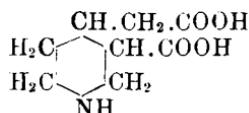


95. A. Wohl und R. Maag:

Trennung der *rac.*-Cincholoiponsäuren in die aktiven Formen.[Mitteilung aus dem Organ.-Chem. Laborat. d. Techn. Hochschule Danzig¹⁾.]

(Eingegangen am 8. Februar 1909.)

Vor etwa Jahresfrist haben A. Wohl und M. S. Losanitsch²⁾ die beiden stereoisomeren *rac.*-4-Pipeolin-3,4'-dicarbonsäuren der Formel



aus dem Imidodipropionaldehyd, $\text{HN}(\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO})_2$ aufgebaut und die Übereinstimmung der chemischen Eigenschaften mit der Cincholoiponsäure aus Chinin nachgewiesen, für welche die Arbeiten von Skraup und Königs zu der obigen Formel geführt hatten. Für einen unmittelbaren Vergleich der physikalischen Eigenschaften war die Trennung der *rac.* Säuren in ihre aktiven Komponenten erforderlich. Diese Trennung ist mit Hülfe der Brucinsalze gelungen, und die Rechtsform der β -Säure erwies sich nach dem Schmelzpunkt, den polarimetrischen und krystallographischen Daten mit der Cincholoiponsäure aus Chinin durchaus übereinstimmend. Auf Grund dieser vollständigen Synthese kann die durch oxydative Abbau aus Chinin oder Cinchonin entstehende *d*-Cincholoiponsäure für den weiteren Aufbau in diesem Gebiet als Ausgangspunkt dienen.

Spaltung der *rac.*- α -Cincholoiponsäure.
t- α -Cincholoiponsäure.

Zunächst gelang die Trennung der bei dem Aufbau in größeren Mengen entstehenden und deshalb leichter zugänglichen α -Säure. Die Durchprobung der für solche Spaltungen üblichen Alkalioide hatte gezeigt, daß nur das Strychnin- und Brucinsalz, und zwar das letztere, besser krystallisierten.

8 g reinste *rac.*- α -Cincholoiponsäure (1 Mol.) wurden in 35 ccm Wasser gelöst und in die heiße Lösung 8 g Brucin ($\frac{1}{2}$ Mol.) eingebracht. Im Laufe von 6 Wochen krystallisierten 7.2 g Brucinsalz aus.

¹⁾ Es ist mir eine angenehme Pflicht der »Jubiläumsstiftung für die Deutsche Industrie« zu danken, die für die nachstehende Untersuchung und deren Fortführung Mittel zur Verfügung gestellt hat.

A. Wohl.

²⁾ Diese Berichte 40, 4698 [1907].

(Schön ausgebildete Prismen vom Schmp. 105°.) Trotz des einheitlichen Aussehens der Krystalle war die Spaltung nur unvollkommen verlaufen, und es lag ein Gemenge von *rac.* mit dem Salz der *l*-Säure vor, das durch weiteres Umkristallisieren nicht getrennt werden konnte, da die Salze dabei immer teilweise in Brucin und freie Säure zerfallen. Die Reindarstellung der aktiven Form gelang aber durch Überführung in die freien Säuren. 7 g des einmal aus Alkohol umkristallisierten Brucinsalzes wurden zur Entfernung des Brucins in wenig Wasser gelöst und mit einer Lösung von 6 g Baryhydrat versetzt, von Brucin abfiltriert und das Barium mit fünffach-normaler Schwefelsäure genau ausgefällt. Das brucinfreie Filtrat wurde mit Tierkohle etwas gekocht und auf dem Wasserbade auf ein kleines Volum eingedunstet.

Es krystallisierten daraus zunächst 2.2 g *rac.-α*-Cincholoiponsäure in Form feiner Krystalle; die Mutterlauge erwies sich als stark aktiv, und im Laufe einer Woche schieden sich daraus große tafelige Krystalle (1.5 g) der *l*-*α*-Cincholoiponsäure ab. Die einmal umkristallisierte Säure wurde im Lippichischen Polarisationsapparat untersucht.

Eine 4.42-prozentige Lösung vom spez. Gewicht 1.0137 drehte im 1-dm-Rohr — 1.57°. Daraus berechnet sich

$$[\alpha]_D^{20} = -35.00^\circ.$$

Bei weiterem Umkristallisieren blieb die Drehung unverändert.

Die *l*-*α*-Cincholoiponsäure krystallisiert in dicken, gut ausgebildeten Prismen, die kein Krystallwasser enthalten und bei 253° (korrig.) schmelzen. Sie ist leicht löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol und Äther.

d-*α*-Cincholoiponsäure.

Das sirupöse Filtrat des oben beschriebenen Brucinsalzes wurde in genau gleicher Weise wie das Brucinsalz von Brucin befreit und aufgearbeitet. Auch hier krystallisiert zuerst *rac.* Verbindung aus (ca. 2 g). Die sirupöse Mutterlauge davon erstarrte nach 6 Wochen krystallinisch. Nach einmaligem Umkristallisieren wurden daraus reine, groß ausgebildete Krystalle der *d*-*α*-Cincholoiponsäure gewonnen (Schmp. 253°).

Eine 4.54-prozentige Lösung dieser Krystalle vom spez. Gewicht 1.0151 drehte im 1-dm-Rohr um + 1.61°, woraus sich berechnet

$$[\alpha]_D^{20} = +34.90^\circ.$$

Wie der Habitus der Krystalle und die folgende Zusammenstellung zeigt, sind die aktiven Komponenten der *α*-Säure von der Cincholoiponsäure aus Chinin sicher verschieden.

	Cincholoiponsäure aus Chinin	<i>d</i> - bzw. <i>t</i> -Cincholoiponsäure
Zusammensetzung	Säure + 1 aq.	krystallwasserfrei
Schmelzpunkt	125° (ohne Krystallwasser 221—222° ¹⁾)	253°
Drehungsvermögen	+ 30.1° ²⁾	± 35°

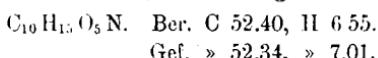
rac.-α-Acetyl-cincholoiponsäure-anhydrid.

3.7 g *rac.-α-Cincholoiponsäure-bromhydrat* vom Schmp. 217—219° wurden mit der 10-fachen Menge Essigsäureanhydrid $\frac{1}{2}$ Stunde zum Sieden erhitzt, im Vakuum von überschüssigem Essigsäureanhydrid befreit, der sirupöse Rückstand mit wenig heißem Alkohol aufgenommen und mit Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Das *rac.-α-Acetyl-cincholoiponsäure-anhydrid* krystallisierte alsbald daraus in rosettenartig gruppierten Nadeln in einer Ausbeute von 2.6 g. Die Krystalle (Schmp. 121°) sind leicht löslich in Wasser, schwerer in kaltem Alkohol, unlöslich in Äther.

rac.-α-Acetyl-cincholoiponsäure.

Das oben beschriebene Anhydrid kann leicht in die freie Säure übergeführt werden, indem man es in wenig warmem Wasser löst, kurze Zeit auf das Wasserbad stellt und krystallisieren lässt. Die *rac.-α-Acetyl-cincholoiponsäure* bildet weiße kurze Nadeln, die bei 175° (korrig.) schmelzen. Sie ist in heißem Wasser leicht, in kaltem mäßig, in kaltem Alkohol schwer löslich und in Äther unlöslich.

Dieselbe Verbindung wurde auch auf folgende Weise erhalten: 1 g *rac.-α-Cincholoiponsäure* wurde in 5 ccm Wasser gelöst und die Lösung zusammen mit 5 ccm Essigsäureanhydrid während $\frac{1}{4}$ Stunden geschüttelt, weitere 5 ccm Wasser hinzugefügt, $\frac{1}{2}$ Stunde stehen gelassen und im Vakuum von Essigsäure befreit. Der zurückbleibende Sirup wurde mit Wasser aufgenommen und der Krystallisation überlassen; erhalten 1 g (Ausbeute 90%).



*Spaltung der *rac.-β-Cincholoiponsäure*.*

Die *rac.-β-Cincholoiponsäure*, die beim Aufbau in geringerer Menge entsteht, gab weder mit Brucin noch mit den anderen, zu optischen Spaltungen gebräuchlichen Alkaloiden brauchbare Salze. Die Benzoyl- und Formylverbindung ließen sich nur in recht ungünstiger Ausbeute darstellen; schließlich wurde gefunden, daß die Acetylverbindung der

¹⁾ Wien. Monatsh. 9, 799.

²⁾ Wien. Monatsh. 10, 46.

β -Cinchoipoonsäure besser zugänglich ist und mit Brucin gut krystallisierte Salze liefert.

rac.- β -Acetyl-cinchoipoonsäure.

Die Verbindung ist zunächst nach der Vorschrift von Skraup¹⁾ für Acetylierung der Cinchoipoonsäure aus Chinin dargestellt worden.

3.5 g feinst gepulvertes β -Cinchoipoonsäure-bromhydrat wurden mit 35 ccm Essigsäureanhydrid $\frac{1}{2}$ Stunde zum Sieden erhitzt und aus der klar gewordenen Lösung das Essigsäureanhydrid im Vakuum abdestilliert. Der zurückbleibende Sirup, mit heißem Alkohol aufgenommen und mit Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt, liefert das Anhydrid der *rac.* Acetylverbindung in rosettenartig gruppierten Krystallen (2.4 g = 88 % Ausbeute). Schmp. 135 — 136° (korrig.). Der Schmelzpunkt des Skraupschen optisch aktiven Präparats liegt bei 131°.

Das Anhydrid wurde mit wenig Wasser in Lösung gebracht, kurze Zeit aufs Wasserbad und dann in den Exsiccator über Schwefelsäure gestellt. Die *rac.- β -Acetyl-cinchoipoonsäure* scheidet sich in dicken, harten, warzenförmigen Krystallen ab. Schmp. 184 — 185° (korrig.) (aktive Form nach Skraup 168°); sie ist in kaltem Wasser mäßig, in heißem leicht löslich, in kaltem Alkohol schwer löslich, in Äther unlöslich.

Die Acetysäure kann auch direkt aus der Cinchoipoonsäure durch Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Wasser bei gewöhnlicher Temperatur dargestellt werden.

2.5 g β -Säure wurden in 14 ccm Wasser gelöst und die Lösung mit 14 ccm Essigsäureanhydrid während 15 Minuten gut durchgeschüttelt, nochmals 14 ccm Wasser zugefügt, $\frac{1}{2}$ Stde. stehen gelassen und im Vakuum von Essigsäure und Wasser befreit. Der sirupöse Rückstand krystallisiert beim Hinzufügen eines Impfkristalles. Ausbeute 90% der Theorie.

d- β -Acetyl-cinchoipoonsäure.

5 g reinste *rac.- β -Acetyl-cinchoipoonsäure* (1 Mol.) wurden in 35 ccm heißem Wasser gelöst und in die heiße, auf dem Wasserbad stehende Lösung 17 g Brucin (2 Mol.) eingetragen, nach beendigter Lösung noch $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad belassen und die dünn sirupöse Lösung in den Exsiccator über Ätznatron gestellt. Nach 12 Stdn. waren 2.5 g ziemlich dicker Nadeln ausgeschieden. Eine zweite Fraktion ergab 2.7 g, eine dritte Fraktion 1 g. Dann erschienen neben den Nadeln augenscheinlich andere, weiße, mikrokristallische Produkte. Die Krystalle wurden jeweils gut mit Wasser gedeckt und, insgesamt 7.2 g, aus 6 ccm Wasser umkrystallisiert. Das

¹⁾ Wien. Monatsh. 17, 372.

so erhaltene Brucinsalz schmolz unscharf bei 107°, war aber zur Reinabeidung der aktiven Säure genügend einheitlich; es wurden demgemäß zur Entfernung des Brucins 6 g Salz in 20 ccm Wasser gelöst, mit einer heißen konzentrierten Lösung von 2 g Baryhydrat (das Doppelte der berechneten Menge) versetzt, abfiltriert, der Rückstand nochmals mit wenig Wasser ausgekocht, wiederum filtriert und die vereinigten Filtrate zur Entfernung von Spuren Brucin viermal mit Chloroform und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Aus der vollkommen brucinfreien Lösung wurde das Barium in der Hitze mit 2.4 ccm fünffach-normaler Schwefelsäure genau gefällt und das Filtrat (ca. 50 ccm) auf dem Wasserbad auf ein kleines Volumen verdampft. Nach 24 Stdn. begann der über Schwefelsäure gestellte Sirup zu krystallisieren und erstarrte bald zu einer strahligen Krystallmasse, die reine *d*-Acetylcincholoiponsäure darstellend. Ausbeute 1.2 g; scharfer Schmp. 167—168°, übereinstimmend mit der Acetylcincholoiponsäure von Skraup. Für das so erhaltene Produkt wurde im Lippichschen Polarisationsapparat die Drehung bestimmt. Eine 8.36-prozentige Lösung vom spez. Gewicht 1.0228 drehte im 1-dm-Rohr (ca. 1 ccm Flüssigkeit fassend) + 1.70°, entsprechend:

$$[\alpha]_D^{20} = + 19.86^{\circ}$$

Da Skraup die Drehung der Acetylcincholoiponsäure aus Chinin nicht angegeben hat, wurde das Präparat nach seiner Vorschrift dargestellt; eine 5.53-prozentige Lösung desselben vom spez. Gewicht 1.0142 drehte im 1-dm-Rohr + 1.09°, entsprechend $[\alpha]_D^{20} = + 19.43^{\circ}$.

d- β -Cincholoiponsäure-chlorhydrat.

0.6 g *d*- β -Acetylcincholoiponsäure wurden mit der 20-fachen Menge 20-prozentiger Salzsäure während 5 Stdn. zum Sieden am Rückflußkühler erhitzt, auf dem Wasserbad eingedunstet und die filtrierte Lösung mit einem Krystalsplitter von Cincholoiponsäure-chlorhydrat aus Chinin geimpft. Über Nacht hatten sich 0.3 g abgeschieden, dicke Prismen, drusenförmig angeordnet, die abgesaugt und mit Alkohol gewaschen wurden. Schmp. 192—194°, in genauer Übereinstimmung mit der Angabe von Skraup und dem Befunde an der nach seiner Vorschrift hergestellten Verbindung; Misch-Schmp. 192—194°.

Eine 4.07-prozentige Lösung vom spez. Gewicht 1.0122 gab im 1-dm-Rohr + 1.57°, entsprechend

$$\alpha_D^{20} = + 38.04^{\circ}$$

Skraup fand für die Drehung seines Cincholoiponsäure-chlorhydrats zuerst + 34.4°¹⁾, aus einer anderen Beobachtung von ihm²⁾ berechnet sich + 38.32°, Skraups Mitarbeiter gaben einmal³⁾ + 40.2°, ein andermal + 39.6°⁴⁾ an.

¹⁾ Wiener Monatsh. **9**, 799.

³⁾ Wiener Monatsh. **10**, 59.

²⁾ Wiener Monatsh. **10**, 46.

⁴⁾ Wiener Monatsh. **10**, 70.

Mit Rücksicht auf diese schwankenden Befunde haben wir mit der durch Aufbau erhaltenen Säure ein Originalpräparat Skraups, für dessen gütige Überlassung wir Hrn. Hofrat Prof. Skraup auch hier bestens danken, und die von uns nach seiner Vorschrift aus Cinchonin hergestellte Säure unmittelbar verglichen.

Eine 3.88-prozentige Lösung des einmal umkristallisierten Präparats von Skraup (spez. Gewicht 1.0118) drehte im 1-dm-Rohr + 1.49°, entsprechend

$$[\alpha]_D^{20} = + 37.87^\circ.$$

Eine 4.24-prozentige Lösung (spez. Gewicht 1.0133) des aus Cinchonin gewonnenen Cincholoiponsäure-chlorhydrats zeigte im 1-dm-Rohr + 1.63°, entsprechend

$$[\alpha]_D^{20} = + 37.96^\circ.$$

Es wurde also in allen drei Fällen innerhalb üblicher Fehlergrenzen der gleiche Wert gefunden.

Endlich verdanken wir dem Assistenten am Mineralogisch-geologischen Institut der hiesigen Hochschule, Hrn. Dr. Lehmann, eine eingehende krystallographische Vergleichung der drei Präparate, über die derselbe unten berichtet, und die weiter jeden Zweifel an der Übereinstimmung ausschließt.

L-β-Cincholoiponsäure-chlorhydrat.

Das Filtrat von dem Brucinsalz der *d*-Acetylcincholoiponsäure stellt einen dicken Sirup dar, der wieder krystallisierte. Nach Abscheidung weiterer 1.5 g Brucinsalz wurde abgesaugt, das Filtrat von Brucin befreit und auf gleiche Weise auf *L*-Cincholoiponsäurechlorhydrat verarbeitet, wie es bei der *d*-Verbindung beschrieben worden ist.

Die *L*-Acetylverbindung war hier noch mit viel Racemat vermischt, wurde aber ohne weitere Reinigung mit Salzsäure verseift. Aus der salzauren Lösung krystallisierte zunächst 1.3 g *rac.-β*-Säurechlorhydrat, dann ca. 1.2 g ziemlich reines *L-β*-Säurechlorhydrat, zuletzt herrschte wieder Racemat vor. Die gute Ausbildung der Krystalle, sowohl der *L*-Form (Prismen) als auch des Racemats (Polyeder), erlaubte eine ziemlich genaue Trennung der in der Löslichkeit nicht stark verschiedenen Chlorhydrate durch Auslesen.

Nach einmaligem Umkristallisieren des sorgfältig vom Racemat gereinigten *L*-Säurechlorhydrats zeigte eine 2.20-prozentige Lösung desselben vom spez. Gewicht 1.0050 eine Drehung von - 0.75°, entsprechend $[\alpha]_D^{20} = - 33.89^\circ$. Nach dreimaligem Umkristallisieren konnte die Drehung beinahe auf den Wert des *d*-Säurechlorhydrats hinaufgebracht werden, eine 3.79-prozentige Lösung vom spez. Gewicht 1.0112 gab nun - 1.40°, entsprechend

$$[\alpha]_D^{20} = - 36.51^\circ \text{ (statt } 38.04^\circ).$$

Der Schmelzpunkt des reinen *L*-Cincholoiponsäure-chlorhydrats liegt wie der der *d*-Form bei 192--194°.

Krystallographische Untersuchung der Cincholoiponsäure-chlorhydrate.

Zur Untersuchung lagen vor kleine, klar durchsichtige Krystalle von Cincholoiponsäure-chlorhydrat, und zwar einmal gewonnen nach dem von Skraup angegebenen Verfahren aus Cinchonin, sodann auf synthetischem Wege dargestellt, letztere sowohl als rechts- wie linksdrehende Formen.

Die vorläufige Untersuchung ergab in geometrisch-krystallographischer und optischer Hinsicht die Identität der Substanzen. Da die gemessenen Winkel mit den von Lippitsch¹⁾ an »sehr schlecht meßbaren« Krystallen ermittelten Werten wenig gut übereinstimmen, während der optische Befund Lippitschs nicht zu den unten gegebenen Feststellungen im Widerspruch steht, so wurde ein Originalpräparat von Skraup umkristallisiert und zum Vergleich mit herangezogen. Die Übereinstimmung der verschiedenen Präparate ist aus den in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellten Werten ersichtlich.

Die Beobachtung ergab:

Krystalsystem: rhombisch-sphenoidisch. Die Hemiedrie wurde auf Grund asymmetrischer Ätzfiguren auf den Flächen 110 und $\bar{1}\bar{1}0$, hervorgerufen durch die Einwirkung von Alkohol, festgestellt.

Beobachtete Formen: $\infty P(110)$, $\infty Pn(h\bar{k}0)$, $P \infty (101)$, $mP \infty (\bar{h}01)$, $P \not\propto (011)$, $\infty P \not\propto (100)$, $\infty P \not\propto (010)$.

Die Ausbildung der Krystalle ist zum Teil säulenförmig mit herrschendem $\infty P(110)$, zum Teil tafelig nach $\infty P \not\propto (100)$.

Gemessene Winkel.

Flächen	Cincholoiponsäure-chlorhydrat aus Cinchonin Originalpräparat nach Vorschrift von Skraup, von Skraup umkristallisiert neu dargestellt	Synthetisches Cincholoiponsäure-chlorhydrat	
		d-Form	l-Form
110 : $\bar{1}\bar{1}0$	81°	80° 30' bis 82° 9'	81° 15' bis 83° 24'
$h\bar{k}0 : \bar{h}k0$	61° 30'	62° 32'	61° 42' » 62° 20'
101 : $\bar{1}01$	83° 26'	83° 45'	83° 16' » 83° 43'
011 : $\bar{0}11$	73° 52'	—	74° 7' » 75° 13'
			75° 32'

Anm.: Die angeführten Winkel sind Normalenwinkel.

Optisches Verhalten. Orientierte Auslöschnug in den drei Hauptzonen wurde festgestellt in Cedernöl vermittelst des Kleinschen Drehapparates. Ebene der optischen Achsen $\infty P \not\propto (010)$. 1. Mittellinie von negativem Charakter der Doppelbrechung. Achsendispersion stark: $\varrho < v$.

Die nähere Bestimmung des *d*, *l* und *rac*. Cincholoiponsäure-chlorhydrats soll demnächst in einer krystallographischen Zeitschrift veröffentlicht werden.

¹⁾ Ztschr. für Kryst. u. Min. **15**, 502 [1899].