

23. Paul Rabe und Wilhelm Schuler*): Eine gegensätzliche Wirkung von starken und schwachen Säuren (Über einen eigentümlichen Zusammenhang zwischen Stärke und Wirkung von Säuren, III. Mitteilung). Zur Kenntnis von 1.2-Hydraminen, II. Mitteilung***)).**

(Unter Mitarbeit von Georg Suszka und Eduard Federer †.)

[Aus dem Chemischen Staatsinstitut Hamburg, Universität.]

(Eingegangen am 17. Juli 1947.)

Die Frage, warum die Geschwindigkeit der Spaltung des Cinchonins in Cinchotoxin in saurer Lösung nicht mit der Dissoziationskonstanten der angewandten Säuren steigt sondern fällt, wird beantwortet. Es wird die Geschwindigkeit in salzsaurer und in essigsaurer Lösung erst mit wachsenden Mengen der Säuren und dann bei gleichem Gehalt an Säure mit wachsenden Mengen des Natriumsalzes der Säure gemessen. Außerdem werden andere, einfacher gebaute 1.2-Hydramine auf ihre Spaltbarkeit in essigsaurer Lösung geprüft. Der Mechanismus wird aufgeklärt und die früher aufgestellte Gesetzmäßigkeit abgegrenzt und ergänzt. Danach betrifft jetzt die Gesetzmäßigkeit die Salze von 1.2-Hydraminen, die in ihrem Kation ein ionisierbares Wasserstoffatom neben ihrer Hydroxylgruppe enthalten, in wäßriger Lösung bei Anwesenheit von freier Säure. Sie besagt, daß die Geschwindigkeit nicht nur eine Funktion der Dissoziationskonstante der angewandten Säure, sondern bei starken Säuren auch eine Funktion der Konzentration der Wasserstoff-Ionen und bei schwachen auch eine Funktion der Konzentration der Säure-Anionen ist.

Die Anschauungen von C. H. Biddle über die Geschwindigkeit der Umwandlung des Cinchonins werden besprochen.

Die vorliegende Mitteilung befaßt sich mit 2 Problemen. Wie sie nacheinander gestellt wurden, zeigt der erste, wie sie miteinander gelöst werden, zeigen die drei folgenden Abschnitte.

1.) Die Probleme: Wir beenden die vor mehr als 40 Jahren begonnene¹⁾ Untersuchung der historisch bedeutsamen „Isomerisierung“ der Chinaalkaloide

*) Hr. Dr. W. Schuler hat an der vollständigen Aufklärung der Spaltung des Cinchonins in essigsaurer Lösung einen wesentlichen Anteil. Er hat auf die Abspaltbarkeit eines Protons aus seinen Salzen und auf die Protonbegierigkeit der Acetat-Ionen hingewiesen und den Verlauf der Spaltung mittels Vorstellungen der Elektronentheorie gedeutet; das geschah nach einem von mir 1944 in Danzig gehaltenen Vortrag. Damals fehlte mir die Dissertation von Federer; ihr Durchschlag war bei meiner Übersiedelung von Prag nach Hamburg während des ersten Weltkriegs verlorengegangen. Das Original entlieh ich danach von der Deutschen Technischen Hochschule in Prag. Versuche von Federer beweisen, daß solche 1.2-Hydramine spaltbar sind, die ein hinreichend aktiviertes Wasserstoffatom besitzen; s. a. G. Suszka, Dissertat. Prag, Deutsche Techn. Hochschule 1913 „Umlagerung und Bildung von Chinaalkaloiden“ (nicht im Druck erschienen); E. Federer, Dissertat. Prag, Deutsche Techn. Hochschule 1914 „Über 1.2-Hydramine“ (nicht im Druck erschienen). E. Federer ist im ersten Weltkrieg gefallen.

**) I. und II. Mitteil.: B. 43, 3308 [1910]; 45, 2927 [1912].

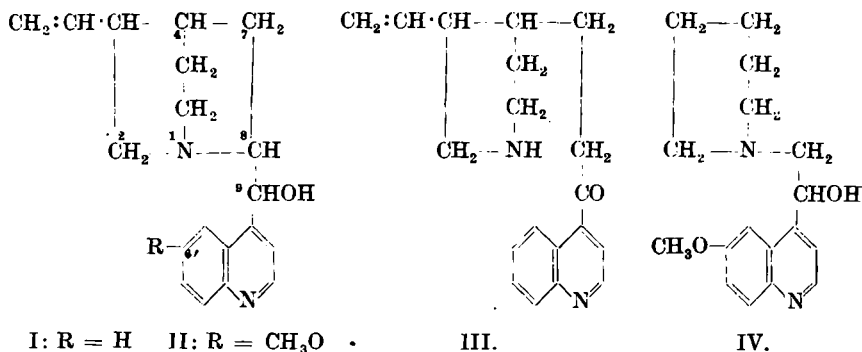
***) I. Mitteil.: P. Rabe u. W. Schneider, A. 365, 377 [1909].

1) P. Rabe u. W. Denham, B. 37, 1674 [1904], ferner P. Rabe u. K. Ritter, B. 38, 2771 [1905], berichteten über die Spaltung des Cinchoninjodmethylats in essigsaurer Lösung und deren Erleichterung durch Zusatz von Natriumacetat.

Cinchonin und Chinin von Pasteur²⁾. Dieser hatte das stark nach rechts drehende Cinchonin als Monosulfat „unter Zusatz von etwas Wasser und Schwefelsäure mehrere Stunden auf 120—130° erhitzt“ und wider Erwarten nicht, wie vorher bei der Weinsäure, einen optisch unwirksamen Stoff gefunden, sondern das schwach nach rechts drehende „Cinchonin“, das heutige Cinchotoxin. Auf dieselbe Umwandlung waren 1894 W. v. Miller und G. Rohde³⁾ gestoßen, als sie, einer zufälligen Beobachtung⁴⁾ nachgehend, Cinchonin mit verdünnter Essigsäure⁵⁾ erhitzten.

Damals hielt man die Chinaalkaloide für Stoffe, die durch verdünnte Mineralsäuren wie Schwefelsäure und Salzsäure^{6, 7)} überhaupt nicht verändert würden. Daher war man durch die Entdeckung von W. v. Miller und G. Rohde vor die Frage gestellt: Warum wird das Cinchonin durch die schwache Essigsäure in Cinchotoxin umgewandelt, aber nicht durch die starke Salzsäure?

Das zweite Problem trat hinzu, nachdem zuerst die Konstitution des Cinchotoxins (III) und dann die des Chinchonins (I) endgültig bewiesen worden war⁸⁾: Welches ist der Mechanismus der Umwandlung des Cinchonins in das Cinchotoxin, eines 1.2-Hydramins in ein Iminoketon?



Zur Beantwortung der Fragen wurde das Cinchonin durch andere 1.2-Hydramine und die Essigsäure durch andere Säuren ersetzt, und außerdem zu Ge-

²⁾ A. 84, 157 [1852]; 88, 209 [1853]; weitere Literatur s. A. 373, 85 [1910].

³⁾ B. 27, 1279 [1894].

⁴⁾ B. 27, 1187, 1279 [1894]; 28, 1056 [1895]; s. a. B. 33, 3214 [1900].

⁵⁾ Sie kochten 100 g Cinchonin in 1200 g 7.7-proz. Essigsäure (das sind auf 1 Mol. Base 4.5 Äquiv. Säure) während 32—34 Std.

⁶⁾ Erst später haben C. H. Biddle (Science [New York] 32, 486 [1910]; B. 45, 526 [1912]; Journ. Amer. chem. Soc. 34, 503 [1912]), A. Kaufmann (B. 46, 1828 [1913]) und G. Suszka*) mitgeteilt, daß Chinin und Cinchonin in verd. Salzsäure in ein Chinoctoxin umgewandelt werden können; s. hierzu Abschnitt 4.

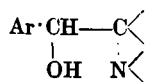
⁷⁾ Über die Hypothese, eine Nebenwirkung des Chinins beruhe auf seiner Umlagerung in Chinotoxin, soll später in einer Mitteilung „Zur Giftwirkung und Alterung des Chinins und über die Wirkung des vinylfreien Chinins gegen Malaria“ berichtet werden; s. B. Arndt, Dissertat. Hamburg 1923 „Zur Frage der Veränderung von wäbr. Alkaloid-Lösungen“.

⁸⁾ P. Rabe, A. 350, 180 [1906]; B. 41, 62 [1908].

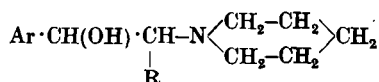
mischen von Säure und Natriumsalz ge Griffen. Ein Teil der Ergebnisse ist bereits veröffentlicht⁹⁾.

Gleich uns hat C. H. Biddle¹⁰⁾ die Umwandlung von Chinaalkaloiden in Chinatoxine studiert. Die beiderseitig ersten Versuche sind unabhängig voneinander angestellt und bekanntgegeben¹¹⁾. Jetzt bietet sich die Gelegenheit, einige der Beobachtungen von Biddle zu besprechen und zu seinen Folgerungen Stellung zu nehmen (s. S. 148), vor allem zu seinem Satz¹²⁾ „Gewisse Säuren (hauptsächlich organische Säuren) wirken katalytisch bei der Umlagerung“¹³⁾.

2.) Ersatz des Cinchonins durch einfacher gebaute 1.2-Hydramine: Die schon begonnene Untersuchung ^{***)} hat E. Federer*) beendet; geprüft wurden vier 1.2-Hydramine auf ihre Spaltbarkeit in essigsaurer Lösung. Sie sind dadurch gekennzeichnet, daß sie wie das Cinchonin den Komplex V



V.



VI.

enthalten¹⁴⁾, wobei Ar einen aromatischen Rest bedeutet, und die allgemeine Formel VI besitzen, nämlich

- a) α -Oxy- α -phenyl- β -piperidino-äthan^{***)},
- b) α -Oxy- α -phenyl- β -piperidino-propan (Federer*),
- c) α -Oxy- α -[4-äthoxy-phenyl]- β -piperidino-propan (Federer*),
- d) α -Oxy- α -[6-methoxy-chinoly-(4)]- β -piperidino-äthan (IV)¹⁵⁾, eine Verbindung, die in ihrer Konstitution dem Chinin (II) sehr nahe steht.

Diese Stoffe wie ihre Jodmethylate wurden in verdünnter Essigsäure, die Jodmethylate auch bei Anwesenheit von Natriumacetat erhitzt¹⁶⁾. Wie das Cinchonin verhielt sich allein die Verbindung IV; sie zerfiel in das 6-Methoxy-chinoly-(4)-methyl-keton vom Schmp. 90°¹⁷⁾ und Piperidin, während nur noch das Jodmethylat des vorstehend unter c) aufgeführten α -Oxy- α -[4-

⁹⁾ A. 365, 377 [1909]; B. 43, 3308 [1910]; 45, 2927 [1912].

¹⁰⁾ Biddle und Mitarbeiter, Science [New York] 32, 486 [1910] (Auszug eines Vortrags); B. 45, 526 [1912]; Journ. Amer. chem. Soc. 34, 500 [1912]; B. 45, 2832 [1912]; Journ. Amer. chem. Soc. 35, 418 [1913]; 36, 84 [1914]; 37, 1265, 2082, 2088 [1915]; s. a. ebenda 38, 901 [1916]; 39, 968 [1917]. Biddlesche Zusammenfassungen sind wiedergegeben in C. 1913 I, 2039; 1916 I, 20, 21; 1916 II, 819; 1917 II, 681.

¹¹⁾ Über die entstandene Frage der Priorität geben die beiderseitigen Äußerungen Aufschluß: Biddle, B. 45, 526 u. 2832 [1902]; Rabe, B. 45, 1447 u. 2927 [1912].

¹²⁾ B. 45, 2837 [1912].

¹³⁾ Siehe hierzu G.-M. Schwabs Handb. d. Katalyse Bd. 7, I. Hälfte [1943], im Abschnitt von W. Theilacker „Isomerisierung“, S. 271.

¹⁴⁾ Je nach der Absättigung der restlichen Valenzen kommt es zu einer Aufspaltung wie beim Cinchonin oder zu einer Zerspaltung wie bei Substanzen dieses Abschnitts.

¹⁵⁾ P. Rabe, Vortrag auf der 85. Versammlung Deutscher Naturforscher u. Ärzte in Wien 1913; siehe den Eigenbericht, Angew. Chem. 1913 I, 543, ferner B. 50, 152 [1918].

¹⁶⁾ Ähnlich wie bereits früher B. 37, 1674 [1904] u. B. 38, 2770 [1905].

¹⁷⁾ A. Kaufmann, B. 45, 3098 [1912]; P. Rabe, R. Pasternack u. K. Kindler, B. 50, 149 [1918].

äthoxy-phenyl]- β -piperidino-propans in Anwesenheit von Natriumacetat sehr langsam in Propionylphenetol und *N*-Methyl-piperidin zerlegt wurde¹⁸⁾).

Demnach ist die Spaltbarkeit eines 1.2-Hydramin-Salzes gebunden an den Grad der Ungesättigkeit des an der sekundären Alkoholgruppe haftenden Substituenten Ar des Komplexes V. Ar wirkt aktivierend und das Wasserstoffatom neben der Hydroxylgruppe wird aktiviert; es ist im Sinne von D. Vorländer¹⁹⁾ ein „reaktives“, von H. Meerwein²⁰⁾ ein „Krypto-Ion“, von C. K. Ingold²¹⁾ ein im „Zustand der beginnenden Ionisation“ befindliches Wasserstoffatom. Die Wirkung des Substituenten Ar ist in unserem Falle bei Phenyl Null; sie wächst vom *p*-Äthoxy-phenyl über Chinolyl zum *p*-Methoxy-chinolyl^{22, 23)}. Eine aktivierende Wirkung auf entfernter stehende H-Atome war nicht zu erkennen^{24, 25)}.

3.) Mechanismus der Spaltung der Salze von 1.2-Hydraminen in Ketone²⁶⁾: Wir gehen aus von der Umwandlung des Cinchonins (I) in Cincho-

¹⁸⁾ Aus dieser Spaltung des Jodmethylats von c folgt, wie vorausszusehen war, daß Salze der 1.2-Hydr ammoniumbasen leichter spaltbar sind als die Salze der zugehörigen 1.2-Hydramine. In wäßr. alkal. Lösung wird sogar die quartäre Ammoniumbase des Cinchonins gespalten, wie A. Olaus u. H. Müller, B. 13, 2291 [1880], feststellten, als sie Cinchoninbrommethylat in etwa 3-proz.-wäßr. Lösung mit $1\frac{1}{3}$ Äquiv. Kaliumhydroxyd kochten. ¹⁹⁾ A. 320, 112 [1901]. ²⁰⁾ A. 455, 227 [1927].

²¹⁾ Journ. chem. Soc. London 129, 997 [1927]; C. 1927 II, 671.

²²⁾ Umgekehrt ist die Reihenfolge bei den betreffenden Carbonsäuren: Benzoesäure, Cinchoninsäure, Chininsäure. Deren Dissoziationskonstanten sind 6.4×10^{-4} (als Mittel der Angaben über Benzoesäure in Landolt-Boernstein III, Erg.-Bd., 2115 [1936]) bzw. 1.3×10^{-5} bzw. 9×10^{-8} .

²³⁾ Ausreichend ungesättigt erweist sich ein zur Benzolreihe gehörender Substituent im Falle des Narcotins, des Lactons eines 1.2-Hydramins. Es erleidet nämlich beim Kochen mit verd. Essigsäure einerseits den „hydrolytischen Umbau“ in Nornarcein, andererseits den „hydrolytischen Zerfall“ in Meconin, ein Lacton, und Kotarnin, einen basischen Aldehyd (P. Rabe u. A. McMillan, A. 377, 230—235 [1910]; s. a. Fußn. 26).

²⁴⁾ Das in dieser Fußnote (s. u.) beschriebene 9-Methyl-cinchonin, das an Stelle des aktivierten H-Atoms eine Methylgruppe enthält, also ein tertiärer Alkohol ist, blieb nach einem Versuch von Suszka beim Erhitzen in verd. Essigsäure unverändert.

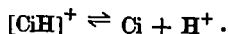
Das 9-Methyl-cinchonin, $C_{20}H_{24}ON_2$, haben P. Rabe und I. Mally erstmalig hergestellt, nämlich durch Grignardierung des Cinchoninons, des zum Cinchonin gehörenden Ketons; aus verd. Alkohol Nadeln mit 2 Mol. Krystallwasser vom Schmelzpunkt 116—117° (siehe Dtsch. Reichs-Pat. 279012 der Vereinigten Chininfabriken vorm. Zimmer und Co., C. 1914 II, 1135; Frdl. Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. 12, 751).

²⁵⁾ Siehe aber die Deutung der Äthylenoxyd-Spaltung gewisser 1.2-Hydramine in der Anmerkung auf S. 143.

²⁶⁾ Die Bildung eines Aldehyds ist beim Narcotin und beim α -Oxy- α -phenyl- β -piperidino-äthan festgestellt worden. Beim Narcotin, dem Lacton eines 1.2-Hydramins, handelt es sich nicht nur um die Sprengung einer C-N-, sondern auch einer C-C-Bindung, um den hydrolytischen Zerfall in den basischen Aldehyd Kotarnin und das Lacton Meconin (P. Rabe und A. McMillan, A. 377, 234 [1910]). Die zweite Verbindung, ein 1.2-Hydramin, hatten P. Rabe und W. Schneider (A. 365, 337 [1909]) nicht spalten können. Eine Spaltung haben dann F. Kröhnke und A. Schulze (B. 75, 1154 [1942]) durch Erhitzen mit Eisessig-Bromwasserstoff oder mit 90—95-proz. Phosphorsäure erzwungen. Formal verläuft hier die Spaltung nach dem Schema $\text{-CH(OH)·CH}_2\text{-N} \rightarrow \text{-CH}_2\text{CHO} + \text{HN} \langle$, aber unter den Reaktionsbedingungen wird zuerst unter Abgabe von Wasser ein α, β -ungesättigtes Amin gebildet und dieses unter Lösung einer C-N-Bindung hydrolytisch gespalten:

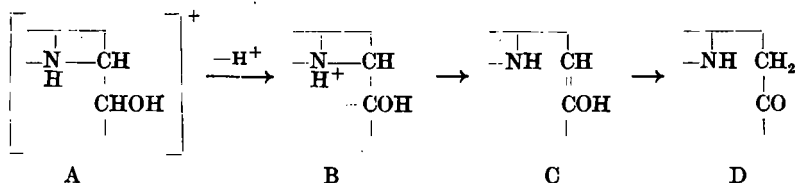
$\text{CH(OH)·CH}_2\text{·N} \langle \rightarrow \text{-CH:CH·N} \langle \rightarrow \text{-CH:CH(OH) + HN} \langle \rightarrow \text{-CH}_2\text{·CHO}$, eine Erklärung, die auch Kröhnke und Schulze erwogen hatten.

toxin (III). Sie erfolgt in saurer Lösung und ist also die Spaltung eines Salzes $[\text{CiH}]\text{S}$, wobei Ci Cinchonin, S das Anion einer Säure bedeutet. Das Kation solcher Salze spaltet, besonders beim Erhitzen, ein Proton ab unter Bildung eines Gleichgewichts:



Das Kation $[\text{CiH}]^+$ enthält nach S. 141 noch ein zweites als Proton abspaltbares H-Atom; es haftet am C-Atom der sekundären Alkoholgruppe und ist durch den unmittelbar benachbarten Chinolyl-Rest aktiviert. Seine Ionisierung erwirken Wärmestöße und begünstigen Coulombsche Kräfte, da ein Proton leichter aus einem positiv geladenen Gebilde auszutreten vermag als aus einem neutralen²⁷⁾.

Die Spaltung verläuft im Sinne des Schemas:



Die erste Phase ist die Ionisierung von A zu B, eine elektrolytische Dissoziation. Die zweite von B zu C ist eine Elektronenverschiebung und Bindungsverlagerung. B ist ein Zwitter-Ion mit einer positiven Ladung am N-Atom und einer negativen an einem C-Atom. Dieses trägt also ein einsames Elektronenpaar, außerdem steht es neben einer C-N-Bindung. In ihr beansprucht der Stickstoff bevorzugt das bindende Elektronenpaar (da der Stickstoff eine größere Elektronenaffinität besitzt als der Kohlenstoff) und infolgedessen bemächtigt sich ihr C-Atom des einsamen Elektronenpaares unter Lösung der C-N-Bindung und Einstellung einer C-C-Doppelbindung²⁸⁾. So entsteht der ungesättigte Alkohol C, die unbeständige Enolform des Ketons D, des Cinchotoxins²⁹⁾. Dieses wird schließlich isoliert (siehe die folgende Anmerkung).

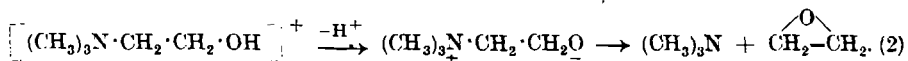
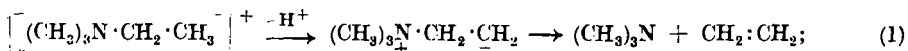
Anmerkung: Spaltung von quartären Ammoniumbasen zu Olefinen bzw. zu Äthylenoxyden: Der Verlauf dieser Spaltungen ist dem der Spaltung von Salzen des Cinchonins sehr ähnlich. Jene gehen vielleicht ebenfalls über ein Zwitter-Ion mit einem einsamen Elektronenpaar hinweg. Je ein Beispiel soll die Analogie dartun. Wir deuten die Spaltung des Trimethyl-äthylammoniumhydroxyds zu Äthylen, Trimethylamin und Wasser und die Spaltung des Tri-

²⁷⁾ Diese Auffassung wird durch den Grad der Beständigkeit des ungebundenen Cinchonins bewiesen; s. S. 148.

²⁸⁾ Der Gesamtvorgang $\text{A} \rightarrow \text{B} \rightarrow \text{C}$ ist irreversibel (P. Rabe, B. 37, 1675 [1904] und andere nicht veröffentlichte Versuche).

²⁹⁾ Zur Tautomerie des Cinchotoxins vergl. Rabe u. Schneider, B. 41, 872 [1908].

methyl- β -oxy-äthyl-ammoniumhydroxyds, des Cholins, zu Äthylenoxyd, Trimethylamin und Wasser im Sinne von (1) und (2):



Die entsprechende Bildung von Äthylenoxyden aus quartären Ammoniumhydroxyden anderer 1.2-Hydramine, z. B. des Alkaloids Ephedrin, behandeln Mitteilungen von P. Rabe und J. Hallensleben³⁰⁾ und von Th. Hunnius³¹⁾.

Was für den Mechanismus der Spaltung der Salze des Cinchonins abgeleitet wurde, gilt für die übrigen Chinaalkaloide und für die 1.2-Hydramine mit einem ionisierbaren H-Atom neben der Oxygruppe.

Bisher haben wir außer acht gelassen, daß die Spaltung in verdünnter Säure vorgenommen wird. Genau so wie die thermische Dissoziation eines Ammoniumsalzes in Wasser von der im Salze vorhandenen Säure und in verdünnter Säure von der Art und der Konzentration der in der Lösung vorhandenen Ionen einer Säure abhängt, hat man es mit der gleichen Abhängigkeit bei der elektrolytischen Dissoziation der aus jenen 1.2-Hydraminen hervorgegangenen Kationen zu tun (s. den nächsten Abschnitt).

4.) Kinetik und Gesetzmäßigkeit der Spaltung: Die Spaltung ist ein irreversibler Prozeß²⁸⁾; daher läßt sich ihre Geschwindigkeit leicht ermitteln und zwar gravimetrisch und polarimetrisch³²⁾. Sie hat den Charakter einer monomolekularen Reaktion³³⁾. Die Versuche der I. Mitteil.***)) hatten zu folgender Gesetzmäßigkeit geführt: Die Geschwindigkeit der Umlagerung von Cinchonin in Cinchotoxin steigt nicht wie bei der Inversion des Rohrzuckers und der Verseifung des Essigsäuremethylesters, sondern fällt mit der Dissoziationskonstante der angewandten Säuren. Nach Aufklärung des Mechanismus der Spaltung wird ihre Gesetzmäßigkeit unter Einbeziehung anderer 1.2-Hydramine abgeändert: Die Geschwindigkeit der Spaltung der Salze von 1.2-Hydraminen, die am gleichen Kohlenstoffatom die Oxygruppe und ein ionisierbares Wasserstoffatom enthalten, in saurer Lösung fällt symbat mit dem Steigen der Dissoziationskonstante der verwandten Säuren. Die Spaltung des Cinchonins ist also keine Hydrolyse, wie W. v. Miller und G. Rohde³⁴⁾ angenommen hatten.

³⁰⁾ B. 43, 884 u. 2622 [1910]; 44, 824 [1911].

³¹⁾ Dissertat. Jena 1912. ³²⁾ Näheres s. S. 148.

³³⁾ G. Suszka, Dissertat. Prag 1913 (Vorversuche hatte bereits McMillan, B. 43, 3308 [1910] angestellt); s. ferner Biddle, Journ. Amer. chem. Soc. 34, 512 [1912].

³⁴⁾ B. 27, 1279 [1894].

Weitere Aufklärung³⁵⁾ brachten Versuche unter anderen Verhältnissen. Gegenstand unserer Versuche waren die zweiwertige Base Cinchonin und die einwertigen Säuren Salzsäure und Essigsäure. Auf 1 Mol. Base kamen nicht mehr wie früher die gleiche Anzahl Äquivalente an Säuren, sondern eine von 1 ansteigende Anzahl; ferner kam auf 1 Mol. Base und 5 Äquivalente Säure eine von 1 ansteigende Anzahl Mol. ihres Natriumsalzes. Die Ergebnisse sind in den Tafeln 1—4 und in der Abbild. im Versuchsteil wiedergegeben.

Da die Geschwindigkeit der Spaltung mit der Anzahl der Äquivalente Säure bei der Salzsäure bis auf Null fällt, bei der Essigsäure aber steigt, so sind die Ergebnisse getrennt zu behandeln, bis auf die Hydrolyse der Mono- und Disalze und den Übergang der Mono- in die Disalze.

Das Cinchonin ist sowohl ein Derivat des stark basischen Chintuclidins als auch des schwach basischen Chinolins. Daher verfallen seine Disalze leicht der Hydrolyse in Monosalze; aber auch seine Monosalze werden je nach der Stärke der gebundenen Säure und der Höhe der Temperatur hydrolysiert³⁶⁾. Das ist selbst beim Monohydrochlorid der Fall³⁷⁾, eine Tatsache, die anscheinend bisher nicht vermerkt ist. Ferner ist die Chinolinhälfte in den Disalzen weniger ungesättigt als in den Monosalzen, so daß das aktivierte H-Atom bei diesen leichter als Proton austritt als bei jenen. Es kann sich also die Geschwindigkeit der Umlagerung erst dann gleichmäßig ändern³⁸⁾, wenn die Disalzbildung vollendet ist³⁹⁾. Bis dahin wird durch die fortschreitende Bildung des Disalzes bei starken Säuren die Abnahme der Geschwindigkeit gefördert, bei schwachen die Zunahme gehemmt.

Bei Gegenwart von Salzsäure hörte die Spaltung auf, wenn die Anzahl der Äquivalente Säure von 4 auf 5 angewachsen war. Sie setzte nach Zugabe von

³⁵⁾ Diesbezügliche Versuche haben einerseits G. Suszka*), andererseits C. H. Biddle u. L. Rosenstein (Journ. Amer. chem. Soc. 35, 418 [1915]), C. H. Biddle u. O. L. Brauer (ebenda 37, 2065 [1915]) u. C. H. Biddle (ebenda 37, 2088 [1915]) angestellt. Die tatsächlichen Ergebnisse der beiderseitigen Versuche sind fast die gleichen; aber ihre Deutung durch Biddle und durch uns ist eine verschiedene. Übereinstimmung besteht darin, daß die Geschwindigkeit der Spaltung durch starke Säuren, wie Salzsäure, erniedrigt, durch schwache Säuren, wie Essigsäure, erhöht wird.

³⁶⁾ Infolge dieser Hydrolyse wie der Schwerlöslichkeit des Cinchonins auch in heißem Wasser (1 Tl. in 1500 Tln. kochendem Wasser) hatte bei unseren Versuchen mit 1 Äquiv. Salzsäure ein heterogenes System vorgelegen.

³⁷⁾ Auf die Hydrolyse des Cinchonin-monohydrochlorids stößt man schon bei seiner Bereitung in heißer wäßr. Lösung. Das Cinchonin geht nämlich erst bei einem Überschuß von Salzsäure vollständig in Lösung; ferner enthält das aus salzsaurer Lösung auskristallisierte und in üblicher Weise ausgewaschene Salz freie Base (Probe mit Lackmus).

³⁸⁾ Dabei wird vorausgesetzt, daß die Geschwindigkeit nicht noch von anderen Faktoren, z.B. von Erscheinungen der Assoziation, abhängt.

³⁹⁾ Die Kurven scheinen bei der Essigsäure nach vollendeter Bildung des Disalzes in eine Gerade überzugehen. Biddle, B. 45, 2836 [1912], hat bei Versuchen mit Essigsäure eine Gerade erhalten, weil er zu geringe Mengen (2 g Cinchonin u. 30 ccm Wasser) verwandt hatte. Bei der Salzsäure lassen die Werte keinen sicheren Schluß zu; bei Wiederholung der Versuche müßte man die Menge der Salzsäure noch mehr abstufen, verdünntere Lösungen benutzen und polarimetrisch prüfen.

Natriumchlorid wieder ein und ihre Geschwindigkeit stieg mit der Menge des Salzes. Die gemeinsame Erklärung dieser Tatsachen liegt in der Zurückdrängung der Wasserstoff-Ionen-Konzentration; mit ihrem Steigen fällt demnach die Geschwindigkeit der Spaltung⁴⁰⁾.

Bei Gegenwart von Essigsäure stieg die Geschwindigkeit der Spaltung mit zunehmender Menge Säure fortgesetzt an. Bei den Versuchen mit der gleichen Menge Säure und wachsenden Mengen von Natriumacetat trat zuerst Steigen, dann Fallen der Spaltungsgeschwindigkeit ein. Das Steigen beruht darauf, daß bei einer schwachen Säure durch Zusatz ihres Salzes die Konzentration der H-Ionen wenig verringert, aber die ihrer Anionen stark vermehrt wird. Die Geschwindigkeit der Spaltung steigt demnach mit dem Steigen der Konzentration der Acetat-Ionen⁴¹⁾. Eine solche Vermehrung bewirkt aber auch das Cinchoninacetat⁴²⁾. Die Erklärung für die Umkehrung, das Fallen der Geschwindigkeit, war gleichsam zu greifen: Bei dem Versuche mit 10 Mol Natriumsalz hatte sich bei der Versuchstemperatur Cinchonin abgeschieden; die Abscheidung ist die Folge der Hydrolyse des Monoacetats, die Hydrolyse die Folge der Abnahme der Konzentration der Essigsäure und endlich die Abnahme die Folge der Fähigkeit der Essigsäure und ihrer Salze, weiter Essigsäure anzulagern⁴³⁾.

Bei der gegensätzlichen Wirkung von Säuren bedarf die Gesetzmäßigkeit folgender Ergänzung: Die Spaltungs-Geschwindigkeit fällt bei starken Säuren symbat mit dem Steigen der Konzentration der Wasserstoff-Ionen und steigt bei schwachen Säuren symbat mit dem Steigen der Konzentration der Säure-Anionen.

Dieser unseres Wissens einzigartige Gegensatz in der chemischen Wirkung von starken und schwachen Säuren beruht auf der Mitwirkung elektrischer Kräfte. Coulombsche Kräfte nämlich sind wirksam zwischen dem ionisierbaren Wasserstoffatom, des aus dem 1,2-Hydramin hervorgegangenen Kations und den in der Lösung vorhandenen Ionen der überschüssigen Säure. Dadurch kommt es zu Wechselwirkungen zwischen dem Lösungsdruck des ionisierbaren H-Atoms einerseits, dem Druck der H-Ionen und dem Zug der Säure-Anionen andererseits. Gegen unsere Erklärung spricht nicht etwa die Tatsache, daß die Spaltung den Charakter einer monomolekularen Reaktion hat; ihn bestimmt der am langsamsten verlaufende Teilvorgang, der Austritt des Protons. Unterstützt wird unsere Erklärung durch das Verhalten von wäßrigen Lösungen der Ammoniumsalze⁴⁴⁾, ferner durch die Nernstsche Theorie der galvanischen Stromerzeugung (elektro-

⁴⁰⁾ Den gleichen Schluß hat man aus Versuchen von C. H. Biddle u. O. L. Brauer, Journ. Amer. chem. Soc. 37, 2077 [1915], mit Oxalsäure zu ziehen; bei ihnen fiel die Geschwindigkeit nicht bis auf 0.

⁴¹⁾ Siehe auch die Versuche von Biddle u. Brauer, Journ. Amer. chem. Soc. 37, 2065 [1915], mit einer Säure, die stärker, und einer Säure die schwächer als Essigsäure ist, mit Ameisensäure und Propionsäure.

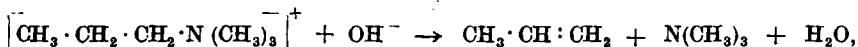
⁴²⁾ Für genauere Bestimmungen der Geschwindigkeit hätte man verdünntere Lösungen verwenden müssen.

⁴³⁾ Beilsteins Handb. d. organ. Chemie, 4. Aufl., Bd. II, S. 99 u. 107 (47); s. a. J. B. Goebel, Ztschr. physik. Chem. 78, 247 [1912].

⁴⁴⁾ Eine Lösung von Ammoniumchlorid gibt nach Zusatz von Salzsäure beim Erhitzen kein Ammoniak mehr ab, und eine Lösung von Ammoniumacetat, die zuvor bis zum Verschwinden des Ammoniak-Geruchs erhitzt war, gibt nach Zusatz von Natriumacetat wieder Ammoniak ab.

lytische Lösungstension der Metalle und osmotischer Druck der Metall-Ionen), endlich durch die Ingoldsche Hypothese⁴⁵⁾ der „Protonbegierigkeit des angreifenden Anions“ auf ein im „Zustand der beginnenden Ionisation“ befindliches Wasserstoffatom.

Ingold erklärt den Hofmannschen Abbau von quartären Ammoniumhydroxyden unter Abspaltung von Wasser und Bildung eines Olefins, z.B.



durch die „Begierigkeit“ des Hydroxyl-Ions. Sie ist nicht allein wegen der Wärmetönung bei der Bildung des Wassers aus seinen Ionen, sondern auch wegen der äußerst kleinen Dissoziationskonstante des Wassers äußerst groß. Von einem derartigen Abbau unterscheidet sich unsere Umwandlung in doppelter Weise: Sie verläuft nicht beim Einkochen einer Lösung, sondern beim Kochen einer verdünnten Lösung, und sie verläuft in Anwesenheit von 2 Arten von Anionen, den Hydroxyl-Ionen des Wassers und den Anionen der Säure SH. Man hat daher die beiden Gleichgewichte



zu betrachten. Infolge der äußerst geringen Anzahl der Hydroxyl-Ionen tritt deren Begierigkeit in den Hintergrund gegenüber der Begierigkeit der Anionen der Säure. Diese ist um so größer, je kleiner ihre Dissoziationskonstante⁴⁶⁾ ist. Liegt also das Gleichgewicht zugunsten der linken Seite von b), wie bei der schwachen Essigsäure, so überwiegt der Zug der Anionen, so daß die Geschwindigkeit mit der Säuremenge steigt; liegt das Gleichgewicht aber zugunsten der rechten Seite von b, wie bei der Salzsäure, so überwiegt der Gegendruck der Wasserstoff-Ionen, so daß die Geschwindigkeit mit der Säuremenge fällt. Es könnte also eine Säure existieren, bei welcher die Geschwindigkeit nicht mehr von der Konzentration an freier Säure abhängt.

Die Isomerisierung des Cinchonins durch Pasteur hatte den Ausgang unserer Untersuchung gebildet. Jetzt ist sie völlig aufgeklärt. Wir verstehen auch, daß sie trotz der Verwendung einer starken Säure (Schwefelsäure) unter den von ihm benutzten Bedingungen erfolgt.

5.) Ersatz der Essigsäure durch sehr schwache Säuren: Nach der I. Mitteil.**)) hatten wir Cinchonin nicht nur nach v. Miller und Rohde mit Essigsäure erhitzt, sondern auch mit anderen Säuren. Die aus den Versuchen abgeleitete Gesetzmäßigkeit bezog sich daher auf das salzförmig gebundene Cinchonin. Später hat Biddle⁴⁷⁾ festgestellt, daß bei der Benutzung von Phenol und von Borsäure die Bildung von Cinchotoxin „fast vernachlässigt werden könnte“. Erwartet hatte er, daß „die Geschwindigkeit der Katalyse rapid steigen würde“, weil die Dissoziationskonstante dieser Säuren im Vergleich mit der Konstanten der Essigsäure sehr klein sei. Nun sind die erstgenannten aber so schwache Säuren⁴⁸⁾, daß sie mit dem Cinchonin unter den gewählten Bedingungen praktisch kein Salz mehr bilden. Außerdem sind die Löslichkeitsverhältnisse^{49, 50)} ungünstig; so bekam Suszka*) bei seinen Versuchen mit den beiden Säuren nur ein heterogenes System.

6.) Versuche mit Cinchonin in indifferenten Lösungsmitteln: Nach O. Hesse⁵⁰⁾ sollen die Chinaalkaloide „auch ohne Zutun von Säure“ in Chinatoxine übergehen,

⁴⁵⁾ W. Hanhart u. C. K. Ingold, Journ. chem. Soc. London **129**, 997 [1927]; C. **1927** II, 681. In einer späteren Mitteil. sprechen C. K. Ingold und C. C. N. Vass, Journ. chem. Soc. London **130**, 417 [1928], von der Wirkung elektrischer Felder durch den Raum.

⁴⁶⁾ Der Dissoziationsgrad von Wasser bei 20° ist 5.56×10^{-6} , von $n \text{ CH}_3 \cdot \text{CO}_2\text{H}$ bei 18° 0.004, von $n \text{ HCl}$ bei 18° 0.78. ⁴⁷⁾ B. **45**, 2835 [1912].

⁴⁸⁾ Dissoziationskonstanten α : Von Essigsäure 1.856×10^{-5} bei 25°, von Borsäure 1.7×10^{-10} bei 18°, von Phenol 1.3×10^{-10} bei 18°.

⁴⁹⁾ Phenol besitzt eine geringe und mit Erhöhung der Temperatur abnehmende Löslichkeit in Wasser. ⁵⁰⁾ A. **166**, 278 [1873].

wenn man sie „mit Glycerin einer Temperatur von 180°, besser noch von 210°, aussetzt“ (Suszka*) hat, weil eine genaue Beschreibung dieser Umsetzungen fehlt, Cinchonin in Glycerin mit einem Gehalt von 2½ % Wasser 5 Stdn. im geschlossenen Rohr auf etwa 200° erhitzt und neben unverändertem Alkaloid und Zersetzungsprodukten nur geringe Mengen Toxin gewonnen. Die Bedingungen von Hesse waren also zu strenge; milde hatten dann P. Rabe und E. Felle⁵¹⁾ gewählt. Nach ihren Versuchen wurde bei etwa 98° Cinchonin in 80-proz. Äthanol nur äußerst langsam und in Benzol nur spurenweise umgewandelt⁵²⁾. Danach hat es den Anschein, als ob bei Versuchen „ohne Zutun von Säure“ Wasser die Umwandlung verursacht⁵³⁾.

7.) Zu den Anschauungen von Biddle¹⁰⁾: Biddle hat die Ergebnisse seiner Versuche und Messungen je nach dem Stand der Untersuchung in Sätze zusammengefaßt. Im ersten⁵⁴⁾ weist er darauf hin, daß das Cinchonin in Gestalt seines Salzes entweder mit oder ohne Überschuß an Säure eine Umlagerung erleidet. Zu ihrem Mechanismus hat er sich in seiner letzten Arbeit dahin geäußert: „Die schwierige Frage, die zu beantworten bleibt, ist die hinsichtlich des Mechanismus der Reaktion“⁵⁵⁾. Gerade dessen Aufklärung hat uns zu einer einheitlichen Deutung der gegensätzlichen Wirkung von starken und schwachen Säuren geführt. Biddle dagegen ist zu Deutungen gekommen, die sich in ihrem Wesen voneinander unterscheiden. Nach ihm wird die Geschwindigkeit der Umlagerung⁵⁶⁾ bei Säuren wie Salzsäure durch ihre H-Ionen vermindert⁵⁷⁾, bei Säuren wie Essigsäure durch ihre undissoziierten Moleküle erhöht; die Funktion der undissoziierten Moleküle sei die eines wahren Katalysators⁵⁸⁾, während über die Funktion der H-Ionen nichts ausgesagt wird. Bei der Katalyse durch gewisse Säuren (hauptsächlich organische Säuren) „steige im allgemeinen die Geschwindigkeit mit Abnahme der Dissoziationskonstante der angewandten Säuren und die Geschwindigkeit hänge in hohem Grade von der Natur der angewandten Säure ab“⁵⁹⁾. Demgegenüber gilt die oben im 4. Abschnitt ergänzte Gesetzmäßigkeit für alle Säuren, denn sie schließt die starken Säuren, wie Salzsäure und die halbstarken, wie Oxalsäure⁶⁰⁾, ein und die äußerst schwachen Säuren, wie Borsäure und Phenol⁶¹⁾, praktisch aus.

Beschreibung der Versuche.

Methodisches: Die früher angegebenen Bedingungen⁶¹⁾ wurden unwesentlich abgeändert. Es wurden 150 ccm Lösung nach Verdrängung des Luftsauerstoffs durch Kohlendioxyd⁶²⁾ oder Stickstoff im geschlossenen Rohr 10 Stdn. auf 98° erhitzt. Die Lösungen enthielten genau $\frac{3}{100}$ Mol Cinchonin (8.82 g) und hierauf bez. das 1- bzw. mehrfache Äquiv. an Säure. Bei den Versuchen mit Säure und ihrem Natriumsalz kamen auf $\frac{3}{100}$ Mol Cinchonin und 5 Äquiv. Säure das 1- bzw. mehrfache an Mol Salz. Die Menge des gebildeten Cinchotoxins wurde gravimetrisch und polarimetrisch ermittelt, im ersten Falle unter Verwertung von Unterschieden entweder in der Äther-Löslichkeit (Cinchonin ist sehr schwer, Cinchotoxin sehr leicht löslich)⁶³⁾ oder in der Basizität (Cinchonin ist we-

⁵¹⁾ B. 45, 2929 [1912].

⁵²⁾ Siehe auch Biddle, Journ. Amer. chem. Soc. 34, 510 [1912].

⁵³⁾ Siehe die Ausführungen über die „Begierigkeit“ der Hydroxyl-Ionen auf S. 147.

⁵⁴⁾ B. 45, 527 [1912]; Journ. Amer. chem. Soc. 34, 514 [1912].

⁵⁵⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 37, 2110 [1915].

⁵⁶⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 37, 1082 [1915].

⁵⁷⁾ Bei Salzsäure bis auf Null. ⁵⁸⁾ B. 45, 2837 [1912].

⁵⁹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 37, 207 [1904].

⁶⁰⁾ B. 45, 2835 [1912]. ⁶¹⁾ B. 34, 3309 [1910]; 45, 2929 [1912].

⁶²⁾ Cinchotoxin-Lösungen verfärben sich bei Ggw. von Sauerstoff.

⁶³⁾ Die Ätherextraktionsmethode ist um so weniger genau, je mehr Cinchotoxin entstanden ist. Einen Anhalt über die Größe des Fehlers gibt der Versuch 5 (Tafel 1), bei dem 0.6% eines Stoffs anfielen, welcher die Farbreaktion auf Cinchotoxin mit Diazobenzolsulfonsäure, B. 28, 1058 [1895], nicht gab, also reines Cinchonin war.

niger basisch als das Cinchotoxin und wird nach C.H. Biddle und L. Rosenstein⁶⁴) aus sauren Lösungen nach Zusatz von Ammoniumnitrat durch Ammoniak ausgefällt). Die polarimetrische Methode (S.⁶⁵)) beruht auf dem verschiedenen Drehungsvermögen von Cinchonin und Cinchotoxin. Die Ergebnisse enthalten die Tafeln 1—4 und die Abbildung.

Tafel 1. Spaltung von Cinchonin mit Salzsäure.

Nr.	Mol Base†)	Äquiv. Säure	Rohprod. in g	Cinchotoxin††) ber. in		Farb-Reaktion
				g	%	
1*)	1	1	0.086	0.029	0.30	deutlich
2	1	2	0.063	0.006	0.07	schwach
3	1	3	0.072	0.015	0.17	—
4	1	4	0.060	0.003	0.03	sehr schwach
5	1	5	0.057	0	0	negativ

*) Bodenkörper. †) 8.82 g; 150 ccm Lösung. ††) Errechn. aus g Rohprod.—0.057 g (n.Vers. 5).

Tafel 2. Spaltung von Cinchonin mit Salzsäure und Natriumchlorid.

Nr.	Mol Base†)	Äquiv. Säure	Mol Salz	Rohprod. in g	Cinchotoxin††) ber. in		Farb-Reaktion
					g	%	
5	1	5	0	0.057	0	0	negativ
6	1	5	1	0.083	0.026	0.3	sehr schwach
7	1	5	5	0.089	0.032	0.4	schwach
8	1	5	15	0.249	0.192	2.2	deutlich
9	1	5	15	0.227	0.170	1.9	deutlich

†) 8.82 g; 150 ccm Lösung. ††) Errechn. aus g Rohprod. — 0.057 g (nach Vers. 5).

Tafel 3. Spaltung von Cinchonin mit Essigsäure.

Nr.	Mol Base†)	Säure in		Rohprod. in g	Cinchoto- xin††) in %	Nr.	Cinchotoxin polarimetr. in %
		Äquiv.	g				
9*)	1	1	1.8	0.754	7.85	—	—
10	1	2	3.6	2.25	24.8	16	33.8
11	1	3	5.4	3.64	40.6	17	48.4
12	1	4	7.2	4.75	53.1	18	59.8
13	1	5	9	5.32	59.6	19	68.0
14	1	6	10.8	5.88	66.0	20	72.5
15	1	10	18.0	7.42	83.4	—	—

*) Bodenkörper. †) 8.82 g; 150 ccm Lösg. ††) Errechn. aus g Rohprod.—0.057 g (n.Vers. 5).

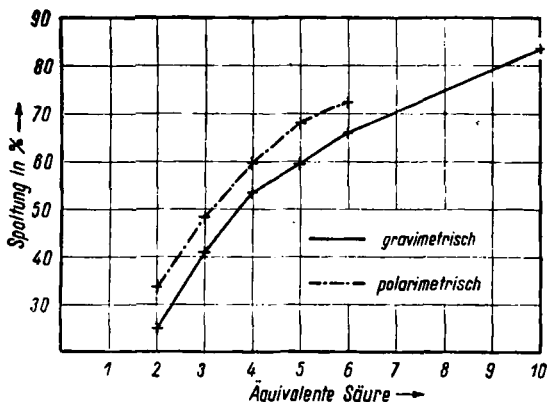
Tafel 4. Spaltung von Cinchonin mit Essigsäure und Natriumacetat.

Nr.	Mol Base†)	Äquiv. Säure	Mol Salz	Rohprod. in g	Cinchoto- xin††) in %	Nr.	Cinchotoxin polarimetr. in %
13	1	5	0	5.32	59.6	19	68.0
16	1	5	1	5.81	65.1	—	—
17				4.79	65.0	23	69.0
18				5.39	—	—	—
19	1	5	5	4.96	—	—	—
20				4.95	—	24	63.3
21*)				4.25	47.6	—	—
22*)	1	5	10	4.07	45.6	—	—

*) Bodenkörper. †) 8.82 g; 150 ccm Lösg. ††) Errechn. aus g Rohprod.—0.057 g (n.Vers. 5).

⁶⁴) Journ. Amer. chem. Soc. **35**, 419 [1912]. ⁶⁵) S. = S u s z k a.

Erhitzen von Cinchonin in Glycerin*) (S.): Es wurde in Glycerin mit 2.5% Wasser 5 Stdn. im Rohr auf etwa 200° erhitzt. Das System blieb heterogen. Neben un-



Abbild. 3. Spaltung von Cinchonin mit Essigsäure.

verändertem Cinchonin wurde ein Öl gewonnen und aus diesem eine geringe Menge Cinchotoxin, identifiziert als Dipikrat seines Phenylhydrazons⁶⁶⁾.

Erhitzen von Cinchonin mit Phenol*) (S.): 8.82 g Cinchonin, 8.46 g Phenol (1 Mol. : 3 Mol.) und 135 ccm Wasser, ein heterogenes System, gaben wie oben behandelt als Ätherrückstand 0.052 g fast reines Cinchonin, da die Färbung mit Diazobenzolsulfonsäure⁶³⁾ eine schwache war.

Erhitzen von Cinchonin mit Borsäure*) (S.): 8.82 g Cinchonin, 1.75 g Bortrioxyd (1 Mol. : 5 Äquiv. Säure) und 135 ccm Wasser, ein heterogenes System, lieferten als Ätherrückstand 0.042 g, die mit Diazobenzolsulfonsäure eine eben erkennbare Färbung gaben.

Umwandlung von Cinchonin in Cinchotoxin als Verfahren zur Bereitung von Chinatoxinen aus Chinaalkaloiden: 100 g Chinchonin werden mit 100 g Eisessig und 300 ccm Wasser unter Rückfluß im Dunkeln und unter Durchleiten von Kohlendioxyd 15 Stdn. im Sieden erhalten. Die Aufarbeitung geschieht nach den Angaben von W. v. Miller und G. Rohde⁶⁷⁾.

Versuche mit einfacher als Cinchonin gebauten 1.2-Hydraminen.

1-Oxy-1-phenyl-2-piperidino-propan*) (F.⁶⁸⁾): Zu seiner Darstellung wurde das α -Brom-propionyl-benzol zu dem noch nicht bekannten α -Piperidino-propionyl-benzol umgesetzt und dieses Aminoketon reduziert. Die Umsetzung wurde mit 1 Mol Bromverbindung und 2 $\frac{1}{3}$ Mol Piperidin in trockenem Äther vorgenommen, das ausgeschiedene Piperidinhydrobromid abgetrennt und aus der äther. Lösung das gebildete α -Piperidino-propionyl-benzol isoliert. Hellgelbes Öl vom Sdp.₁₁ 164–166° (Faden ganz im Dampf); schwerlöslich im Wasser, allmählich zersetzlich unter Braunfärbung, ähnlich wie das Piperidino-acetophenon⁶⁹⁾.

$C_{14}H_{19}ON$ (217.2) Ber. N 6.45 Gef. N 6.56.

Die Base ist sehr unbeständig gegen Natriumäthylat in alkohol. Lösung; sie spaltet sich in Benzoesäure und eine Piperidinbase, daneben entsteht ein neutrales Öl.

⁶⁶⁾ B. 46, 1829 [1913]. ⁶⁷⁾ B. 28, 1064 [1895]. ⁶⁸⁾ F. = Federer. ⁶⁹⁾ A. 365, 377 [1909].

Hydrochlorid: Aus Alkohol nach Zusatz von Äther farblose, derbe Prismen vom Schmp. 211—212°; spielend löslich in Wasser.

Pikrat: Aus Alkohol gelbe Blättchen vom Schmp. 172—173°.

Jodmethylat: Aus Methanol nach Zusatz von Äther farblose, prismatische Nadelchen vom Schmp. 63°.

Die Reduktion des Aminoketons führt zum 1-Oxy-1-phenyl-2-piperidino-propan. Es wurden die beiden theoret. möglichen Racemate, das in Ligroin schwerer lösliche vom Schmp. 85° und das in Ligroin leichter lösliche vom Schmp. 50—52° gewonnen. Die Reduktion mit Palladiumschwarz und Wasserstoff in Alkohol verlief glatt; isoliert wurde das Racemat vom Schmp. 85°. Dagegen verlief die Reduktion mit Natrium und Alkohol wegen der erwähnten Unbeständigkeit des Aminoketons nicht quantitativ. Aus dem Reaktionsprodukt wurde ein Öl erhalten, aus dem sich allmählich ein Gemenge der Racemate krystallinisch abschied; es wurde mit Hilfe von Ligroin zerlegt. Näher charakterisiert und zur Spaltung benutzt wurde nur das leichter zugängliche Racemat vom Schmp. 85°; aus Ligroin (Sdp. 60—70°), in dem es im reinen Zustand ziemlich schwer löslich ist, weiße Nadeln.

$C_{14}H_{21}ON$ (219.2) Ber. C 76.65 H 9.86 Gef. C 76.84 H 9.62.

Hydrochlorid: Das wasserfreie Salz scheidet sich aus verd. Salzsäure, in der es schwer löslich ist, in farblosen Blättchen vom Schmp. 252° (Zers.) aus.

Pikrat: Aus Alkohol + Äther gelbe Krystalle vom Schmp. 124—125°.

Jodmethylat: Es wurde in Methanol dargestellt und durch Äther abgeschieden; farblose, verfilzte Nadeln vom Schmp. 151—153°.

Das Racemat vom Schmp. 50—52° ist sehr leicht löslich in Ligroin; farblose Rhomben aus diesem Lösungsmittel.

$C_{14}H_{21}ON$ (219.2) Ber. C 76.65 H 9.86 Gef. C 76.65 H 9.57.

Verhalten des Racemats vom Schmp. 85° beim Erhitzen mit verd. Essigsäure: 1 g Racemat, 1.2 g Eisessig und 20 ccm Wasser wurden 96 Stdn. auf 98° im geschlossenen Rohr erhitzt. Es wurden 0.95 g unveränderter Substanz zurückgewonnen. Piperidin hatte sich nicht gebildet; demnach war keine Ketenspaltung erfolgt.

Verhalten des Jodmethylats dieses Racemats beim Erhitzen mit verd. Essigsäure und Natriumacetat: 1 g Jodmethylat, 2 g Eisessig, 2 g Natronlauge (1 : 3) und 20 g Wasser wurden wie oben 96 Stdn. erhitzt. Die stark alkalisch gemachte Reaktionsflüssigkeit roch nicht nach *N*-Methyl-piperidin. Zurückgewonnen wurden 0.85 g eines isomeren Jodmethylats; es schmolz nicht mehr bei 151—153°, sondern bei 236°. Worin die Isomerisierung bestand, wurde nicht untersucht.

$C_{14}H_{21}ON \cdot CH_3J$ (361.1) Ber. J 35.16 Gef. J 35.22 (isomerisierte Sbst.).

1-Oxy-1-[*p*-äthoxy-phenyl]-2-piperidino-propan*) (F.): Das als Ausgangsmaterial dienende, bisher noch unbekannte 4-[α -Brom-propionyl]-phenetol wurde durch Umsetzung von 53.4 g Propionylphenetol und 48 g Brom in 100 g Eisessig dargestellt. Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 78°; leicht löslich in den gebräuchl. organ. Lösungsmitteln, unlöslich in Wasser.

$C_{11}H_{13}O_2Br$ (261.0) Ber. Br 30.66 Gef. Br 30.89.

α -Piperidino-propionyl-phenetol: Der Austausch des Broms gegen den Piperidino-Rest erfolgte wieder in äther. Lösung. Das erhaltene Aminoketon wurde aus Ligroin (Sdp. 30—50°) umkrystallisiert. Farblos, Schmp. 47°; löslich in Alkohol, Äther und Ligroin, unlöslich in Wasser.

$C_{16}H_{23}O_2N$ (261.2) Ber. C 73.35 H 8.75 Gef. C 73.51 H 8.87.

Bei der Reduktion mit Palladiumschwarz und Wasserstoff in Alkohol wurde das eine der beiden theoret. möglichen Racemate des 1-[*p*-Äthoxy-phenyl]-2-piperidino-propans isoliert. Aus Äther farblose Krystalle vom Schmp. 56°.

$C_{16}H_{25}O_2N$ (263.2) Ber. C 72.94 H 9.57 Gef. C 72.82 H 9.50.

Hydrochlorid: Farblose Krystalle vom Schmp. 219°; entsteht durch Zutropfen von Salzsäure zu einer konz. alkohol. Lösung.

Pikrat. Aus alkohol. Lösung gelbe Prismen vom Schmp. 156°.

Jodmethylat $C_{16}H_{25}O_2N \cdot CH_3J$; aus Wasser farblose Krystalle vom Schmp. 140° .

Verhalten des Racemats vom Schmp. 56° beim Erhitzen in verd. Essigsäure: Nach Erhitzen von 1.3 g mit 1.2 g Eisessig und 20 ccm Wasser unter Rückfluß im Ölbad auf etwa 100° während 96 Stdn. wurde der Stoff unverändert zurückgewonnen.

Ketonspaltung des Jodmethylats vom Schmp. 140° : Abweichend von dem Hydramin wird sein Jodmethylat, wenn auch sehr langsam, gespalten. Erhitzt wurden 1 g Jodmethylat, 2 g Eisessig, 2 g Natronlauge (1 : 3) und 20 ccm Wasser auf etwa 190° während 72 Stdn. Der erkalteten Reaktionsflüssigkeit entzog Äther eine ganz geringe Menge Propionylbenzol, das an seinem charakteristischen Geruch erkannt wurde. Die ausgeätherte Lösung wurde mit starker Natronlauge versetzt; ihr entzog Chloroform 0.85 g unverändertes Jodmethylat vom Schmp. 140° .

Ketonspaltung des 1-Oxy-1-[6-methoxy-chinolyl-(4)]-2-piperidino-äthans*) (F.): 1.2 g wurden mit 4 g 25-proz. Essigsäure im geschlossenen Rohr 96 Stdn. auf 98° erhitzt. Der mit Wasser verdünnten Reaktionsflüssigkeit entzog Äther neben Essigsäure 0.4 g fast reines 6-Methoxy-chinolyl-(4)-methyl-keton vom Schmp. $86-89^\circ$ ¹⁷⁾. Aus der essigsäuren, ausgeätherten Lösung wurde nach dem Übersättigen mit Alkali das andere Bruchstück, das Piperidin, mit Wasserdampf überdestilliert und als Hydrobromid (Schmp. 140°) identifiziert.

24. Hans Paul Kaufmann und Martin Keller: Über das Vorkommen von Parinarsäure und Essigsäure in den Samenfetts der Balsaminaceen*).

[Aus dem Institut für Pharmazie und chemische Technologie der Universität Münster in Westfalen.]

(Eingegangen am 25. August 1947.)

Die Samenfette der Balsaminaceen enthalten in erheblicher Menge die 4-fach konjugiert-ungesättigte Parinarsäure, daneben Essigsäure. Die Zusammensetzung des Samenfetts von *Impatiens Roylei Walpers* wurde eingehend untersucht und das Aceto-diparinin hergestellt. Die Autoxydation der α -Parinarsäure verläuft bei Lichteinwirkung unter Selbstentzündung; ihr Kaliumsalz verglimmt an der Luft. Die spektrophotometrische Analyse von Gemischen 2- und mehrfach konjugiert-ungesättigter Fettsäuren wird besprochen.

Im Jahre 1933 berichteten M. Tsujimoto und H. Koyanagi¹⁾ über das Vorkommen einer neuartigen Fettsäure im Kernfett der ostasiatischen Rosacee *Parinarium laurinum*, der Parinarsäure, die sie als ein neues Isomeres der Elaeostearinsäure ansprachen. Durch E. H. Farmer und E. Sunderland²⁾ konnte indessen der Nachweis erbracht werden, daß eine Oktadecatetraensäure vorlag. Die Auswertung des Absorptionsspektrums dieser Säure durch H. P. Kaufmann, J. Baltes und S. Funke³⁾ erbrachte den Beweis, daß die vier Doppelbindungen in Konjugation stehen, so daß der Parinarsäure die Formel einer Oktadecatetraen-(9.11.13.15)-carbonsäure-(1), $CH_3 \cdot CH_2 \cdot [CH : CH]_4 \cdot [CH_2]_7 \cdot CO_2H$, zukommt. Die Schwierigkeiten in der Beschaffung des notwendigen Samenmaterials mögen der Hauptgrund dafür gewesen sein, daß weitere Untersuchungen über die in mancherlei Hinsicht interessante Säure bisher nicht durchgeführt worden sind.

*) Studien auf dem Fettgebiet, 116. Mitteil.; zugleich 4. Mitteil. über die Bedeutung konjugiert-ungesättigter Fettsäuren in der Fettchemie.

¹⁾ Journ. Soc. chem. Ind. Japan suppl. Bind. 36, 110 B, 673 B [1933]; 39, 116 B [1936]; C. 1934 I, 1578; 1937 I, 1590.

²⁾ Journ. chem. Soc. London 1935, 759.

³⁾ Fette u. Seifen 45, 302 [1938].