorte

verschmolzen wurden, die in einem Ölbad erhitzt wurde. Die Badtemperatur wurde bis auf 290° gebracht. Die Retorte war dicht mit einer Salzsäure haltenden Vorlage verbunden, und um den letzten Rest des Amins überzutreiben, wurde durch einen mit der Retorte verbundenen Tropftrichter nach theilweisem Erkalten Wasser eingegossen und im Ölbad wieder zur Trockene destilliert. Die Destillate wurden nach Zusatz von Ätzkali nochmals destilliert und das mit Salzsäure neutralisierte Destillat nach dem Concentrieren auf etwa 15 g mit der berechneten Menge Platinchlorid vermischt. Nach dem Erkalten waren 0.5 g langer, spröder, orangegelber Prismen ausgefallen, deren Mutterlauge eingengt noch weitere Mengen lieferte.

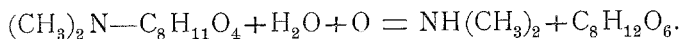
Das Chloroplatinat schmilzt bei 206° unter heftigem Schäumen und enthält kein Krystallwasser.

0.2586 g bei 110° getrocknet gaben 0.1008 g Pt.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $[N(CH_3)_2H_2]_2PtCl_6$	Gefunden
Pt	39.00	38.97

Die Zersetzung der Dimethylcincholoiponsäure erfolgt daher nach der Gleichung



Einwirkung von Jodwasserstoff auf die Säure $C_8H_{12}O_6$.

In einem Stadium der Untersuchung, in welchem für die Säure noch andere Formeln in Betracht kamen, erwies es sich nothwendig, festzustellen, ob sie eventuell eine Oxysäure ist. Um hierüber schlüssig zu werden, wurde sie der Einwirkung von Jodwasserstoff unterzogen.

1 g Säure mit 10 cm³ Jodwasserstoffsäure vom specifischen Gewichte 1.96 und 1 g amorpher Phosphor wurden 5½ Stunden im Einschmelzrohre auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten war der Phosphor verschwunden und geringer Druck im Rohre. Die braune Lösung wurde nach dem Entfärben mit schwefliger Säure sehr oft mit Äther ausgeschüttelt. Die ersten sechs Auszüge

hinterließen 0·4 g eines dicken Syrups, der nach kurzer Zeit freiwillig krystallisierte, die weiteren zehn hinterließen 0·32 g Syrup, der mit den erwähnten Krystallen angerührt krystallisierte, weitere 12 Auszüge geben noch 0·25 g Rückstand, der auch zum Umkrystallisieren zu bringen war, also im ganzen 0·97 g Säure. Die abgepresste und aus Wasser umkrystallisierte zeigte völlige Übereinstimmung mit dem Ausgangsmaterial, der Schmelzpunkt lag bei 140 bis 141°, und auch die Zusammensetzung war unverändert. Die Säure enthielt auch diesmal kein Krystallwasser.

0·1547 g im Vacuum getrocknet gaben 0·2680 g CO₂ und 0·0847 g H₂O.

0·1458 g im Vacuum getrocknet gaben 0·2518 g CO₂ und 0·0837 g H₂O.

In 100 Theilen:

	Berechnet für C ₈ H ₁₂ O ₆	Gefunden	
C	47·05	47·24	47·36
H	5·88	6·08	6·35

Synthese der Säure C₈H₁₂O₆.

In der Einleitung ist auseinandergesetzt, warum für die stickstofffreie Säure C₈H₁₂O₆ die Formeln der Pentandisäure-2-Methyl-3-Äthylsäure oder der Pentandisäure-2-Methyl-3-Methyl-3-Methylsäure in Betracht kommen und dass die Synthese für die erste entschieden hat, da die aus Methylglutaconsäureester und Malonester dargestellte Pentandisäure-2-Methyl-3-Äthylsäure in jeder Beziehung mit der Säure aus Cinchonin übereinstimmt.

Der Methylglutaconsäureester wurde nach der Vorschrift von Conrad und Guthzeit¹ aus Dicarboxylglutaconsäureester und Methyljodid dargestellt.

Ich habe der Vorschrift zuzufügen, dass bei Darstellung des Dicarboxylglutaconsäureesters die Ausbeute stets geringer war, als die beiden Forscher angeben. Aus 32 g Malonester erhielt ich höchstens 15 g anstatt 20 g. Es zeigte sich auch, dass, wenn kochend vom abgeschiedenen Kochsalz filtriert wird,

¹ Liebigs Ann., 222, 259.

dieses so wenig von der Natriumverbindung des Esters zurückhält, dass das Auskochen mit Alkohol erspart werden kann. Dafür ließen sich durch zweimaliges Abdestillieren der alkoholischen Mutterlaugen von der Natriumverbindung zwei weitere Krystallisationen erhalten, die zusammen die Hälfte der ersten betragen, so dass dann die Ausbeute die von Conrad und Guthzeit erwähnte erreicht.

Bei Einwirkung von Methyljodid auf die Natriumverbindung ist Erhitzen auf 150 bis 160° durch 4 bis 6 Stunden, wie es Conrad und Guthzeit vorschreiben, nicht nöthig. Erhitzen durch 2 Stunden auf 100° im Wasserbade ist zur völligen Umsetzung vollständig ausreichend. Dabei vermeidet man auch die secundären Reactionen, die sich beim stärkeren Erhitzen durch den erheblichen Druck im Rohre kenntlich machen und welche häufig Explosion der Röhren verursachen.

Der Ester wurde mit Äther extrahiert und ohne weitere Reinigung verseift. Die mit Äther extrahierte wässrige Lösung scheidet eingedampft nicht unerhebliche Mengen einer hübsch krystallisierten Substanz ab, die jodhaltig und noch nicht untersucht ist.

Der rohe Ester wurde, so wie Guthzeit und Bolam¹ es für die Darstellung von Glutaconsäure aus Dicarboxylglutaconsäureester empfehlen, durch Kochen mit Salzsäure verseift. Es erwies sich aber viel vortheilhafter, anstatt wie diese Chemiker das dreifache Volum 11% Salzsäure zu nehmen, das neunfache Volum Normalsäure zu verwenden. Die Verseifung ist unter diesen Verhältnissen in 6 bis 8 Stunden beendet, während sie bei 11% 24 Stunden und mehr brauchte. Das Stoßen kann durch Einwerfen von Platinschwamm völlig vermieden werden, und überdies bringt es keinen Nachtheil, wenn man den Kochkolben in üblicher Weise mit Kautschuk an das Rückflussrohr dichtet, was Guthzeit und Bolam vermieden haben. Das Eindampfen erfolgte in ganz flachen Glasschalen unter Aufblasen eines starken Luftstromes.

Man unterbricht das Eindampfen, wenn sich schon in der Hitze Krystalle zeigen, saugt nach dem Erkalten ab und kann

¹ J. f. prakt. Chemie (2), 54, 372.

durch weiteres Einengen der Mutterlaugen noch weitere Krystallisationen erhalten, die dann aber nach immer längerer Zeit eintreten.

Durch zweimaliges Umkrystallisieren der Methylglutaconsäure aus Wasser erhält man sie in Form kleiner Krystallschüppchen. Es ist nicht gelungen, die Säure in messbaren Krystallen zu erhalten. Der Schmelzpunkt liegt höher als angegeben, nämlich bei 142° . Die mit Ammoniak neutralisierte Säure gibt mit Silbernitrat eine dichte, krystallinische, in Wasser fast unlösliche Fällung des Silbersalzes, das ziemlich lichtbeständig ist.

0.3076 g bei 100° kurze Zeit getrocknet hinterließen 0.1816 g Ag.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_6H_6Ag_2O_4$	Gefunden
Ag	60.31	60.00

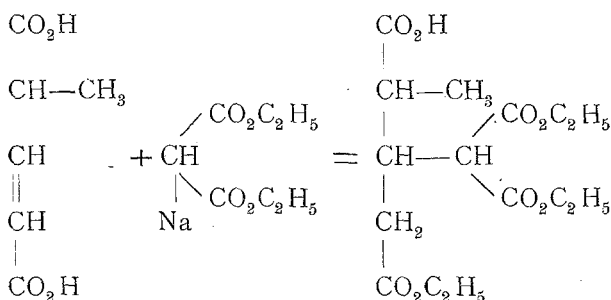
Da die Esterification ungesättigter Säuren durch Kochen mit Alkohol, der Salzsäure oder Schwefelsäure enthält, mitunter nicht sehr günstige Ausbeuten liefert, wurde der Ester durch Erwärmen von Silbersalz mit Jodäthyl bereitet. Zu diesem Behufe wurde das Silbersalz durch Waschen mit Alkohol von Wasser befreit und noch feucht mit Äthyljodid übergossen. Die Reaction trat schon in der Kälte so energisch ein, dass der Kolben mit Wasser gekühlt werden musste, und wurde durch Erhitzen im Wasserbade vor dem Rückflusskühler zu Ende geführt.

Bei der Destillation im Vacuum gieng die Hauptmenge des Methylglutaconsäureesters bei 19 mm Druck innerhalb 145 bis 150° über. Die höher siedenden Fractionen schieden beim Stehen allmählich Krystalle ab, über deren Natur nichts bekannt ist.

Zur Darstellung der Säure $C_8H_{12}O_6$ wurden in 20 g Alkohol, der über Baryumoxyd destilliert war, 1 g Na aufgelöst, 7 g Malonester (kleiner Überschuss) eingetragen und hierauf 7 g Methylglutaconester. Es trat keine Erwärmung und nach kurzem Kochen nur leichte Orangegelbfärbung und Trübung ein, die nach fünfständigem Erhitzen sich nur wenig vermehrt hatten.

Der Alkohol wurde im Wasserbade abdestilliert, die wässrige Lösung des Rückstandes mit Schwefelsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung konnte mit Pottasche nur theilweise getrocknet werden, da bei weiterem Zusatze von Pottasche ein gelbliches Salz ausfiel. Bei der Destillation im Vacuum gieng bei 14 *mm* Druck zwischen 180 und 200° etwas über 5 *g* eines fast ungefärbten Öles über, die Hauptmenge zwischen 190 bis 195°.

Dieses, der Ester der erwarteten



vierbasischen Pentandisäure-2-Methyl-3-Methoäthylidisäure wurde nicht analysiert, sondern durch Kochen mit dem zehnfachen Gewichte N-Salzsäure verseift, wobei Kohlendioxyd austrat. Nach etwa 14stündigem Kochen war bis auf wenige Tropfen alles in Lösung. Es wurde filtriert und auf großen Uhrgläsern im starken Luftstrome verdampft.

Der hinterbleibende farblose Syrup, mit einer Spur der Säure aus Cinchonin verrührt, krystallisierte sofort. Nach 24 Stunden wurde auf Thon gestrichen, auf welchem 1.7 *g* der gut krystallisierten Säure verblieb.

Das Verfahren ließ sich ohne wesentliche Beeinträchtigung der Ausbeute dahin vereinfachen, dass der Ester der Methylglutaconsäure in rohem, nicht destilliertem Zustande, nur von Alkohol und Äther befreit, bei der Synthese verwendet und auch der Ester der synthetisch gewonnenen vierbasischen Säure direct nach dem Ausfällen mit Schwefelsäure also wieder ohne vorhergehende Destillation mit Salzsäure verseift wird. Die Mutterlaugen der ersten Krystallisationen geben weitere Krystallisationen, von welchen aber nur der folgende Anschuss

mit der ersten Hauptfraction identisch ist, während die späteren spitze Prismen, die in Wasser noch viel leichter löslich sind, bilden. Sie wurden der schwierigen Reinigung halber bisher nicht untersucht.

Die wiederholt aus Wasser krystallisierte Säure ist homogen, sie krystallisiert in dicken Prismen und zeigt schon in Löslichkeit und Habitus die größte Ähnlichkeit mit der stickstofffreien Säure aus Cinchonin.

0·1547 g bei 100° getrocknet gaben 0·2662 g CO₂ und 0·0793 g H₂O.

In 100 Theilen:

	Berechnet für C ₈ H ₁₂ O ₆	Gefunden
C	47·03	46·93
H	5·99	5·73

Wie diese ist sie dreibasisch.

0·1003 g brauchten 14·3 ¹/₁₀ N.-Kalilauge.

In 100 Theilen:

	Berechnet für C ₈ H ₁₂ O ₆	Gefunden
3N/1 KOH.....	147	142

Sie schmilzt bei sehr vorsichtigem Erhitzen genau so wie die reinste Säure aus Cinchonin bei 138·5 bis 140°, und ein innig verriebenes Gemisch gleicher Gewichte der Säuren verflüchtigte sich, gleichzeitig erhitzt, bei derselben Temperatur.

Von der synthetischen Säure wurden dieselben Salze in ganz derselben Weise dargestellt, wie es bei der Säure aus Cinchonin beschrieben ist; bis in das kleinste Detail ergab sich völlige Übereinstimmung. Selbst das Ausfallen gewisser Salze beim Kochen und Wiederauflösen in der Kälte erfolgte gleich rasch und in gleicher Menge.

Auch der *p*-Nitrobenzylester dieser Säure wurde als nicht krystallisiertes Öl erhalten.

Da krystallisierte Derivate der Säure nicht darzustellen waren, hatte die krystallographische Untersuchung der Säure selber, die recht gut krystallisiert, besonderen Wert. Dieselbe

hat auch die krystallographische Identität der zwei Säuren aus Cinchonin und der synthetisch erhaltenen Pentandisäure-2-Methyl-3-Äthylsäure erwiesen.

Herr Dr. Ippen, Assistent am mineralogischen Institute, dem ich auch an dieser Stelle für seine Unterstützung besten Dank spreche, theilt hierüber mit:

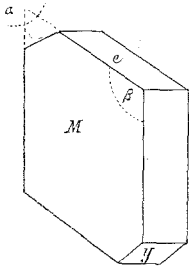
»Krystalle monoklin.

Vorherrschend

$$M = \infty P \infty$$

$$T = \infty P$$

$$c = 0P$$



Dazu tritt noch die abstumpfende Fläche
 $2P \infty = y$.

Habitus tafelförmig, durch Vorherrschenden
 von $\infty P \infty$ und $0P$ bedingt.

In der Zeichnung ist T , das M abstumpft, weggelassen.

Auslöschung schief $\sphericalangle c : c = 30^\circ$.

Winkel	Krystalle der Säure aus Cinchonin	Krystalle der synthetischen Säure	
		1.	2.
Stumpfer $\sphericalangle c : M$	111° 30' **	113° 30' *	112° 42' *
Spitzer $\sphericalangle c : M$	65° 36' *	68° 30' *	70° 15' *
$\sphericalangle y : c$	wegen nicht scharfer Kanten nicht gemessen.		120° 42' ***

* Mittel aus zwei Messungen,

** bei allen Messungen gefunden,

*** Mittel aus drei Messungen.

Die Messungen wurden unter einem Mikroskop gemacht, dessen Theilkreis ganze Grade zeigt und mit dem Nonius $\frac{1}{10}^\circ$ abzulesen gestattete.«