

254. Richard Willstätter: Ueber die Constitution der Spaltungsproducte von Atropin und Cocaïn.

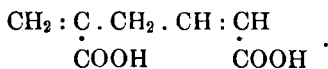
(III.¹) Mittheilung über »Tropinsäure«.)

[Aus dem chemischen Laboratorium der Königl. Academie der Wissenschaften
zu München.]

(Eingegangen am 7. Juni; mitgeth. in der Sitzung von Hrn. W. Marckwald.)

Abbau der Tropinsäure zur normalen Pimelinsäure.

Tropin und Ecgonin liefern nach den Untersuchungen von G. Merling²⁾ und von C. Liebermann³⁾ bei der Oxydation durch Chromsäure zweicarboxylige Verbindungen von der Zusammensetzung $C_8H_{13}NO_4$, Tropinsäuren, welche sich allein durch ihr optisches Verhalten unterscheiden: das Oxydationsproduct des Tropins ist inactiv, dasjenige des Ecgonins rechtsdrehend. Aus diesen Tropinsäuren verschiedener Herkunft habe ich vor einigen Jahren durch erschöpfende Methylierung nach A. W. Hofmann's Methode ein und dieselbe Spaltungssäure gewonnen, welche die Zusammensetzung $C_5H_6(COOH)_2$ besitzt und sich durch die Fähigkeit, vier Atome Brom unter Bildung einer gesättigten Verbindung zu addiren, als eine Diolefindicarbonsäure erweist. Für dieses gemeinsame Abbauprodukt des Tropins und Ecgonins habe ich die Bezeichnung Piperylendicarbonsäure und folgende Constitutionsformel vorgeschlagen, in welcher der Ort der beiden Doppelbindungen willkürlich angenommen wurde:

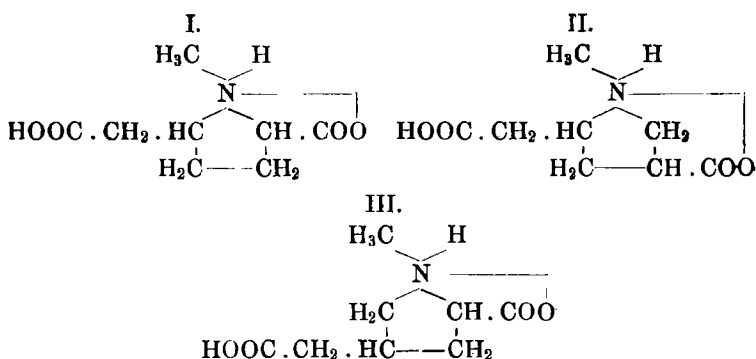


Diese Auffassung gründete sich auf Merling's Anschauung von der Constitution des Tropins und insbesondere auf die Betrachtung der Tropinsäure als $\alpha\beta'$ -Dicarbonsäure des *N*-Methylpiperidins. Als ich nun vor Kurzem Reactionen des Tropinons beobachtete, welche die Unzulänglichkeit der Merling'schen Auffassung erkennen liessen, änderte ich meine Ansicht von der Natur der Tropinsäure und zog für dieselbe die nachstehenden drei, und zwar vorzugsweise die mit II und III bezeichneten Constitutionsformeln einer *N*-Methylpyrrolidin-carbonessigsäure in Betracht:

¹⁾ Die vorliegende Arbeit schliesst sich an die früheren Mittheilungen über »Tropinsäure«: Diese Berichte 28, 2277 und 3271, und an die VIII. Abhandlung über »Ketone der Tropicgruppe«, diese Berichte 30, 2679, an.

²⁾ Ann. d. Chem. 216, 329 (S. 348.)

³⁾ Diese Berichte 23, 2518 und 24, 606.



Zwischen diesen Formeln der Tropinsäure habe ich eine völlig sichere Entscheidung vom Studium der Reduction der Piperylendicarbonsäure erwartet und erhalten; es diente für alle Versuche sowohl Piperylendicarbonsäure aus Tropin wie auch aus Ecgonin.

Die Perhydrirung dieser recht schwer zugänglichen, ungesättigten Säure bot Schwierigkeiten. Bei wiederholter Bearbeitung mit einem grossen Ueberschuss von Natriumamalgam in kochender Flüssigkeit und Abstumpfung des entstehenden Aetznatrons durch Kohlensäure nimmt die Piperylendicarbonsäure nicht mehr als zwei Atome Wasserstoff auf, unter Bildung einer Olefindicarbonsäure, $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4$, eines Homologen der Hydromuconsäure. Hingegen entsteht bei der Reduction mit Natriumamalgam in ätzalkalischer Lösung unter genau ermittelten Bedingungen neben einer zweiten ungesättigten Dihydropiperylendicarbonsäure ein gesättigtes Reductionsproduct vom Schmp. $105\text{--}106^\circ$ und der Zusammensetzung $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$, welches sich bei sorgfältigem Vergleich als identisch mit normaler Pimelinsäure erwies.

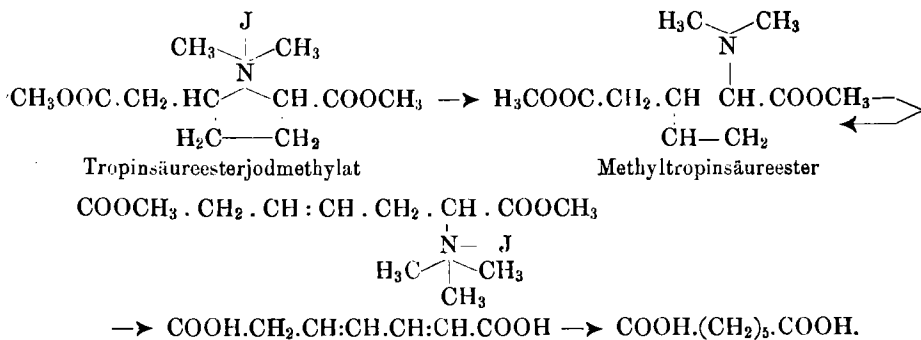
Hieraus geht mit Bestimmtheit hervor, dass die oben angeführte Formel der Piperylendicarbonsäure unrichtig ist, dass letztere vielmehr die normale, unverzweigte Kohlenstoffkette einer Heptadiensäure enthält, entsprechend der folgenden Constitutionsformel:



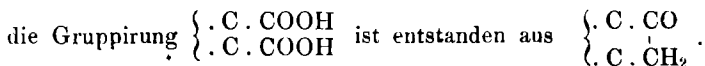
Während nun über die Structur der Kohlenstoffkette kein Zweifel mehr möglich ist, bleibt die Lage der beiden Doppelbindungen noch unbewiesen; indessen macht es das Verhalten der Säure gegen Natriumamalgam wahrscheinlich, dass die eine Doppelbindung sich in $\Delta^{\alpha\beta}$, die zweite in $\Delta^{\gamma\delta}$ befindet; bei der Reduction in Sodalösung wird nur die erstere (Δ^1) gesättigt, beim Arbeiten in ätzalkalischer Lösung kann die zweite Doppelbindung zum Carboxyl hin wandern, wodurch die vollständige Reduction ermöglicht wird.

Nicht allein für die Betrachtung der Piperylendicarbonsäure, sondern ebenso wohl für die Auffassung der Tropinsäure ist das

Auftreten der Pimelinsäure in der letzten Phase des Abbaues ausschlaggebend. Denn es ist vollkommen ausgeschlossen, dass bei der erschöpfenden Methylierung des Tropinsäureesters, nämlich bei der alternirenden Einwirkung von Jodmethyl bei gewöhnlicher Temperatur und von wässrigen Alkalien irgend eine Veränderung des Kohlenstoffskeletts stattfindet. Nun vermag der Bildung von Pimelinsäure aus Tropinsäure die Merling'sche Formel einer Methylpiperidin- $\alpha\beta'$ -dicarbonsäure nicht Rechnung zu tragen; aber ebenso wenig genügen meine oben angeführten Formeln II und III einer $\alpha\beta'$ -Carbonessigsäure des *N*-Methylpyrrolidins der neuen Beobachtung, da dieselben nur die Entstehung einer α - oder β -Methyladipinsäure erwarten lassen. Von den im Vorausgehenden in Betracht gezogenen Formeln der Tropinsäure ist es allein die mit I bezeichnete, welche mit der Bildung der normalen Heptandisäure in Einklang steht; die Tropinsäure ist die $\alpha\alpha'$ -Carbonessigsäure des *N*-Methylpyrrolidins. Für ihre erschöpfende Methylierung ergibt sich nun folgende Formulierung:



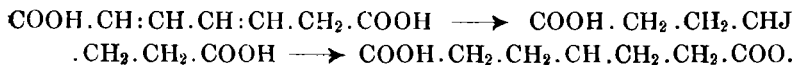
Da der Mechanismus der Tropinsäurebildung aus Tropin durch die Isolierung des Tropinons als eines Zwischenproductes und namentlich durch den Nachweis ihrer Entstehung aus Dihydroxytropidin¹⁾ völlig aufgeklärt ist, so erlaubt die Gewinnung der Pimelinsäure auch directe Schlüsse auf die Constitution von Tropin und von Ecgonin. Die beiden Carboxyle der Tropinsäure und mithin auch diejenigen der Pimelinsäure sind enthalten im Tropin als Gruppe: $\text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{OH}$;



¹⁾ R. Willstätter, diese Berichte 28, 2277. Diese mit A. Ladenburg's Auffassung in Widerspruch stehende Bildung von Tropinsäure aus Tropidin macht es überflüssig, hier nochmals auf die Ansicht Ladenburg's von der Tropinsäure einzugehen, obwohl dieselbe im Stande wäre, die Entstehung von Pimelinsäure zu erklären.

Folglich müssen Tropin und Ecgonin die unverzweigte Kohlenstoffkette der Pimelinsäure enthalten in Form des Kohlenstoffsiebenrings; das Tropinon muss die Atomgruppierung des Suberons, $\begin{array}{c} \text{C.C.C} \\ \text{C.C.C} \end{array} > \text{CO}$, enthalten.

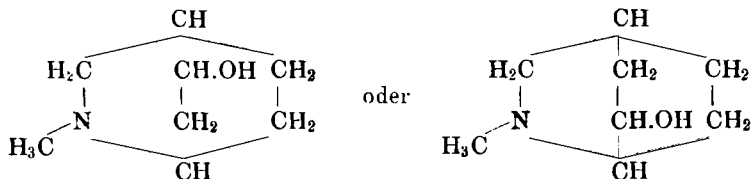
Ausser der Reduction mit Natriumamalgam habe ich auch die Einwirkung von Jodwasserstoff auf Piperylendicarbonsäure untersucht. Auch hierbei erhielt ich eine um zwei Atome Wasserstoff reichere Verbindung, eine dritte Säure von der Zusammensetzung $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4$, welche indessen von den Dihydropiperylendicarbonsäuren völlig verschieden ist. Das bei der Behandlung mit Jodwasserstoff gebildete, prachtvoll krystallisirende Reductionsproduct ist nämlich eine gesättigte und einbasische Säure, die sich bei der Titration und Untersuchung der Salze als eine Lactonsäure erwies. Ich vermuthete, dass in ihr das noch unbekannte Lacton der γ -Oxypimelinsäure vorliegt; es wäre leicht zu verstehen, dass eine Doppelbindung der Heptadiendisäure mit Wasserstoff, die andere (Δ^2) mit Jodwasserstoff gesättigt würde und dass die intermediär entstehende γ -Jodpimelinsäure unter Abspaltung von Jodwasserstoff in ihr Lacton überginge, entsprechend folgenden Symbolen:



Die eingehendere Untersuchung dieser Lactonsäure sowie Versuche zu ihrer synthetischen Gewinnung habe ich in Angriff genommen.

Ueber die Constitution von Tropin und Ecgonin.

In einer Untersuchung über die Constitution des Tropins¹⁾ bin ich im vorigen Semester zu dem Ergebniss gelangt, dass die von G. Merling²⁾ vorgeschlagene Constitutionsformel des Tropins nicht richtig ist.

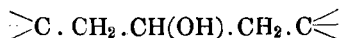


Ich hatte gefunden, dass das Keton des Tropins, Tropinon, bei der Einwirkung von Benzaldehyd ein Dibenzalderivat, von salpetriger

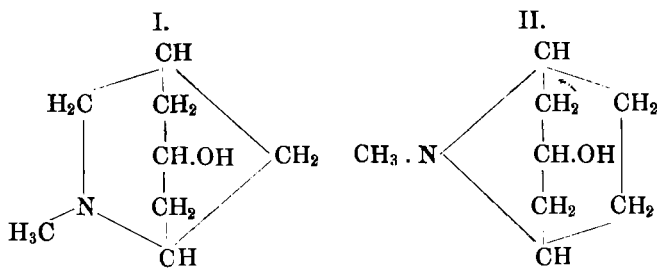
¹⁾ Diese Berichte 30, 2679.

²⁾ Diese Berichte 24, 3108.

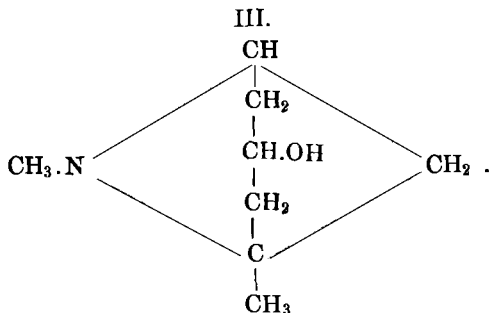
Säure eine Diisonitrosoverbindung liefert, dass bei der Reaction mit Diazobenzolchlorid zwei Phenylhydrazinreste in das Molekül eintreten und dass das Keton analog dem Aceton mit Oxalester successive zu Tropinonmono-oxalester und -Dioxalester condensirt werden kann. Durch diese Beobachtungen wurde bewiesen, dass das Carbonyl im Tropinon mit zwei Methylengruppen unmittelbar verbunden ist, dass mithin Tropin die Gruppe $\text{CH}_2\text{.CH(OH).CH}_2\text{.}$ enthält. Diese Kette ist im Tropin, wie aus der ohne Kohlenstoffverlust stattfindenden Oxydation zu der bekannten zweicarboxyiligen Tropinsäure hervorgeht, beiderseits an Kohlenstoff gebunden zu folgender Atomgruppierung:



Die endständigen Kohlenstoffatome dieser Kette sind mit den Restbestandtheilen des Moleküls, nämlich mit der Gruppe N.CH_3 , ferner mit zwei Kohlenstoff- und sechs Wasserstoff-Atomen, zu einem gesättigten Gebilde vereinigt, folglich zu einer aus zwei Ringsystemen combinirten Verbindung, was überhaupt nur auf drei verschiedene Weisen geschehen kann, entsprechend den folgenden möglichen Formeln des Tropins:



Tropin (nach Merling).



Bis zu diesem Punkte stützte sich meine Erörterung in der citirten Arbeit nur auf Bewiesenes; dann traf ich aber unter den drei in Betracht gezogenen Formeln für Tropin eine hypothetische Auswahl, indem ich zugleich betonte, dass die Zahl der Thatsachen auf dem so

viel durchforschten Gebiet überraschend gering ist, welche erlauben, zwischen den drei Formeln eine Entscheidung zu treffen.

Die Formel III erklärte ich für ausgeschlossen und von den beiden übrigen, welche das Gemeinsame haben, dass nach ihnen im Tropin der Pyrrolidinring enthalten ist, gab ich der ersten Formel den Vorzug, weil sie eine ungezwungene Erklärung für die Bildung von Adipinsäure beim Behandeln von Tropinsäureesterjodmethylat mit Kali ermöglicht.

Der nunmehr durchgeführte Abbau der Tropinsäure zur normalen Pimelinsäure beweist indessen, dass ich unter den drei Formeln nicht die richtige gewählt habe, dass vielmehr die Formel I ebenso wie III, da sie sich mit dieser Beobachtung nicht in Einklang bringen lassen, auszuschliessen sind.

Hingegen ist durch die Ueberführung von Tropin in Pimelinsäure die Richtigkeit der zweiten Formel sicher bewiesen, welche allein die unverzweigte Kette von sieben Kohlenstoffatomen aufweist.

Gemäss dieser Constitutionsformel enthalten die Verbindungen der Tropingruppe die Combination eines *N*-Methylpyrrolidin- und *N*-Methylpiperidinkernes zu einem System, dessen Peripherie ein aus sieben Kohlenstoffatomen bestehender Ring bildet.

Während das Tropin nach Merling's Formel als Piperidin- und Hydrobenzol-Derivat, nach meiner früheren Auffassung als Abkömmling des Pyrrolidins und Hydrobenzols zu betrachten war, erscheint das Alkaloïd nunmehr als Derivat des Pyrrolidins und Piperidins und Cycloheptans.

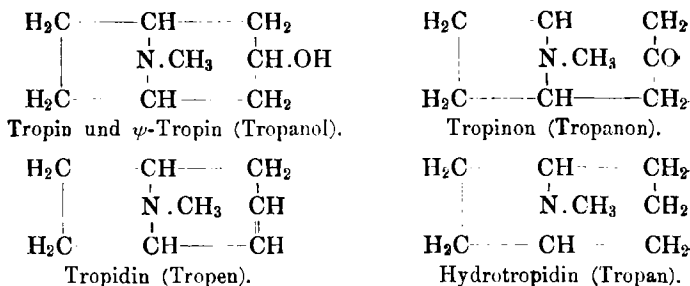
Bestätigt sich somit die vor Kurzem entwickelte Anschauung, der zu Folge diese grosse und wichtige Gruppe von Pflanzenbasen zu den Abkömmlingen des Pyrrolidins zählt, so wird nun zugleich hier zum ersten Male, wie ich glaube, die Existenz des Kohlenstoffsiebenrings in einer Reihe natürlicher organischer Verbindungen beobachtet.

Die neu aufzustellenden Constitutionsformeln für die Alkaloïde der Tropingruppe zeigen die Besonderheit, dass sie dem Abbau dieser Substanzen sowohl zur Pyrrol- wie auch zur Pyridin-Reihe Rechnung tragen; sie lassen sich mit allen früheren Beobachtungen in Einklang bringen und zwar mit der Mehrzahl der Thatsachen in sehr klarer und befriedigender Weise.

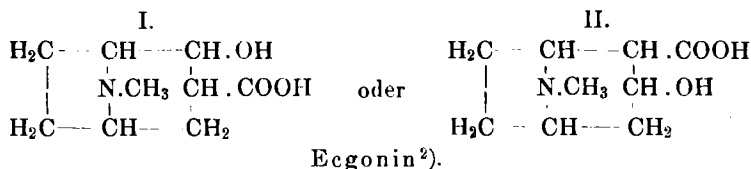
Im Folgenden stelle ich für die wichtigsten Verbindungen der Tropanreihe¹⁾ die neuen Formeln zusammen: für die stereoisomeren Alkoholbasen Tropin und ψ -Tropin, das Spaltungsproduct des Cocanebenalkaloïds Tropacocain, für das Keton Tropinon, welches als ein Suberon mit einer Stickstoffbrücke erscheint, für die sauerstofffreien Basen Tropicidin, in welchem nun zum Unterschied von den früheren

¹⁾ Ueber die »Tropan-Nomenclatur« cfr. diese Berichte 30, 2692.

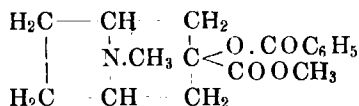
Formeln der Ort der Doppelbindung eindeutig festgelegt ist, und für das gesättigte Hydrotropidin, die Grundsubstanz der Reihe:



Das nämliche Ringsystem des Tropans ist in den stickstoffhaltigen Spaltungsproducten von Cocaïn, im Ecgonin und Anhydroecgonin enthalten, wofür durch die Reduction der auch aus Ecgonin bereiteten Piperylencarbonsäure ein neuer Beweis erbracht wird. Wenn nun auch die Stellung des Carboxyls im Anhydroecgonin und im Hydroecgonidin¹⁾ (Tropaucarbonsäure, $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_2$), das ich durch Reduction von Anhydroecgonin dargestellt habe, und der Ort von Hydroxyl sowie Carboxyl im Ecgonin noch nicht direct experimentell ermittelt worden ist, so wird man doch bei Berücksichtigung der Oxydation von Ecgonin zur Tropinsäure nur zwischen folgenden beiden Constitutionsformeln zu wählen haben:



Hingegen kommt dem aus Tropinon synthetisch bereiteten Isomeren des Cocaïns, dem α -Cocaïn³⁾, nun folgendes Structurschema zu:



Aus Tropin und Ecgonin entsteht Tropinsäure ganz ebenso wie Imidodimethyllessigdimethylpropionsäure aus Triacetonamin nach W. Heintz⁴⁾, nämlich durch Sprengung des Piperidinrings zwischen den

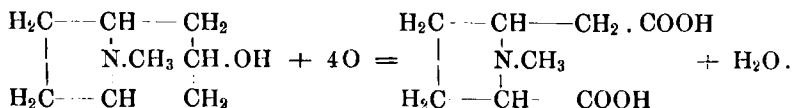
¹⁾ Diese Berichte 30, 702.

²⁾ Nur der Einfachheit halber ist hier das Ecgonin als Carbonsäure, nicht als inneres Salz (Betaïnformel) geschrieben.

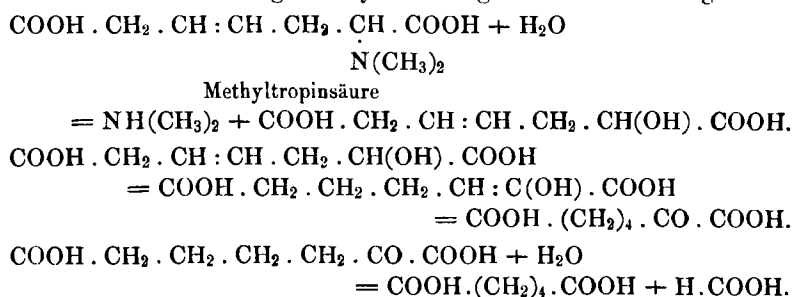
³⁾ R. Willstätter, diese Berichte 29, 2216.

⁴⁾ Ann. d. Chem. 198, 42.

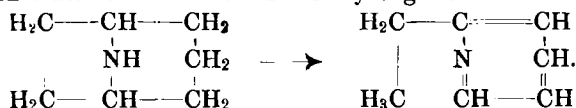
benachbarten Gruppen, CH.OH und CH_2 (bezw. CH.COOH), indem diese zu Carboxylen werden, gemäss der Gleichung:



Schwieriger verständlich ist allein die Spaltung des Tropinsäure-esterjodmethylats, welche sich unter der Einwirkung von Aetzkali bei höherer Temperatur vollzieht, in Adipinsäure, Ameisensäure und Dimethylamin, d. i. die Reaction, welche mich so lange davon abgehalten hat, die jetzt vorgeschlagene Tropinformel anzunehmen, bis ein glatter und zuverlässiger Abbau der Tropinsäure gefunden war. Immerhin kann man sich von diesem Spaltungsprocess eine Vorstellung machen, wie in Kürze durch folgende Symbole angedeutet werden mag:



Wenngleich es sich hier bestätigt, dass diese und andere tiefgreifende Zersetzungsreactionen keine sicheren Schlüsse auf die Constitution der Alkalöide erlauben, so werden doch immerhin die Reactionen sehr wohl erklärlich, durch welche Pyridinderivate aus Tropin und Ecgonin erhalten worden sind, nämlich die Bildung von Methyltribrompyridin und Tribrompyridin¹⁾ aus Tropidin, ferner die Umwandlung von Norhydrotropidin in α -Aethylpyridin, welche A. Ladenburg²⁾ durch Destillation mit Zinkstaub bewirkte und die Entstehung der nämlichen Pyridinbase beim Destilliren von Ecgonin mit Kali und Zinkstaub nach C. Stöhr³⁾, endlich die Oxydation von Tetrabromtropinon zu Tribrompyridin durch Salpetersäure⁴⁾. Die Bildung von Aethylpyridin beruht auf der Sprengung des Pyrrolidinrings durch Wasserstoffaufnahme und Dehydrogenisation des Piperidins:



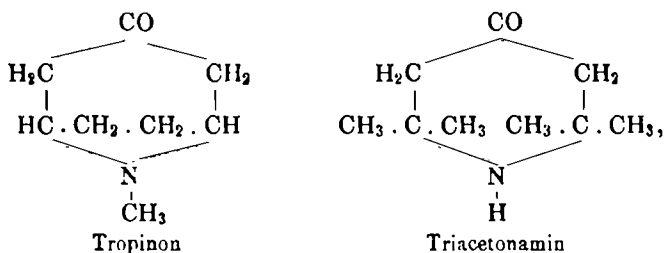
¹⁾ Ann. d. Chem. 217, 144.

²⁾ Diese Berichte 20, 1647.

³⁾ Diese Berichte 22, 1126.

⁴⁾ R. Willstätter, diese Berichte 29, 2228.

Besonders klar treten auf Grund der veränderten Formalirung die nahen Beziehungen zwischen den Alkaloiden der Atropin- und Cocaïn-Gruppe einerseits und den synthetischen Basen der Triacetonaminreihe andererseits hervor, auf welche E. Fischer¹⁾ zuerst bei seinen Versuchen über Triacetonalkamin aufmerksam gemacht hat: Triacetonamin (sowie Vinyldiacetonamin) und Tropinon sind $\alpha\alpha'$ -substituirte γ -Piperidone von so ähnlicher Structur:



dass die Analogien in der physiologischen Wirkung, welche bei den Untersuchungen von E. Fischer¹⁾ über das Mandelsäurederivat von *N*-Methyltriacetonalkamin, von G. Merling²⁾ über Eucaïn und von C. Harries³⁾ über Tropeïne der Triacetonaminreihe zu Tage getreten sind, ihre Erklärung finden.

Ueber die stickstofffreien Spaltungsproducte von Tropin und Ecgonin.

Als einen hauptsächlichen Vorzug der neuen Auffassung von der Constitution des Tropins und Ecgonins betrachte ich es, dass mit einem Male volles Licht fällt auf die grosse Schaar interessanter stickstofffreier Spaltungsproducte, welche von diesen Alkaloidgruppen deriviren. Diese Abbauprodukte, Kohlenwasserstoffe, Verbindungen der Aldehyd- und Keton-Klasse und Carbonsäuren, haben bisher der Erforschung die grössten Schwierigkeiten geboten; zum Theil blieb ihre Natur unaufgeklärt, für die Constitution eines anderen Theiles wurden Anschauungen entwickelt, deren Grundlage eine unrichtige Betrachtung des Ausgangsmaterials bildete und die heute der Kritik nicht mehr Stand halten können.

Die Mehrzahl dieser stickstofffreien Verbindungen entsteht durch Jodmethylatspaltungen, also durch sehr gelinde Reactionen.

Wir können in der Reihe des Tropins und Ecgonins zwei verschiedene Arten von Jodmethylaten unterscheiden:

1. Jodmethylate, die sich analog dem Jodmethylat des *N*-Methylpiperidins verhalten, welche sich also bei der erschöpfenden Methylierung

¹⁾ Diese Berichte 16, 1604.

²⁾ Chem.-Ztg. 1896, Repert. S. 145.

³⁾ Ann. d. Chem. 296, 328, und diese Berichte 31, 665.

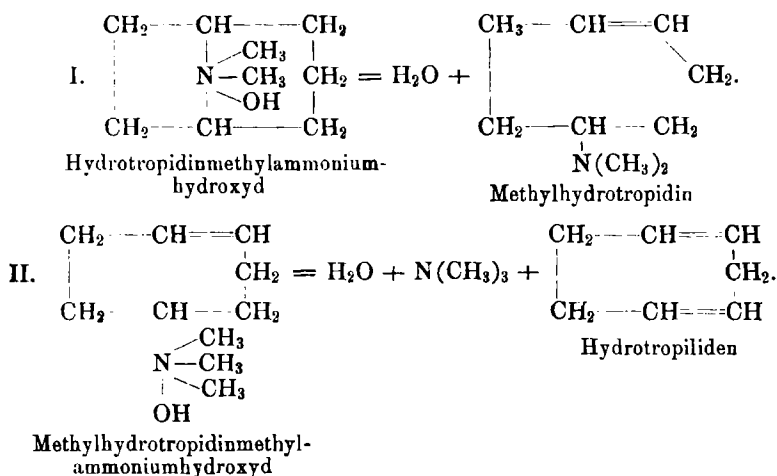
zunächst in dem Dimethylpiperidin entsprechende Verbindungen überführen lassen und erst bei der Spaltung der aus diesen Zwischenproducten gewonnenen Ammoniumjodide stickstofffreie Körper liefern. Hierzu gehören die Jodmethyle von Hydrotropidin, Tropidin, Tropin, Hydroecgonidinnerster.

2. Jodmethyle, welche direct bei der Einwirkung von Alkalien Dimethylamin abspalten unter Bildung von stickstofffreien Spaltungsproducten. Das sind die Jodmethyle des Tropinons, Ecgoninnerster und Anhydroecgoninnerster.

Auf Grund der oben entwickelten Constitutionsformeln nehme ich an, dass in diesen Fällen der directen Eliminirung der $N\cdot CH_3$ -Gruppe oder der erschöpfenden Methylierung Abkömmlinge des ungesättigten Kohlenstoffsiebenringes entstehen: Als solche betrachte ich die Kohlenwasserstoffe Tropiliden und Hydrotropiliden, das als Tetrahydrobenzaldehyd aufgefasste Tropilen, die sogenannten *p*-Methylendihydrobenzoesäuren (drei Isomere) und die Hydrotropilidencarbonsäure.

Es fällt heute jede Veranlassung fort, in der Mehrzahl dieser Spaltungsproducte eine isolirte oder eine brückenartig gebundene Methylengruppe vorauszusetzen, welche man früher auf Grund der Merling'schen Tropinformel anzunehmen gezwungen war.

So ist z. B. die erschöpfende Methylierung der Grunds substanz Tropan (Hydrotropidin), welche ich im vorigen Jahre durchgeführt habe¹⁾, nun in folgender Weise zu formuliren²⁾:

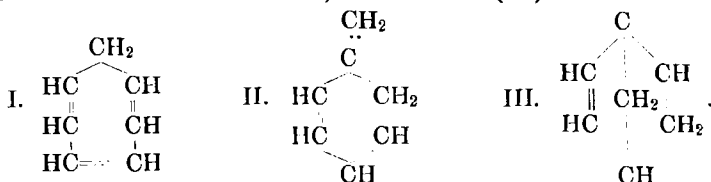


¹⁾ Diese Berichte 30, 721.

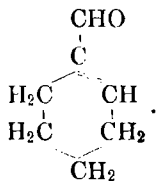
²⁾ Hypothetisch bleibt der Ort der Doppelbindungen in den angeführten Spaltungsproducten.

Die Structur des entstehenden Kohlenwasserstoffs Hydrotropiliden (C_7H_{10}) vom Sdp. $120-121^\circ$ und spec. Gewicht 0.8929 ($^{10}/_{10^\circ}$), welcher mit Bromwasserstoff ein ungesättigtes Hydrobromid liefert, blieb damals unaufgeklärt¹⁾; ich halte denselben jetzt für ein Cycloheptadien, womit alle Beobachtungen (der hohe Siedepunkt, die hohe Dichte) übereinstimmen, und wahrscheinlich für identisch mit dem Heptamethylenterpen (C_7H_{10} vom Sdp. $120-121^\circ$), das W. Markownikoff²⁾ aus Suberon gewonnen hat.

Bei der erschöpfenden Methylierung von Tropidin und Tropin haben lange zuvor A. Ladenburg³⁾ und G. Merling⁴⁾ den um zwei Wasserstoffatome ärmeren Kohlenwasserstoff Tropiliden (C_7H_8) erhalten; in diesem ist offenbar ein Cycloheptatrien zu erblicken, von folgender Formel (I), der ich die von Merling vorgeschlagene (II) und die von A. Einhorn und mir⁵⁾ befürwortete (III) an die Seite stelle:



Ausser dem Tropiliden haben A. Ladenburg und G. Merling bei der erschöpfenden Methylierung von Tropin und Tropidin eine Verbindung $C_7H_{10}O$ aufgefunden, das Tropilen, welches von Merling und neuerdings auch von G. Ciamician und P. Silber⁶⁾ als Tetrahydrobenzaldehyd angesprochen wurde:



¹⁾ Bei dieser Gelegenheit will ich die Charakteristik des Hydrotropilidens ergänzen durch Anführung seiner optischen Constanten, welche Hr. Prof. J. F. Eykman zu ermitteln die Güte hatte. Ich verdanke Hrn. Prof. Eykman folgende Angaben:

	Mol.-Refr.	β	α	A
$d = 0.8859$	nach Formel	1.51663	1.50066	1.48122
$t^0 = 12.4^0$	$n - 1$	54.82	53.12	51.06
M.V. = 106.11	$(n^2 - 1)(n^2 + 2)$	32.08	31.24	30.21
	$(n^2 - 1)(n + 0.4)$	71.98	69.89	67.35

²⁾ Journ. russ. phys. chem. Ges. 1895 (I), 285. Leider ist mir diese Abhandlung nur in dem kurzen Referat der Berichte (29, Ref. 89) zugänglich; im Chem. Centralblatt scheint dieselbe nicht referirt worden zu sein.

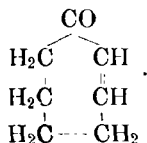
³⁾ Diese Berichte 14, 2403, und Ann. d. Chem. 217, 132.

⁴⁾ Diese Berichte 24, 3121.

⁵⁾ Ann. d. Chem. 280, 120.

⁶⁾ Diese Berichte 29, 486 und Gazz. chim. ital. 26 (II), 151.

Da ich mit einer experimentellen Untersuchung des Tropilens beschäftigt bin, möchte ich nur kurz erwähnen, dass ich in demselben nicht einen Aldehyd, sondern ein Keton vermuthe, und zwar ein Cycloheptonon¹⁾ (Δ^2) nachstehender Formel:



Spricht gegen die Auffassung als Hydrobenzaldehyd schon die Entstehung bei der Destillation des Dimethyltropiniodürs mit Kali, sowie ferner der hohe Siedepunkt ($186-188^\circ$), so wird dieselbe besonders durch folgende Beobachtungen unwahrscheinlich. Tropilen lässt sich nicht zu einer Tetrahydrobenzoësäure oxydiren; es giebt mit Benzaldehyd in verdünnter alkalischer Lösung sofort eine Benzalverbindung und liefert eine Oxymethylenverbindung (intensive rothviolette Eisenchloridreaction) unter den von L. Claisen²⁾ vorgeschriebenen Bedingungen, was nur bei Ketonen mit der Gruppe $\text{CO} \cdot \text{CH}_2$ beobachtet worden ist.

Für die um zwei Atome Wasserstoff ärmere Verbindung hingegen, welche A. Eichengrün und A. Einhorn³⁾ bei der Zersetzung von Anhydroecgonindibromid durch Soda entdeckten und die von G. Ciamician und P. Silber⁴⁾ sowie von mir⁵⁾ als Spaltungsproduct des Tropinonjodmethylats beobachtet wurde, ist die Structur eines Dihydrobenzaldehyds festgestellt, da sich derselbe nach Eichengrün und Einhorn⁶⁾ zur Dihydrobenzoësäure oxydiren lässt; doch lässt es sich wohl annehmen, dass der Dihydrobenzaldehyd nicht ein primäres, sondern ein secundäres Reactionsproduct darstellt, gebildet aus einem intermediär entstehenden, unbeständigen Cycloheptadiënon⁷⁾.

Endlich möchte ich noch meine Ansicht über die Carbonsäuren aus Ecgonin, Anhydroecgonin und Hydroecgonidin, um einer in Aussicht genommenen erneuten Bearbeitung nicht vorzugreifen, nur in

¹⁾ Es mag nicht unerwähnt bleiben, dass A. Ladenburg schon im Jahre 1881 auf die Aehnlichkeit von Tropilen und Suberon in der Zusammensetzung und im Siedepunkt aufmerksam machte (diese Berichte 14, 2405).

²⁾ Ann. d. Chem. 281, 308.

³⁾ Diese Berichte 23, 2870.

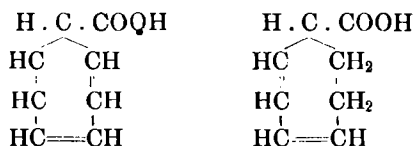
⁴⁾ Diese Berichte 29, 490.

⁵⁾ Diese Berichte 29, 393.

⁶⁾ l. c. und diese Berichte 26, 451.

⁷⁾ Ich möchte hier bemerken, dass mir des Oefteren bei der Darstellung von Dihydrobenzaldehyd das anfängliche Auftreten eines intensiven pfefferminzähnlichen Geruches auffiel, welcher bald von dem stechenden Dihydrobenzaldehydgeruch verdrängt wurde; die nämliche Beobachtung hat A. Einhorn schon früher bei der Zersetzung von Tropidindibromid gemacht, diese Berichte 23, 2893.

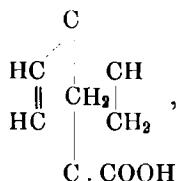
aller Kürze andeuten, nämlich über die *p*-Methylendihydrobenzoësäuren ($C_7H_7 \cdot CO_2H$), welche A. Einhorn, Tahara und Friedländer¹⁾ entdeckt und Einhorn und R. Willstätter²⁾ untersucht haben, sowie über die von mir³⁾ aufgefundene Hydrotropilidencarbonsäure ($C_7H_9 \cdot CO_2H$). Aus den Esterjodmethylenen von Ecgonin entstehen ungemein leicht und glatt ohne Zwischenproducte die *p*-Methylendihydrobenzoësäuren, dagegen lässt sich die erschöpfende Methylierung des Hydroecgonidins unter Festhaltung der dem Dimethylpiperidin entsprechenden Zwischenstufe schrittweise durchführen; in allen diesen Fällen aber erscheint es nun bei Annahme der oben entwickelten Constitutionsauffassung des Ecgonins als zweifellos, dass die Spaltungssäuren das unveränderte Kohlenstoffskelett des Ausgangsmaterials enthalten, dass sie also ungesättigte Carbonsäuren der Cycloheptanreihe sind. Diese Annahme mag in folgenden Formeln für eine der drei bekannt gewordenen *p*-Methylendihydrobenzoësäuren und für Hydrotropilidencarbonsäure ausgedrückt werden:



p-Methylendihydrobenzoësäure. Hydrotropilidencarbonsäure.

Es wird durch diese Annahme die Säure $C_7H_9 \cdot CO_2H$ als Cycloheptadiëncarbonsäure angesprochen, die Säuren $C_7H_7 \cdot CO_2H$ (welche füglich Tropilidencarbonsäuren benannt werden dürften) als Cycloheptatriëncarbonsäuren, ohne dass über den Ort der Doppelbindungen Vermuthungen geäußert werden sollen.

Das gesammte Verhalten dieser merkwürdigen ungesättigten Säuren lässt sich, wie ich glaube, auf Grund dieser Annahme weit ungezwungener erklären, als nach den von A. Einhorn und mir vorgeschlagenen Constitutionsformeln, z. B. für die aus Anhydroecgonin bereitete *p*-Methylendihydrobenzoësäure:



¹⁾ Diese Berichte **26**, 324 und 1482.

²⁾ Ann. d. Chem. **280**, 96, und diese Berichte **27**, 2823, sowie R. Willstätter, Ueber die Constitution und Reduction der *p*-Methylendihydrobenzoësäure, Inaug.-Diss., München 1894.

³⁾ Diese Berichte **30**, 702.

welche den Widerspruch zwischen der damaligen Structurauffassung des stickstoffhaltigen Ausgangsmaterials und der hydrirten Spaltungssäuren überbrücken sollten. Bei der Anlagerung und darauf folgenden Abspaltung von zwei Molekülen Bromwasserstoff geht die *p*-Methylen-dihydrobenzoëssäure vom Schmp. 33° über in *p*-Toluylsäure; bei der Reduction mit Natriumamalgam sowie mit Natrium in alkoholischer Lösung entstehen aber Hydrosäuren, welche wohl nicht, wie speculativ angenommen wurde, Aethylcyclopentancarbonsäuren sind, sondern Cycloheptencarbonsäuren und Cycloheptancarbonsäure.

Vor einigen Wochen haben E. Buchner und A. Jacobi¹⁾ erwähnt, dass die Δ^1 -Suberencarbonsäure eine auffallende Aehnlichkeit mit der von Einhorn und mir als Δ^1 -1.4-Aethylcyclopentencarbonsäure beschriebenen Verbindung zeigt und dass auch die Amide der zugehörigen perhydrirten Säuren übereinstimmen; immerhin bezweifeln diese Forscher die Identität der angeführten Verbindungen, da sie einen etwas niedrigeren Schmelzpunkt für das Amid der ungesättigten Säure finden. Ich bin davon überzeugt, dass sich bei der angekündigten weiteren Untersuchung die volle Identität ergeben wird und möchte meinerseits darauf aufmerksam machen, dass die β -Isophenylessigsäure von E. Buchner²⁾ eine ganz überraschende Aehnlichkeit³⁾ mit der *p*-Methylen-dihydrobenzoëssäure aus Ecgonin vom Schmp. 55—56° (Schmelzpunkt des Amids⁴⁾ 101—102° zeigt, sodass auch die Frage der Identität dieser Verbindungen Interesse verdient.

Experimenteller Theil.

Darstellung des Ausgangsmaterials.

Die für meine Versuche benöthigte Tropinsäure habe ich nach der nämlichen Methode wie früher aus Tropin sowie aus Ecgonin gewonnen und nur die Weise der Isolirung⁵⁾ abgeändert. Vortheilhafter, als der Weg über das Ammoniumsalz ist es, nach der Oxydation mit

¹⁾ Diese Berichte 31, 399; man vergleiche auch A. Einhorn und R. Willstätter, Ann. d. Chem. 280, 107.

²⁾ β -Isophenylessigsäure vom Schmp. 55—56° (Schmp. des Amids 98°), cfr. E. Buchner und F. Lingg, diese Berichte 31, 402.

³⁾ Ich erlaube mir zu erwähnen, dass ich auf der Naturforscherversammlung zu Frankfurt a. M. 1896, gelegentlich der Discussion nach dem Vortrag E. Buchner's »Ueber Pseudophenylessigester«, zuerst auf die Aehnlichkeit zwischen *p*-Methylen-dihydrobenzoëssäure und ihren Reductionsproducten mit den isomeren Säuren E. Buchner's und deren Hydroproducten aufmerksam gemacht habe.

⁴⁾ Diese Berichte 27, 2828.

⁵⁾ Analog der Isolirung von Hygrinsäure nach C. Liebermann und G. Cybulski, diese Berichte 28, 578.

aus, welche unscharf bei 91° schmolzen. Ihre Lösung in Soda entfärbte Permanganat momentan.

$C_7H_{10}O_4$. Ber. C 53.16, H 6.33.

Gef. » 53.22, » 6.80.

Die Analyse und der unscharfe Schmelzpunkt deuteten darauf hin, dass dies Reductionsproduct nicht rein war; indessen zeigte die Bromaddition, bei welcher die Säure ihr Gewicht annähernd verdoppelte und ein gesättigtes Dibromid lieferte, dass wirklich eine Heptendisäure vorlag.

Das Dibromid (eine Dibrompimelinsäure) krystallisirte aus concentrirter Ameisensäure in prächtigen Prismen vom Schmp. 130° ; es ist in Alkohol sehr leicht, in kaltem Wasser unlöslich.

$C_7H_{10}O_4Br_2$. Ber. Br 50.31. Gef. Br 50.18.

Ein anderes Resultat ergab die Reduction in ätzalkalischer Lösung.

5 g Piperylendicarbonsäure wurden in 50 ccm Wasser gelöst, mit Natronlauge alkalisch gemacht und im siedenden Wasserbad mit 3 Portionen von je 30 g 4-procentigem Natriumamalgam allmählich versetzt. Nach etwa 10 Stunden, als das Natriumamalgam verbraucht war, habe ich die Säure wieder isolirt und dieselbe beim Umkrystallisiren aus Wasser in drei verschiedene Fractionen zerlegen können: in einen kleinen Antheil unveränderter Piperylendicarbonsäure, ferner in eine in kaltem Wasser ziemlich schwer, in heissem leicht lösliche Säure (a) und in eine auch in kaltem Wasser spielend leicht lösliche Fraction (b).

Die Fractionen a und b wurden, jede für sich, unter denselben Bedingungen wieder mit 45 g Natriumamalgam behandelt; nach erneuter Isolirung bestand a zum überwiegenden Theil aus gesättigter, b zum grösseren Theil aus ungesättigter Säure.

Das letztere Product erwies sich nach dem Umkrystallisiren als eine von der oben beschriebenen Dihydropiperylendicarbonsäure verschiedene Heptendisäure; bei der Spärlichkeit des Materials musste ich zwar auf ihre gründliche Untersuchung und Gewinnung in absolut reinem Zustande verzichten; indessen ging auch hier aus der Bromaddition hervor, dass wirklich eine Dihydropiperylendicarbonsäure mit einer Doppelbindung vorlag: im Bromdampf aufgestellt und von anhaftendem Brom durch Aufbewahren im Vacuumexsiccator befreit, vermehrte die Säure nämlich ihr Gewicht um 105 pCt. (Berechnet für die Addition von 2 Atomen Brom 102.6 pCt.)

Die zweite Dihydropiperylendicarbonsäure krystallisirte in schneeweissen, blumenkohlähnlich und baumartig verzweigten Aggregaten vom Schmp. $120-121^{\circ}$; sie ist in Wasser und in Alkohol sehr leicht löslich.

$C_7H_{10}O_4$. Ber. C 53.16, H 6.33.

Gef. » 53.44, » 6.48.

Titration: 0.1067 g Säure neutralisirten 13.6 ccm $\frac{1}{10}$ -Normalalkali (berechnet 13.7 ccm).

Das Dibromid dieser Heptendisäure krystallisirte aus Ameisensäure in farblosen, glänzenden Spiessen vom Schmp. 140° ; in kaltem Wasser schwer löslich.

$C_7H_{10}O_4Br_2$. Ber. Br 50.31. Gef. Br 49.98.

Titration: 0.0868 g Säure neutralisirten 5.4 ccm $\frac{1}{10}$ -Normalnatronlauge, berechnet 5.5 ccm).

Pimelinsäure.

Aus der oben mit a bezeichneten unreinen Fraction des Reductionsproductes von Piperylendicarbonsäure habe ich die reine normale Pimelinsäure auf drei verschiedene Weisen erhalten:

1. durch fünf- bis sechs-maliges Umkrystallisiren aus Wasser;
2. durch Erhitzen mit Jodwasserstoff (spec. Gewicht 1.7) auf 170° im Einschlussrohr und einmaliges Umkrystallisiren des isolirten Reductionsproductes unter Verwerfung des am leichtesten löslichen Antheiles;
3. durch mehrtägiges Aufbewahren über Brom und Umkrystallisiren aus kaltem Wasser unter Beseitigung der schwer löslichen Antheile.

In sämmtlichen Fällen wurde das Reductionsproduct als eine gegen Kaliumpermanganat in Sodalösung durchaus beständige Säure gewonnen. Dieselbe war in Wasser (in der Wärme spielend leicht), Alkohol, Aether und in siedendem Benzol leicht, in kaltem Benzol sehr schwer löslich und liess sich am besten aus letzterem Lösungsmittel oder aus Wasser umkrystallisiren. Sie bildete farblose, glasglänzende, lange, derbe Nadeln, lanzettförmige Blätter und federfahnenartig an einander gereihte Prismen; bei 105° begann sie zu schmelzen und war bei 106° völlig verflüssigt; bei höherer Temperatur sublimirte sie ohne Zersetzung.

Bei dem Vergleich des Reductionsproductes mit einem nach der Methode von A. Einhorn und R. Willstätter¹⁾ durch Einwirkung von Natrium auf Salicylsäure in amylalkoholischer Lösung bereiteten Präparat normaler Pimelinsäure ergab sich vollkommene Uebereinstimmung. Dagegen zeigte sich die Säure bestimmt verschieden von den zum Vergleich dargestellten Isomeren, deren Entstehung ursprünglich erwartet worden war, nämlich von α -Methyladipinsäure²⁾ (Schmp. 64°) und β -Methyladipinsäure³⁾ (Schmp. $85-95^{\circ}$); auch von den ähnlich schmelzenden Isomeren war die Pimelinsäure leicht zu unter-

¹⁾ Diese Berichte 27, 331.

²⁾ W. A. Bone und W. H. Perkin jun., Journ. Chem. Soc. 1895, 115, und C. Montemartini, Gazz. chim. ital. 26, II, 259.

³⁾ K. Auwers, Ann. d. Chem. 292, 148.

scheiden: im Gegensatz zur Butylmalonsäure¹⁾ (Schmp. 101.5°) zeigte sie sich bei höherer Temperatur beständig, zum Unterschied von β - β -Dimethylglutarsäure²⁾ (Schmp. 100–101°) wurde sie durch Acetylchlorid nicht anhydriert.

Endlich bestätigte auch der Vergleich der Salze die Identität mit Pimelinsäure.

$C_7H_{12}O_4$. Ber. C 52.50, H 7.50.

Gef.³⁾ » I. 52.09, II. 52.32. » I. 7.60, II. 7.66.

Titration: 0.1488 g Säure neutralisirten 18.6 ccm $\frac{1}{10}$ -Normalnatronlauge (berechnet 18.6 ccm).

Die concentrirte Ammonsalzlösung gab mit Chlorbaryum keinen Niederschlag, mit Chlorcalcium in der Kälte keinen, in der Wärme eine flockige Ausscheidung des charakteristischen, in heissem Wasser schwer löslichen Calciumsalzes, ferner mit Kupfer-, Blei- und Zink-Acetat krystallinische Niederschläge.

Silbersalz. Die Lösung des neutralen Natriumsalzes lieferte mit Silbernitrat eine krystallinische, auch in heissem Wasser schwer lösliche Fällung.

$C_7H_{10}O_4Ag_2$. Ber. Ag 57.75. Gef. Ag 57.47.

Reduction von Piperylendicarbonsäure mit Jodwasserstoff.

Je 2 g Piperylendicarbonsäure wurden mit 30 g destillirter Jodwasserstoffsäure (1.7) 8 Stunden lang im Rohr auf 170–180° erhitzt; der Röhreninhalt wurde mit Wasser herausgespült und die Hauptmenge des ausgeschiedenen Jods durch Ausäthern der verdünnten wässrigen Lösung beseitigt. Dann habe ich die jodwasserstoffsäure Lösung unter häufigem Zusatz von Wasser mehrere Tage lang auf dem Wasserbade abgedampft; der hinterbleibende bräunliche Syrup erstarrte sehr langsam krystallinisch beim Aufbewahren im Vacuum-exsiccator; durch Abpressen auf Thon, wiederholtes Umkrystallisiren aus Wasser unter Anwendung von Thierkohle und endlich am besten durch mehrmalige Krystallisation aus siedender Benzollösung liess sich die neue Säure in prächtig krystallisirtem, vollkommen reinem Zustande gewinnen. Sie erwies sich als beständig gegen Kaliumpermanganat in Sodalösung.

Die Säure ist in Wasser spielend leicht, in Alkohol, Aceton, Chloroform sehr leicht, in Benzol bei Siedetemperatur ziemlich leicht, in der Kälte schwer löslich, in Ligroin fast unlöslich. Sie krystallisirt aus heissem Benzol in Büscheln schön ausgebildeter, glänzender und durchsichtiger Spiesse und flacher Nadeln; mit Ligroin langsam

¹⁾ C. Hell und G. Lumpp, diese Berichte 17, 2217.

²⁾ K. Auwers, diese Berichte 28, 1130.

³⁾ Für Analyse I diente Pimelinsäure aus Tropin, für Analyse II aus Ecgonin.

aus kalter Benzollösung ausgefällt, bildet die Säure unregelmässige, glasglänzende Täfelchen mit treppenförmigen Aggregaten. Sie schmilzt scharf bei 82.5° und erstarrt nur langsam weit unter dem Schmelzpunkt. Im Reagirrohr lässt sich die Substanz unzersetzt verflüchtigen; durch Acetylchlorid erleidet sie keine Veränderung.

$C_7H_{10}O_4$). Ber. C 53.16,

H 6.33.

Gef. » 52.85, 53.22, 53.20, 53.14, 53.28, » 6.53, 6.33, 6.42, 6.40, 6.44.

Das durch die Einwirkung von Jodwasserstoff gebildete Reductionsproduct ist also isomer mit den oben beschriebenen Dihydropiperylendicarbonsäuren (Heptendisäuren), unterscheidet sich aber von letzteren dadurch, dass es gesättigt ist, sowie durch das Ergebniss der Titration.

Die Titration lässt erkennen, dass die Säure $C_7H_{10}O_4$ eine Lactonsäure ist, mithin wahrscheinlich das Lacton der γ -Oxypimelinsäure; bei der Titration mit $\frac{1}{10}$ -Normalnatronlauge in der Kälte unter Anwendung von Phenolphthaleïn als Indicator wurde die für die Sättigung eines Carboxyls berechnete Alkalimenge zur Neutralisation verbraucht; hingegen annähernd die für zwei Carboxyle erforderliche Alkalimenge, wenn die Lösung mit einem Ueberschuss von $\frac{1}{10}$ -Normalnatronlauge einige Zeit im Wasserbade erwärmt und dann bei Eiskälte mit $\frac{1}{10}$ -Normalschwefelsäure zurücktitrirt wurde. In der Kälte entsteht mithin das Natriumsalz der Lactonsäure, in der Wärme dasjenige der zweibasischen Oxypimelinsäure.

Titration: 0.4892, 0.1025, 0.0927 g Säure erforderten zur Neutralisation in der Kälte 31.2, 6.6, 5.9 ccm $\frac{1}{10}$ -Normalnatronlauge (berechnet für $C_6H_9O_2 \cdot COOH$ 31.0, 6.5, 5.9 ccm).

0.4892, 0.0927 g Säure erforderten zur Neutralisation in der Hitze 60.8, 11.4 ccm $\frac{1}{10}$ -Normalnatronlauge (berechnet für $C_5H_{10}O \cdot (COOH)_2$ 61.9, 11.7 ccm).

Die Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit der Lactonsäure verdanke ich der Freundlichkeit des Hrn. Dr. V. Rothmund, welcher mir folgendes Resultat der Messung²⁾ mittheilte:

Lactonsäure, $C_6H_9O_2 \cdot COOH$.

$\mu \infty = 376$

r	μ	100 m	100 k
32	11.03	2.93	0.00276
64	15.48	4.12	0.00276
128	21.62	5.75	0.00274
256	30.00	7.98	0.00270
512	41.68	11.08	0.00270
1024	57.37	15.26	0.00268

$K = 0.00272$.

¹⁾ Für die Analysen dienten Präparate verschiedener Darstellung.

²⁾ μ bedeutet hier die molekulare Leitfähigkeit bei 25° in reciproken Ohm nach der von F. Kohlrausch (Wiedemann's Ann. **64**, 455, 1898) gegebenen Definition.

Die Constante K hat also einen niedrigeren Werth, als bei Pimelinsäure ($K = 0.00348$), Piperylendicarbonsäure ($K = 0.0116$) und als die Constante der isomeren 1.2-Cyclopentandicarbonsäuren¹⁾ (Cis-Säure $K = 0.0158$, Trans-Säure $K = 0.0120$).

Salze. Während das Silbersalz der Lactonsäure in Wasser sehr leicht löslich ist, bildet dasjenige der Oxydicarbonsäure einen flockigen, lichtbeständigen Niederschlag, welcher sich indessen auch in kaltem Wasser beträchtlich, in heissem ziemlich leicht auflöst.

$C_7H_{10}O_5Ag_2$. Ber. Ag 55.38. Gef. Ag 55.58, 55.47.

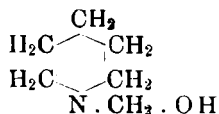
Das Dinatriumsalz der Oxypimelinsäure giebt in einprocentiger Lösung mit Kupferacetat, Zinkacetat und Cadmiumsulfat in der Kälte keinen Niederschlag, in der Hitze flockige, krystallinische Fällungen.

255. W. Wernick und R. Wolfenstein: Ueber die Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf *N*-alkylirte Piperidinbasen.

[Vorgetragen in der Sitzung am 14. Februar 1898 von R. Wolfenstein.]

Vor einigen Jahren veröffentlichte Merling²⁾ eine Untersuchung über die Oxydation von *N*-alkylirten Piperidinbasen mit Wasserstoffsuperoxyd.

Hierbei erhielt er durch Einwirkung des Wasserstoffsuperoxyds auf *N*-Methylpiperidin eine Verbindung $C_6H_{13}NO$, die er Oxymethylpiperidin nannte, und der er folgende Constitution zuschrieb:



Merling entschied sich gerade für diese Formel, da er den Eintritt des Sauerstoffatoms in eine CH_2 -Gruppe des Piperidinkerns aus verschiedenen Gründen für ausgeschlossen hielt, unter anderem auch darum, weil die so erhaltenen Oxybasen durch Reductionsmittel wieder in das Ausgangsmaterial übergingen, und sich beim Erhitzen mit Salzsäure keine Wasserabspaltung beobachten liess.

Nach dieser Anschauung wäre die Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf *N*-Methylpiperidin in ganz anderer Weise vor sich gegangen als auf das Piperidin und seine verschiedenen Homologen. Wie der Eine³⁾ von uns nämlich fand, wirkt Wasserstoffsuperoxyd

¹⁾ W. H. Perkin jun., Journ. Chem. Soc. 1894, 577.

²⁾ Diese Berichte 25, 3123.

³⁾ Diese Berichte 25, 2777; 26, 2991; 28, 1459; 29, 1959; 30, 2189.