

Ein beträchtlicher Theil des Cinchonins geht bei dieser Behandlung in Basen über, die in Aether leicht löslich sind. Dieselben sind wahrscheinlich identisch mit den Verbindungen, die entstehen, wenn man 0.5 g Cinchonin mit einer Lösung von 0.5 g Natrium in 15 ccm Amylalkohol 8 Stunden am Rückflusskühler kocht. Die in letzterem Fall entstehenden Basen geben ein gut krystallisirendes salzsaures Chlorzinkdoppelsalz, welches nach dem Umkrystallisiren aus absolutem Alkohol bei 207° schmilzt. Dieselbe Verbindung scheint auch zu entstehen, wenn man Cinchonidin in derselben Weise mit einer Lösung von Natrium in Amylalkohol kocht und die ätherlöslichen Basen in salzsaurer Lösung mit Chlorzink versetzt. Das so gewonnene, aus Alkohol umkrystallisirte Zinkdoppelsalz schmolz bei 206°.

Wir hoffen demnächst Weiteres über die Umwandlungsproducte der Chinabasen durch Alkalien mittheilen zu können.

409. W. Koenigs und Fritz Wolff: Ueber Reductionsproducte der Cinchomeronsäure und Apophyllensäure.

[Mitgetheilt von W. Koenigs aus dem chem. Laborat. der k. Akad. der Wissenschaften zu München.]

(Eingegangen am 15. August.)

Wie schon kurz berichtet¹⁾, haben wir die Cinchomeronsäure mittels Natrium und Alkohol zu einer Hexahydrosäure reducirt. Im Folgenden erlauben wir uns diese vorläufigen Angaben zu ergänzen. Ferner haben wir die Apophyllensäure, welche Vongerichten und Roser als das Methylbetaïn der Cinchomeronsäure erkannt haben, durch Erwärmen mit Zinn und Salzsäure in die *n*-Methylhexahydrocinchomeronsäure übergeführt.

Da die Cinchomeronsäure resp. deren Natriumsalz in absolutem Alkohol sehr schwer löslich ist und daher nur schwer angegriffen wird, so gingen wir zur Darstellung der Hexahydrosäure nicht mehr wie früher von der Cinchomeronsäure selbst, sondern von ihrem Monoäthylester aus, der sich nach der Vorschrift von Strache²⁾ leicht durch Kochen von Cinchomeronsäureanhydrid mit absolutem Alkohol gewinnen lässt. 1 Theil dieses Aethers wurde in 100 Theilen sorgfältig getrockneten Alkohols gelöst, diese Lösung zu 10 Theilen Natrium hinzugegeben und schliesslich noch bis zur vollständigen Lösung des Natriums auf 140° im Oelbad erwärmt. Das Reactionsproduct wurde unter Kühlung mit concentrirter Salz-

¹⁾ Diese Berichte 28, 3148.

²⁾ Wiener Monatsh. 11, 135.

säure bis zur sauren Reaction versetzt, vom ausgeschiedenen Kochsalz abfiltrirt und der Alkohol im Vacuum abdestillirt. Der Rückstand wurde behufs Verseifung wiederholt mit verdünnter Salzsäure zur Trockne gedampft. Zur Trennung der hydrirten von nicht hydrirter Säure wurde die eingeeengte wässrige Lösung mit Natriumnitrit und Salzsäure versetzt, das gebildete Nitrosamin der schwach sauren Lösung durch mehrfaches Ausschütteln mit Aether entzogen und nach Verjagen des Aethers durch Einleiten von gasförmigem Chlorwasserstoff in die concentrirt salzsaure erwärmte Lösung die Hexahydrocinchomeronsäure regenerirt. Beim Einengen der salzsauren Lösung krystallisirt das salzsaure Salz dieser Säure aus. Die Ausbeute betrug im günstigsten Fall etwa 40 pCt. der angewandten Cinchomeronsäure.

Das salzsaure Salz der Hexahydrocinchomeronsäure enthält kein Krystallwasser; es schmilzt bei 237° unter Gasentwicklung. Es ist in Wasser sehr leicht, in kaltem Alkohol ziemlich schwer löslich. Das bei 100° getrocknete Salz wurde analysirt. Analyse I bezieht sich auf ein Präparat, welches aus der Cinchomeronsäure selbst, Analyse II auf ein solches, welches aus dem Monoäthylester durch Reduction dargestellt worden war.

Analyse: Ber. für $C_7H_{12}NO_4Cl$.

Procente: C 40.09,	H 5.72,	Cl 16.94.
Gef. » » 40.07, 39.86	» 5.44, 5.86,	» 16.91.

Das salzsaure Salz erwies sich, wie zu erwarten war, optisch inactiv.

Das Golddoppelsalz krystallisirt gut aus der nicht zu verdünnten salzsauren Lösung und schmilzt unter Zersetzung bei 205° . Das im Vacuum getrocknete Salz hinterliess beim Glühen 38.06 pCt. Gold (ber. für $C_7H_{12}NO_4AuCl_4$ 38.40 pCt. Gold). Die wässrige Lösung des Goldsalzes scheidet beim Kochen rasch metallisches Gold ab, während die mit Salzsäure versetzte Lösung desselben Salzes viel beständiger ist, eine Beobachtung, die völlig übereinstimmt mit dem Verhalten des Hydrochloraurats der Hexahydrochinolinsäure¹⁾. Aus dem salzsauren Salz wurde die freie Hexahydrocinchomeronsäure dargestellt durch Schütteln der wässrigen Lösung mit Silbercarbonat, Ausfällen des in Lösung gegangenen Silbers durch Schwefelwasserstoff und Einengen des Filtrats. Die in Wasser leicht lösliche Säure krystallisirt gut und schmilzt unter Zersetzung bei 256° . Zur Analyse wurde dieselbe bei 100° getrocknet.

Analyse: Ber. für $C_7H_{11}NO_4$.

Procente: C 48.55,	H 6.36.
Gef. » » 48.25,	» 6.79.

¹⁾ Besthorn, diese Berichte 28, 3157 u. 3159.

Die kalte verdünnte schwefelsaure Lösung der Säure zeigt sich gegen einige Tropfen Permanganatlösung beständig.

Durch Uebersättigen der freien Säure mit Kalkwasser, Ausfällen des überschüssigen Kalkhydrats durch Kohlensäure wurde das Kalksalz dargestellt, welches aus der concentrirten Lösung krystallisirt. Dasselbe enthält 5 Moleküle Krystallwasser, die im Toluolbad entweichen.

Analyse: Ber. für $C_{14}H_{20}N_2O_8Ca + 5H_2O$.

Procente: Ca 8.44, H_2O 18.99.

Gef. » » 8.47, » 18.88.

Das Kalksalz wird durch Alkohol aus der concentrirt wässrigen Lösung gefällt. Die Hexahydrocinchomeronsäure ist also einbasisch, sie wird aber zweibasisch beim Uebergang in das Nitrosamin. Sie stimmt also auch in dieser Beziehung vollkommen überein mit der Hexahydrochinolinsäure von Besthorn und der Cincholoiponsäure von Skraup.

Während das Reductionsproduct der Chinolinsäure von Besthorn zwei Nitrosamine liefert, welche sich durch ihre ungleiche Löslichkeit in Wasser leicht trennen lassen, war etwas Aehnliches beim Nitrosiren unserer Hexahydrocinchomeronsäure nicht zu bemerken. Abgesehen von wenig Harz wurde lediglich ein in Wasser leicht lösliches Nitrosamin erhalten, welches nicht krystallisiren wollte. Dasselbe wurde in das leicht lösliche Barytsalz übergeführt und aus der Lösung dieses Salzes mittels Silbernitrat das Silbersalz als gelatinöser, gegen Luft und Wärme empfindlicher Niederschlag gefällt. Das gut ausgewaschene, barytfreie Salz enthält im Vacuum getrocknet 52.24 pCt. Silber (ber. für $C_7H_9AgN_2O_5$ 51.92 pCt. Silber). Das Nitrosamin bildet ein in kaltem Wasser schwer, in warmem leicht lösliches, krystallisirtes Strychninsalz, aus welchem sich indessen selbst nach wiederholtem Umkrystallisiren nur inactives Nitrosamin gewinnen liess. Das aus demselben dargestellte salzsaure Salz der Hexahydrocinchomeronsäure zeigte fast denselben Schmelzpunkt wie die ohne vorherige Ueberführung in das Strychninsalz dargestellte Verbindung.

Besthorn konnte die salzsaure Hexahydrochinolinsäure vom Schmp. 239° durch Kochen mit einer Lösung von Natrium in Amylalkohol überführen in die isomere Säure, deren Hydrochlorat bei 221° schmilzt. Die Hexahydrocinchomeronsäure blieb bei gleicher Behandlung bei 180° und selbst beim Erhitzen mit einer Lösung von Natrium in Aethylalkohol auf $180 - 200^{\circ}$ im zugeschmolzenen Rohr unverändert, da das salzsaure Salz nachher denselben Schmelzpunkt zeigte wie vorher.

Durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure in die methyl- oder äthylalkoholische Lösung lässt sich die Hexahydrocinchomeronsäure

leicht verestern; die Salze dieser ölförmigen Ester scheinen aber nur schwer zu krystallisiren.

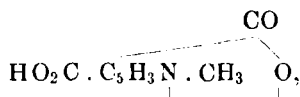
Das salzsaure Salz der Hexahydrocinchomeronsäure spaltet beim Erhitzen über seinen Schmelzpunkt im Wasserstoffstrom Kohlensäure ab unter Bildung in Wasser schwer löslicher harziger Substanzen.

Darstellung und Reduction der Apophyllensäure.

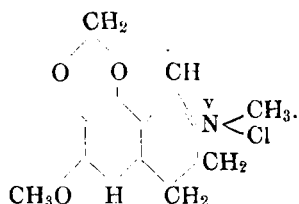
Die bisher bekannten Synthesen von Carbonsäuren des Piperidins sind fast ausschliesslich nach Ladenburg's Methode ausgeführt worden durch Reduction von Pyridincarbonsäuren mit Natrium und Aethyl- oder Amylalkohol. Nur die *n*-Methyl-Nipicotinsäure ist von Jahns¹⁾ nach einer anderen Methode dargestellt worden und zwar durch ein- bis zweitägiges Erhitzen des Chlormethylats von Nicotinsäureäthyläther, $C_2H_5CO_2 \cdot C_5H_4N < \begin{smallmatrix} CH_3 \\ Cl \end{smallmatrix}$, mit Zinn und Salzsäure. Gleichzeitig entsteht dabei eine *n*-Methyl-Tetrahydronicotinsäure, welche Jahns als identisch erkannte mit dem von ihm in der Arecanuss aufgefundenen Alkaloïd Arecaidin.

Wir wünschten diese Methode, sowie die *n*-Methylhexahydrocinchomeronsäure kennen zu lernen und reducirten daher das Methyl-betaïn der Cinchomeronsäure, die Apophyllensäure, mit Zinn und Salzsäure. Bisher konnten wir nur die salzsaure *n*-Methylhexahydrocinchomeronsäure aus dem Reductionsproduct krystallisirt erhalten; ob sich gleichzeitig eine dem Arecaidin entsprechende *n*-Methyl-Tetrahydrosäure bildet, müssen weitere Versuche zeigen.

Die von Wöhler entdeckte Apophyllensäure,



hat Vongerichten²⁾ in einer Ausbeute von 10—15 pCt. gewonnen durch Oxydation des Cotarnins mit verdünnter Salpetersäure. Eine ergiebigere Darstellungsmethode schien angedeutet durch die von Roser³⁾ ermittelte Constitution des Cotarnins:



¹⁾ Jahns, Archiv der Pharmacie 229, 669.

²⁾ Diese Berichte 13, 1635.

³⁾ Ann. d. Chem. 254, 354.

Danach enthält das salzsaure Cotarnin im Benzolkern des Isochinolins dieselbe, an zwei benachbarte Kohlenstoffatome gebundene

Dioxymethylen-Gruppe, $\begin{array}{c} \diagup \text{C} \cdot \text{O} \\ \diagdown \text{C} \cdot \text{O} \end{array} > \text{CH}_2$, welche Fittig & Remsen¹⁾

zuerst in der Piperonylsäure, $\text{CO}_2\text{H} \cdot \text{C}_6\text{H}_3 < \text{O} > \text{CH}_2$, nachgewiesen

haben. Bei Einwirkung von Fünffachchlorphosphor auf diese Säure wird nicht nur das Hydroxyl der Carboxylgruppe, sondern es werden auch die beiden Wasserstoffatome des Methylens durch zwei Chloratome vertreten. Das Chlorid der intermediär entstehenden Dichlor-

piperonylsäure, $\text{COCl} \cdot \text{C}_6\text{H}_3 < \text{O} > \text{CCl}_2$, zersetzt sich mit Wasser

in Salzsäure, Kohlensäure und Protocatechusäure, $\text{CO}_2\text{H} \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$. Wirkt Phosphorpentachlorid auf die Dioxymethylengruppe des salzsauren Cotarnins in ähnlicher Weise ein, so müsste durch Zersetzung

des chlorhaltigen Zwischenproducts, $\begin{array}{c} \diagup \text{C} \cdot \text{O} \\ \diagdown \text{C} \cdot \text{O} \end{array} > \text{CCl}_2$, mit Wasser

unter Abspaltung von Kohlensäure und Salzsäure das entsprechende

o-Dioxyderivat, $\begin{array}{c} \diagup \text{COH} \\ \diagdown \text{COH} \end{array}$, entstehen, welches durch Oxydationsmittel

viel leichter angegriffen werden muss als der Methylenäther. In dieser Erwartung haben wir uns nicht getäuscht.

Wir erhitzen das fein zerriebene, innige Gemenge von 10 g getrockneten salzsauren Cotarnins und 25 g Phosphorpentachlorid nach Zusatz einiger Tropfen Phosphoroxychlorid im Fractionirkolben im Oelbad auf 160—170°. Dabei destillirt das gebildete Phosphortrichlorid in fast theoretischer Menge über. Dasselbe wurde durch den Siedepunkt und die Ueberführung in phosphorige Säure identificirt. Das erkaltete Reactionsproduct wurde mit Eiswasser zersetzt und nachher mit Wasser gekocht, wobei reichliche Entwicklung von Kohlensäure durch Einleiten in Barytwasser constatirt werden konnte. Die von etwas Harz filtrirte braune Lösung wurde zur Verjagung der Salzsäure auf dem Wasserbad eingedampft und der dunkle harzige Rückstand mit 15 g concentrirter Salpetersäure und 45 ccm Wasser versetzt. Schon bei gelindem Erwärmen trat stürmische Reaction ein; nachdem dieselbe erlahmt war, wurde noch 1—2 Stunden unter Rückfluss gekocht, bis die Lösung klar hellbraun geworden war und eine Probe, mit überschüssiger Natronlauge versetzt, nur mehr eine schwache braune Trübung gab. Nun wurde die Flüssigkeit auf ein Viertel ihres Volumens eingedampft und nach dem Erkalten mit

¹⁾ Ann. d. Chem. 159, 154.

etwa demselben Volumen einer aus gleichen Raumtheilen von Alkohol und Aether bestehenden Mischung geschüttelt, wodurch eine milchige Trübung entstand. Beim Reiben mit dem Glasstab wird die anfangs harzige Ausscheidung von Apophyllensäure krystallinisch. Durch Umkrystallisiren aus Wasser erhält man dieselbe dann völlig rein vom richtigen Schmelzpunkt 242° . Die Ausbeute beträgt 25—30 pCt. vom angewandten getrockneten salzsauren Cotarnin.

Wir haben versucht, das durch successive Behandlung mit Phosphorpentachlorid und mit Wasser entstehende Derivat des Cotarnins zu isoliren, haben aber bisher nichts Krystallisirtes isoliren können. Dasselbe löst sich, wie zu erwarten war, in fixen Alkalien und färbt sich in alkalischer Lösung sehr rasch dunkel.

Zur Darstellung der *n*-Methyl-Hexahydrocinchomeronsäure erwärmten wir 1 Theil Apophyllensäure mit 3 Theilen Zinn und 10—12 Theilen concentrirter Salzsäure bis zur völligen Lösung des Zinns, wozu etwa 20 Stunden erforderlich waren. Nach Verjagen der Salzsäure wurde das Zinn durch Schwefelwasserstoff ausgefällt, das Filtrat zur Trockne verdampft, der Rückstand in absolutem Alkohol aufgenommen und die alkoholische Lösung mit Salzsäure-Gas zuerst bei gewöhnlicher Temperatur, später unter Erwärmen gesättigt. Darauf wurde der Alkohol verjagt, der Rückstand mit kalter Natronlauge versetzt und sofort mit Aether ausgeschüttelt, welcher den gebildeten *n*-Methylhexahydrocinchomeronsäureester aufnahm. Durch verdünnte Salzsäure wurde dieser Ester dem Lösungsmittel wieder entzogen, durch längeres Erwärmen der salzsauren Lösung wurde derselbe verseift und die Lösung zur Trockne verdampft. Das salzsaure Salz der *n*-Methylhexahydrocinchomeronsäure krystallisirt langsam aus concentrirter wässriger Lösung, aus welcher es durch Alkohol krystallinisch gefällt wird. Dasselbe schmilzt unter Gasentwicklung bei $206—207^{\circ}$. Es wurde zur Analyse im Toluolbad getrocknet.

Analyse: Ber. für $C_8H_{14}NO_4Cl$.

Procente: C 42.95, H 6.27.

Gef. » » 42.86, » 6.53.

Eine Probe des freien Aethylesters in verdünnter kalter Schwefelsäure entfärbte einige Tropfen Chamäleonlösung erst nach längerem Stehen.