

Über Cinchonin und Cinchotenin

von

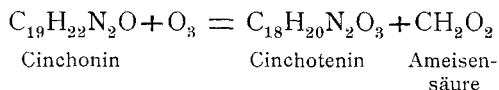
Zd. H. Skraup,

c. M. k. Akad.

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

(Vorgelegt in der Sitzung am 7. Februar 1895.)

Die allererste Spaltung des Cinchonins, die wir Caventou und Willm¹ verdanken, lieferte das Cinchotenin, das schwach saure Eigenschaften hat, die dem Cinchonin bekanntlich abgehen. Späterhin habe ich² gezeigt, dass diese Bildung des Cinchotenins durch Oxydation des Cinchonins vermittelt Kaliumpermanganat nach der Formelgleichung



also unter Abspaltung von Ameisensäure verläuft.

Diese Reaction zeigt, dass im Cinchonin ein Kohlenstoffatom in besonders exponirter Stellung steht und sie gewinnt dadurch noch an Interesse, weil sie in ganz analoger Weise auch beim Cinchonidin,³ Chinin⁴ und Chinidin verläuft,⁵ welche ebenso Ameisensäure glatt abspalten, wenn sie mit Chamäleon oxydirt werden und in Verbindungen von schwach saurer Natur übergehen, wie das Cinchotenin, Chitenin u. s. f.

Die Erklärung dieser Reaction ist bis heute nicht bekannt.

¹ Liebig's Annalen, Suppl. 7, 249.

² Liebig's Annalen, 197, 181, 376.

³ Liebig's Annalen, 197, 226.

⁴ Liebig's Annalen, 199, 344.

⁵ B. 15, 1656.

Im Zusammenhange mit Untersuchungen, die aus dem hiesigen Institute früher schon von v. Bucher,¹ das Chitenin, von Ratz,² das Cinchotenin betreffend, veröffentlicht worden sind, und Beobachtungen, die Fortner und Pum gleichzeitig mit den hier folgenden mittheilen, ist es mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit möglich, diese Erklärung zu geben und die Beziehungen zwischen Cinchonin und Cinchotenin festzustellen.

Dasselbe gilt selbstverständlich dann auch für die anderen drei obengenannten Chinaalkaloide und den aus ihnen entstehenden »Teninen«.

Es dürfte nicht überflüssig sein, zusammenzufassen, wie weit die Constitution des Cinchotenins festgestellt ist.

Es ist ebenso zweifach tertiär, wie das Cinchonin, wie durch die schon früher citirten Versuche von Ratz entschieden worden ist. Daraus geht hervor, dass bei seiner Entstehung kein an Stickstoff gebundener Atomencomplex losgelöst worden ist.

Das Cinchotenin gibt mit Chromsäure oxydirt Cinchoninsäure, und dies beweist, dass es durch Veränderungen entsteht, welche mit der sogenannten zweiten Hälfte des Cinchonins vorgegangen sind, deren Kenntniss leider noch so viel zu wünschen übrig lässt.

Da, wie schon früher beim Chitenin, jetzt auch beim Cinchotenin gezeigt wurde (siehe den 2. Abschnitt), dass bei energischer Oxydation mit Chromsäure dieselbe Cincholoiponsäure entsteht, wie direct aus Cinchonin, Chinin etc., ist festgestellt, dass das Cinchotenin eine Zwischenform der Oxydation darstellt, und desshalb schon war es zu erwägen, ob es nicht ebenso eine Carbonsäure ist, wie die Cincholoiponsäure.

Damit stand in gutem Einklange, dass Ratz festgestellt hatte, Cinchotenin lasse sich mit Salzsäure und Alkohol sehr leicht esterificiren (dasselbe hat v. Bucher beim Chitenin beobachtet); damit stand aber wieder im Widerspruche, was Ratz, v. Bucher und auch ich beim Acetyliren und Benzoyliren von Cinchotenin und Chitenin beobachtet hatten. Die durch Eintritt

¹ Monatshefte, 15.

² Monatshefte, 16, Decemberheft.

eines Acyles entstehenden Verbindungen sind nämlich in Kalilauge in der Kälte gar nicht, sondern erst beim Kochen unter gleichzeitiger Verseifung löslich. Das schien wieder anzudeuten, dass das Cinchotenin zu den phenolartigen Körpern gehöre, die sich mitunter ja auch ebenso wie Carbonsäuren mit Alkohol und Salzsäure esterificiren lassen. Dadurch ist die Frage nach der Stellung der Sauerstoffatome im Cinchotenin nur verworrener geworden.

Die erste Aufklärung brachten die Versuche von v. Konek und mir, die festgestellt haben, dass das Cinchonin und ebenso die bekannteren Chinaalkaloide wirklich zweifach tertiäre Basen sind. Die von Schützenberger und Hesse ermittelten Thatsachen, dass das Cinchonin z. B. sich acylyren lasse, sind also für das Vorhandensein eines Hydroxyls von Ausschlag, was selbstverständlich ohne Belang wäre, so lange die Möglichkeit besteht, das Cinchonin sei tertiärsecundär. Da unter seinen Oxydationsproducten secundäre Basen, wie die Cincholoiponsäure, aufgefunden worden sind, war diese Möglichkeit doch nicht so gering gewesen.

Es galt nun zunächst festzustellen, ob die Hydroxylgruppe des Cinchonins im Cinchotenin noch erhalten ist oder nicht, und ob sie eventuell an den sauren Eigenschaften des Cinchotenins theilhaftig sei.

Durch Überführung des Cinchonins in ein Benzoylcinchonin und Oxydation dieses zu einem Benzoylcinchotenin, das verseift in Cinchotenin und Benzolsäure zerfällt, ist festgestellt, dass die Hydroxylgruppe des Cinchonins im Cinchotenin erhalten ist und zu dessen sauren Eigenschaften nicht beiträgt.

Es ist ferner sicher gemacht worden, dass im Cinchotenin zwei Wasserstoffatome durch Radicale ersetzbar sind, denn der Cinchoteninäthylester lässt sich ohne Austritt des Äthyls acetylyren und benzoylyren.

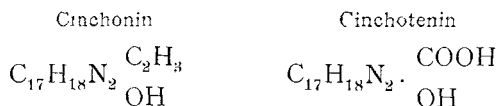
Nachdem weiter Herr Fortner gefunden hat, dass bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Cinchotenin ein Chlorid entsteht, das die wesentlichen Eigenschaften eines Säurechlorides hat — mit Wasser wird Cinchotenin, mit Alkohol sein Ester gebildet — ist es gerechtfertigt, im Cinchotenin eine

Carboxylgruppe anzunehmen und da nach dem früher Besprochenen im Cinchotenin das Cinchoninhydroxyl noch vorhanden ist, es als Oxysäure anzusprechen.

Da das Cinchonin überhaupt bloss ein Sauerstoffatom besitzt, und dieses als Hydroxyl, welches in das Cinchotenin mit übergeht, kann das Carboxyl in keiner anderen Art, als durch Oxydation eines Restes entstanden sein, der bloss Kohlenstoff und Wasserstoff enthält.

Über diesen Rest geben nun folgende Thatsachen Aufschluss.

Cinchonin hat die Fähigkeit, Halogenwasserstoff zu addiren, Cinchotenin (ebenso Chitenin), wie Ratz und v. Bucher gezeigt haben, aber nicht mehr. Bei Bildung des Carboxyls ist daher eine Gruppe zerstört worden, welche als ungesättigte reagirte. Da bei der Zerstörung nur ein Carboxyl gebildet und ein Kohlenstoffatom in Form von Ameisensäure losgelöst wird, ferner das Cinchotenin in Cincholoiponsäure übergehen kann, welche als ringförmig geschlossen angesehen werden muss, ist diese Gruppe als Seitenkette aufzufassen, und in Berücksichtigung all dessen kommt man dazu, im Cinchonin eine Vinylgruppe anzunehmen, welche bei der Oxydation an der doppelten Bindung unter Abspaltung von Ameisensäure zerfällt, bei Additionsprocessen Halogenwasserstoff aufnimmt u. s. f.



Ich werde im zweiten Theile dieser Arbeit ausführen, dass man auch durch Betrachtung der Beziehungen, die zwischen dem Merocinchonin, das Königs dargestellt hat, und der Cincholoiponsäure bestehen, zu dem Schlusse kommt, das Merocinchonin und demzufolge auch das Cinchonin enthalte eine Vinylgruppe.

Der Schluss, der hier für das Cinchonin, beziehungsweise das Cinchotenin gezogen worden ist, kann auf Grund des bekannten experimentellen Materiales auch für das Chitenin und Chinin, und ebenso auch für das Cinchonidin und Chinidin gezogen werden.

Man kann weiter auch die Beziehungen zwischen den häufigeren Chinaalkaloiden und ihren um 2 H-Atomen reicheren Begleitern, wie das Cinchotin, Hydrochinin etc., discutiren. Letztere vermögen nach Untersuchungen, die P_{um} ausgeführt hat, Jodwasserstoffsäure nicht zu addiren, besitzen also ungesättigte Gruppen nicht. Man wird sie demnach als äthylirte Derivate jener Basen anzusprechen haben, von welchen sich die gewöhnlichen Chinaalkaloide durch Eintritt von Vinyl am selben Orte ableiten, mit welcher Ansicht die neuesten Untersuchungen von Königs über das Cinchonin und Cinchotin (siehe später) in schönster Übereinstimmung stehen.

Benzoylcinchonin.

Feingepulvertes Cinchonin reagirt mit Benzoylchlorid schon in der Kälte, sehr rasch in gelinder Wärme unter Abscheidung der Salzsäureverbindung vom Benzoylcinchonin. Diese ist aber von der dicken Mutterlauge äusserst schwer zu trennen. Die Operation ist wesentlich leichter und die Ausbeute quantitativ, wenn man Benzol als Verdünnungsmittel zufügt. 3 Theile feingepulvertes Cinchonin (durch Fällung dargestellt) werden mit 6 Theilen Benzol (trocken) übergossen, 5 Theile Benzoylchlorid zugesetzt und dann das mit einer Capillare verschlossene Gefäss kräftig geschüttelt. Unter starker Erwärmung geht das Cinchonin in Lösung; man erwärmt am Dampfbade und nach wenigen Minuten beginnt die Abscheidung eines Krystallpulvers, die nach kurzer Zeit beendet ist. Zweckmässig lässt man dann noch einige Stunden in der Kälte stehen, wodurch die Krystallisation dichter wird. Man saugt ab, wäscht mit trockenem Äther, bis der Geruch nach Benzoylchlorid, der hartnäckig haftet, fast verschwunden ist. Zur Reinigung wurde in wenig warmem Alkohol gelöst, Äther bis zur beginnenden Trübung zugesetzt, von der rasch abfiltrirt wurde, und dann das vierfache Volumen Äther zugefügt. Nach einigen Stunden ist das Salz in feinen Nadelchen fast vollständig ausgefallen.

Zur Analyse wurde bei 100° getrocknet.

0·3262 g Trockensubstanz gaben 0·1145 g AgCl.

0·1968 g Trockensubstanz gaben 0·5180 g CO₂ und 0·1091 g H₂O.

	Berechnet für $(C_{19}H_{21}N_2O \cdot C_7H_5O)HCl$	Gefunden
C	71·81	71·13
H	6·21	6·10
Cl	8·39	8·92

Der zu hohe Chlor- und zu niedrige Kohlenstoffgehalt rührt zweifellos von beigemengtem »sauren« Salz her. Letzteres kann durch Umkrystallisiren aus Wasser entfernt werden. Das in kaltem Wasser sehr schwer lösliche Salz löst sich in heissem sehr leicht auf und fällt als Krystallbrei, bestehend aus langen, weichen Nadeln, wieder aus, die unter Braunfärbung bei 206° bis 207° schmelzen.

0·2744 g bei 110° getrocknet gaben 0·0825 g Ag Cl.

	Berechnet	Gefunden
Cl	8·39	8·36

0·2744 g lufttrockene Substanz verloren 0·0251 g bei 110°.

	Berechnet	Gefunden
$2\frac{1}{2} H_2O$	9·41	9·14

Die Platin- und Golddoppelsalze fallen aus der wässerigen Lösung des Chlorhydrates als amorphe Niederschläge, die in Salzsäure sehr schwer löslich sind. Das letztere ist lichtgelb, das erste orangegelb und wasserfrei.

0·2702 g bei 110° getrocknet gaben 0·0642 g Pt.

	Berechnet für $(C_{19}H_{21}N_2O \cdot C_7H_5O)H_2PtCl_6$	Gefunden
Pt	23·97	23·76

Auf Zusatz von Soda fallen amorphe Flocken der freien Base aus, die bald dichtkörnig werden. Lufttrocken schmilzt sie unter vorangehendem Sintern unscharf um 75°, sie ist in Alkohol, Äther und Benzol sehr leicht löslich und krystallisirt sehr schwierig. Beim Kochen mit Säuren wird sie schwierig, leicht von alkoholischem Kali verseift.

0·1210 g bei 95° getrocknet gaben 0·3450 g CO₂ und 0·0758 g H₂O.

	Berechnet für $C_{19}H_{21}N_2O \cdot (C_7H_5O)$	Gefunden
C	76·95	77·82
H	6·99	7·02

Wird bei Darstellung des Benzoylcinchoninchlorhydrates nicht ganz trockenes Material verwendet, so entsteht statt dem beschriebenen, in Alkohol ziemlich leicht, dagegen in Wasser sehr schwer löslichen Salze, ein anderes von ganz gleichem Ansehen, das aber in kaltem Wasser sehr leicht und in Alkohol selbst in der Hitze ziemlich schwer löslich ist.

Aus Alkohol umkrystallisirt, wurde es in kurzen Nadelchen erhalten, die nach der Analyse das wasserfreie, sogenannte saure salzsaure Salz sind.

0·2888 g gaben 0·1740 g AgCl.

	Berechnet für $C_{19}H_{21}N_2O \cdot C_7H_5O \cdot 2 (HCl)$	Gefunden
Cl.. .. .	15·45	14·91

Schon beim Erhitzen auf 120° verliert es Salzsäure, das Gewicht wurde aber auch nach langem Trocknen bis auf 140° nicht constant. Gewichtsabnahme und Chlorbestimmung zeigten, dass nicht ganz 1 Molekül ClH abgespalten wurde.

Wird die verdünnt alkoholische Lösung der freien Base mit der $\frac{1}{2}$, beziehungsweise 1 Molekül entsprechenden Menge verdünnter Schwefelsäure vermischt und über Schwefelsäure verdunstet, so trocknet das neutrale Salz amorph ein und krystallisirt auch aus keinem anderen Lösungsmittel. Das Saure scheidet aber allmählig concentrisch gruppirte Prismen ab, die in Wasser und Weingeist äusserst leicht löslich sind und deshalb durch Aufstreichen auf poröses Porzellan von der Mutterlauge getrennt wurden. Sie scheinen zu verwittern.

0·2316 g lufttrockene Substanz gaben bei 125° getrocknet 0·0105 g H₂O und lieferten 0·1106 g BaSO₄.

	Berechnet für $(C_{26}H_{26}N_2O_2)H_2SO_4$	Gefunden
H ₂ SO ₄	19·77	21·14

Berechnet für	
$1\frac{1}{2}$ Mol. H_2O	Gefunden
<u>5.16</u>	<u>4.53</u>

Das Salz dürfte etwas Tetrasulfat enthalten haben.

Bemerkenswerth ist das Verhalten des Salzes beim Erhitzen.

Während Cinchonindisulfat ($C_{19}H_{21}N_2O \cdot H_2SO_4$) schon bei längerem Trocknen auf 120° vollständig schmilzt, innerhalb weniger Minuten bei 130 — 140° , verändert sich das Sulfat des Benzoylcinchonins bei langem Erhitzen auf 125° gar nicht und selbst bei 140° tritt nur schwaches Sintern ein. Die Vermuthung, dass beim Benzoylcinchonin eine Umwandlung in das Benzoylcinchonicin nicht eintrete, hat der Versuch bestätigt.

Je 1 g der Disulfate von Cinchonin und Benzoylcinchonin wurden 1 Stunde auf 140° erhitzt. Das des Cinchonins war schon nach 8 Minuten vollständig geschmolzen, das des Benzoylcinchonins nach 1 Stunde im Wesentlichen unverändert, nur am Rande schwach gesintert. Beide Sulfate wurden in Wasser gelöst, mit Äther überschichtet, mit Soda gemischt und geschüttelt, wobei die Fällungen vollständig in Äther übergingen, endlich die ätherischen Auszüge verdunstet. Der des Cinchoninsalzes hinterliess eine nicht krystallisirende, in Alkohol sehr leicht lösliche Base, jedenfalls Cinchonicin. Der des Benzoylcinchonins gab einen Rückstand von denselben Eigenschaften, der aber der Hauptmenge nach unveränderte Base ist, denn beim Erwärmen mit alkoholischer Kalilauge schieden sich rasch Krystalle ab, die bei Zusatz von Wasser sich noch vermehrten und deren Menge 65% der Theorie betrug. Sie waren in Alkohol auch in der Hitze sehr schwer löslich, krystallisirten dann in kleinen Prismen und schmolzen bei 253 — 254° .

Nachdem also das Cinchonin sehr leicht in Cinchonicin übergeht, das Benzoylcinchonin unter denselben Umständen im Wesentlichen unverändert bleibt, ist sichergestellt, dass letzteres einer analogen Umwandlung unfähig ist, oder ihr doch grossen Widerstand entgegensetzt.

In Folge dessen ist der Schluss berechtigt, dass bei der bis heute vollständig unerklärten Umlagerung von Cinchonin

und Cinchonidin in Cinchonicin etc. etc. die Hydroxylgruppe fungirt. Ob eine Wanderung derselben eintritt, oder ob sie eine andere Veränderung erfährt, kann bei den dürftigen Kenntnissen über das Cinchonicin und seine Verwandten natürlich nicht entschieden werden. Es sollen hierüber Versuche ausgeführt werden.

Oxydation des Benzoylcinchonins.

Um festzustellen, ob die im Cinchonin vorhandene Hydroxylgruppe bei der Verwandlung des Alkaloides in Cinchotenin unverändert bleibt oder nicht, wurde das Benzoylcinchonin mit Kaliumpermanganat oxydirt.

Am besten verfährt man folgendermassen:

9 g des neutralen Chlorhydrates werden mit 10 cm^3 10% Schwefelsäure in 60 cm^3 Wasser gelöst und unter Kühlung mit Eis, so dass 10° nicht überschritten wird, langsam mit einer 4% Chamäleonlösung vermischt. Die Entfärbung ist sehr rasch bis etwa 220 cm^3 zugeflossen sind, dann sehr träge. Dieser Verbrauch an Permanganat ist jener, der sich für die Oxydation zu Cinchotenin berechnet. Die so gut wie neutral reagierende Lösung wird filtrirt, der Braunstein mit 50% Weingeist ausgekocht und die weingeistigen Filtrate in sehr flachen Schalen auf etwa 1 Drittel eingedampft. Schon während der Concentration scheidet sich ein Öl ab, das beim Erkalten sich noch vermehrt und nach einigem Stehen in der Kälte erstarrt.

Es ist in Äther nicht, in absolutem Alkohol und Wasser auch in der Hitze sehr schwer löslich, leicht löslich in heissem, wässerigen Weingeist. Verdünnte Säuren und Ätzalkalien lösen sehr leicht, die alkalische Lösung scheidet mit Säuren neutralisirt, das Harz unverändert wieder ab. Soda löst merklich und desshalb fällt Kohlensäure die alkalische Lösung nur unvollständig oder gar nicht. Die verdünnt alkoholische Lösung gibt mit Silbernitrat einen weissen, mit Kupferacetat einen grünlichen Niederschlag, das Gesamtverhalten ähnelt demnach vollkommen jenem des Cinchotenins.

Es ist nicht gelungen, die so erhaltene Substanz krystallisirt zu erhalten, dass sie aber das Benzoylcinchotenin ist,

geht aus der Analyse ihres salzsauren Salzes und aus ihren Spaltungsproducten hervor.

Das salzsaure Benzoylcinchotenin fällt aus der Lösung in alkoholischer Salzsäure durch Äther in krystallinischen Flocken, die filtrirt, mit Äther gewaschen, im Vacuum und dann bei 110° getrocknet wurden.

0·2905 g gaben 0·1631 g AgCl.

0·1982 g gaben 0·4524 g CO₂ und 0·0998 H₂O.

	Berechnet für $(\text{HCl})_2\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{C}_7\text{H}_5\text{O}$	Gefunden.
C	61·33	61·82
H	5·35	5·46
Cl	14·49	13·87

Gleichgrosse Mengen der rohen Substanz wurden derart verarbeitet, dass die eine in überschüssiger, verdünnter Schwefelsäure gelöst, die andere mit alkoholischem Ätzkali gekocht wurde. Die erste gab an Äther nur höchst geringe Mengen von Benzoësäure ab, so dass die Möglichkeit, es läge im Wesentlichen ein benzoësaures Salz vor, ausgeschlossen war.

Beim Kochen mit alkoholischem Kali schied sich bald ein festes Harz ab, das nach Zusatz von etwas Wasser in Lösung ging. Nach dem Übersäuern mit Schwefelsäure zog Äther sehr reichliche Mengen von Benzoësäure aus, die alle charakteristischen Eigenschaften gab, deren Schmelzpunkt aber auch nach dem Sublimiren bei 124°, also höher als gewöhnlich angegeben ist, lag.

Die mit Äther erschöpfte saure Lösung wurde neutralisirt, bis zum Beginne der Krystallisation eingedampft, mit dem gleichen Volumen Alkohol vermischt, nach dem Erkalten filtrirt und eingedampft. Es schieden sich reichliche Mengen von Cinchotenin ab, das mit Alkohol und Salzsäure esterificirt wurde. Das so gewonnene Cinchotenin, das salzsaure Salz des Äthylesters und der freie Äthylester stimmten in Schmelzpunkt und sonstigen Eigenschaften vollständig.

Nach diesem seinen qualitativen Verhalten kann die Substanz nichts anderes, als ein benzoylirtes Cinchotenin sein und

dadurch ist festgestellt, dass die im Cinchonin vorhandene Hydroxylgruppe unverändert bleibt, wenn die Oxydation zu Cinchotenin erfolgt.

Die ziemliche Beständigkeit des Benzoylcinchonins, beziehungsweise Benzoylcinchotenins veranlasste Versuche, dasselbe durch energischere Oxydation weiter zu spalten. Sie haben klare Resultate bisher nicht geliefert. Nur Eines sei erwähnt.

Bei einer Oxydation des Benzoylcinchonins wurde die $2\frac{1}{2}$ fache Menge Permanganat verwendet, als früher beschrieben. Das Filtrat vom Braunstein gab, mit verdünnter Schwefelsäure neutralisirt, einen geringen, flockigen Niederschlag und dessen Filtrat nach fast völligem Eindunsten eine krystallinische Abscheidung, die aus verdünntem Weingeist krystallisirt, farblose, kleine Prismen gab, die constant bei $175-178^{\circ}$ schmelzen.

0·1543 g bei 110° getrocknet gaben 0·4071 g CO_2 und 0·0826 g H_2O .

0·1532 g bei 110° getrocknet gaben 9·3 cm^3 N bei $15^{\circ}5$ und 715 mm.

	Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_7\text{H}_5\text{O}$	Gefunden
C	72·05	71·97
H	5·80	5·99
N	6·73	6·68

Die lufttrockene Substanz ist krystallwasserhältig und wird schon nach wenig Stunden über Schwefelsäure vollständig wasserfrei.

0·1743 g verloren bei 110° getrocknet 0·0187.

0·1716 g verloren bei 110° getrocknet 0·0184.

Berechnet für 3 Mol. H_2O	Gefunden	
11·48	10·66	10·72

Die Verbindung löst sich in Kalilauge sehr leicht, mit concentrirter Salzsäure 2 Stunden auf 140° erhitzt, spaltet sie Benzoësäure ab und das Filtrat nach dem Ausschütteln mit Äther eingedunstet, gibt einen Rückstand, der mit Soda ver-

mischt, einen krystallinischen Niederschlag gibt, der nicht in überschüssiger Soda, aber leicht in Ätzkali löslich ist. Nachdem also als Spaltungsproducte Benzoësäure und Cinchotenin auftreten, ist die Verbindung reines Benzoylcinchotenin, welches durch die energische Oxydation von Verunreinigungen befreit wurde, welche die Krystallisation sonst hindern. Es sei bemerkt, dass Krystallisationsanregungen, die mit der krystallisirten Substanz bei der rohen versucht wurden, ohne Erfolg blieben.

Wie in der Einleitung schon erwähnt ist, hat das Cinchotenin und ebenso auch das Chitenin mit Benzoyl- und Acetylchlorid behandelt, nur ein Wasserstoff gegen das Acyl ausgetauscht und ist dabei in Verbindungen übergegangen, die alkaliunlöslich waren.

Hieraus hätte man, wie schon erwähnt, folgern müssen, dass im Cinchotenin bloss eine einzige Hydroxylgruppe von phenolartigen Eigenschaften vorhanden sei und die beiden anderen Sauerstoffatome in irgend einer unbekannten Form, die weder einem Hydroxyl noch einem Carboxyl entspricht.

Um über diesen Punkt Aufklärung zu erhalten, wurde versucht, den von Ratz erhaltenen Äthylester des Cinchotenins zu acylieren. War die eben berührte Vermuthung richtig, hätte er unverändert bleiben müssen. Es hat sich aber gezeigt, dass er ohne Verlust des Äthyls je ein Benzoyl oder Acetyl zu binden vermag.

Benzoylcinchoteninäthylester.

Der hiez u erforderliche Äthylester wurde, um die von Ratz bei energischer Einwirkung der Salzsäure beobachteten chlorhaltigen Verunreinigungen zu vermeiden, derart dargestellt, dass lufttrockenes Cinchotenin in der 10-fachen Menge absoluten Alkohol aufgeschlemmt und ohne Kühlung unter kräftigem Schütteln ein rascher Salzsäurestrom eingeleitet wurde. Zuerst erfolgt Lösung, dann Abscheidung grosser Krystalle, die sich später in ein sandiges Krystallpulver umsetzten. Erst als der Alkohol zu sieden begann, wurde von aussen gekühlt und etwa 10 Minuten wieder eingeleitet. Nach vollständigem Absetzen wird filtrirt, mit absolutem Alkohol gewaschen und so 110%

vom Ausgangsmateriale erhalten. Die alkoholische Mutterlauge abdestillirt, bis in der Hitze Krystallisation beginnt, gibt weitere Mengen.

Das Chlorhydrat schmilzt unter Zersetzung bei 235° , der auf Zusatz von Soda ausfallende Äthylester bei 207° , aus verdünntem Alkohol krystallisirt bei 210° .

Der freie Ester, in Benzol suspendirt, reagirt mit Benzoylchlorid energisch, indem er in Lösung geht, aus welcher aber nur bei grosser Concentration etwas auskrystallisirt. Äther fällt mikroskopische Nadeln des neutralen Salzes aus, das aber meist mit saurem Salz verunreinigt ist. Es wurde desshalb letzteres direct darzustellen versucht.

2 g Ester mit 4 g Benzol und 2 g Benzoylchlorid geschüttelt, schied bald eine gelatinöse Masse ab, die durch Erwärmen gelöst, mit 3 *cm*³ mit Salzsäuregas gesättigtem Alkohol vermischt und mit viel Äther versetzt wurde. Die harzige Fällung mit 7 g Alkohol geschüttelt, ging vorübergehend in Lösung und schied dann einen Krystallbrei ab, der mit Ätheralkohol schliesslich mit Äther gewaschen und über H_2SO_4 getrocknet wurde.

0.2698 g im Vacuum bis zum constanten Gewicht getrocknet gaben 0.1439 g AgCl.

Berechnet für		Gefunden
$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3(\text{C}_7\text{H}_5\text{O})(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{HCl})_2$		
2 Cl	12.99	13.50

Bei höherer Temperatur verliert das Salz Chlorwasserstoff und geht bei mehrstündigem Trocknen auf 120° in das neutrale Salz über, wobei es, ohne sich zu färben schmilzt.

0.1737 g gaben 0.4282 g CO_2 und 0.0995 g H_2O .

0.2281 g gaben 0.0690 g AgCl.

Berechnet für		Gefunden
$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{C}_7\text{H}_5\text{O})\text{HCl}$		
C	67.41	67.24
H	6.06	6.41
Cl	7.40	7.47

Die wässerige, stark sauer reagirende Lösung scheidet auf Zusatz von Soda ein Harz ab, das nach einiger Zeit erhärtet.

Mit 10% Schwefelsäure im Einschlussrohr 4 Stunden auf 140° erhitzt, spaltet dieses Benzoësäure ab, die nach dem Erkalten auskrystallisirt ist.

Der Acetylcinchoteninäthylester bildet sich, wenn der Äthylester mit dem fünffachen Gewicht Essigsäureanhydrid und dem $2\frac{1}{2}$ fachen geschmolzenem Natriumacetat einige Zeit am Dampfbade erhitzt wird.

Die wässerige Lösung des Reactionsproductes scheidet auf Zusatz von Soda den freien Ester als weiches Harz aus, das, im Vacuum getrocknet, sehr hygroskopisch ist und dessen Krystallisirung nicht gelingen wollte. Die Zusammensetzung konnte aber durch qualitative Proben nachgewiesen werden.

Der mit Soda gefällte Ester wurde nach dem Waschen mit Wasser in verdünnter Schwefelsäure gelöst, 4 Stunden auf 140° erhitzt und die ganz farblos gebliebene Lösung dann zum Theile abdestillirt. In den flüchtigsten Antheilen schied Pottasche Alkohol ab, die folgenden sauer reagirenden, mit reinem Ätzkali neutralisirt, gaben ein zerfließliches Salz, das mit Eisenchlorid und Silbernitrat die Reactionen der Essigsäure gab, und aus dem Rückstand wurde nach Ausfällung der Schwefelsäure mit Ätzbaryt Cinchotenin gewonnen, das in den charakteristischen, zweifach chlorwasserstoffsäuren Cinchoteninäthylester übergeführt wurde. Das Cinchotenin hatte den Schmelzpunkt 199–200°, das Salz des Äthylesters 240°, der freie Ester von 207°.

Nachdem der Äthylester des Cinchotenins sich acetyliren und benzoyliren lässt, ohne dass das Äthyl verdrängt wird, sind im Cinchotenin zwei ersetzbare Wasserstoffatome anzunehmen; die von Ratz und v. Bucher, sowie von mir beschriebenen Verbindungen sind vermuthlich derart entstanden, dass, wie z. B. durch Acetylchlorid, das alkoholische Hydroxyl zunächst substituirt und dann 2 Moleküle des acetylirten Cinchotenins unter dem Einflusse des Acetylchlorids 1 Molekül Wasser abgespalten und sich in das Säureanhydrid verwandelt haben.

Die Differenzen zwischen den Werthen, die sich für ein einfach acetyliertes oder benzoyliertes Cinchotenin, beziehungsweise Chitenin, berechnen, und jenen für ein durch Austritt von 1 Molekül H_2O entstehendes Anhydrid, sind sehr gering.

Im Sommer des vergangenen Jahres hat Königs mitgetheilt, dass er durch Hydrolyse des Chinens und Cinchens, sowie durch Oxydation des Cinchonins eine Verbindung des Merochins $C_9H_{15}NO_2$ isolirt hat, die in ihrem chemischen Verhalten dem Cincholoipon $C_9H_{17}NO_2$, das ich durch Oxydation des Cinchonins früher erhalten hatte, sehr ähnlich ist, sich aber von ihm durch einen Mindergehalt von zwei Wasserstoffatomen unterscheidet.

Königs hat weiter gefunden, dass Cincholoipon durch Oxydation des Cinchotins entsteht, welches bekanntlich im käuflichen Cinchonin in erheblicher Menge beigemischt ist und betrachtet demzufolge nur das Merochins als dem Cinchonin zugehörig.

Ich habe reines cinchotinfreies Cinchonin unter ganz denselben Verhältnissen behandelt, wie seinerzeit die käufliche Base und es gelang mir weder durch den damals eingeschlagenen Gang, noch durch Abänderungen desselben Cincholoipon zu isoliren.

Durch die Beobachtungen von Königs werden die Schlüsse, die ich seinerzeit aus dem chemischen Verhalten des Cincholoipons betreffend Constitution des Cinchonins gezogen hatte, hinfällig. Sie machten mich aber noch in anderer Richtung bedenklich.

Durch Oxydation des Cincholoipons hatte ich Cincholoiponsäure, das zweite von mir isolirte Spaltungsproduct des Cinchonins, darstellen können, es war daher zunächst festzustellen, ob nicht auch diese dem Cinchotin und nicht dem Cinchonin entstamme, was bei den relativ guten Ausbeuten nicht sehr wahrscheinlich, aber doch immer möglich war.

Wenn die Cincholoiponsäure aber aus Cinchonin entsteht, war wieder ihre Zusammensetzung zweifelhaft geworden. Die Cincholoiponsäure ist nach ihrem Verhalten als ein Dicarboxyl-

derivat eines Methylpiperidins aufgefasst worden, ihre Bildung aus dem Cincholoipon, das vorläufig als monocarboxylirtes Äthylmethylpiperidin angenommen wurde, war verständlich. Schwieriger war es, ihren Zusammenhang mit dem Merochinen zu finden, falls sie aus letzterem, d. i. aus dem Cinchonin entsteht. Das Merochinen kann keine gesättigte Verbindung sein, dafür spricht vieles, am augenfälligsten die Thatsache, dass es Additionsverbindungen mit Bromwasser bildet, die aus Cincholoipon nicht entstehen. Da Königs aus dem Merochinen ein Äthylmethylpyridin gewonnen hat, ist die nächste Annahme, das Merochinen sei das Äthylderivat eines tetrahydrirten Pyridins, und wie dieses in Cincholoiponsäure, d. i. ein Derivat des hexahhydrirten Pyridins, übergehen soll, war schwer zu verstehen.

Es war darum weiter die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, die Cincholoiponsäure sei um 2 H ärmer, als meine früheren Analysen ergeben hatten, wo sie dann die Zusammensetzung eines Tetrahydroderivates besässe.

Es wurde, um über diese Verhältnisse Aufschluss zu erhalten, die Oxydation von Cinchonin in Form des Bisulfates vorgenommen, welches zweimal aus Wasser und einmal aus verdünntem Alkohol krystallisirt war.

40 g desselben mit Chromsäure oxydirt und genau in derselben Weise behandelt, wie ich es früher für Isolirung der schwer krystallisirbaren Spaltungsproducte beschrieben habe, lieferten 2 g reine, krystallisirte Cincholoiponsäure in Form der Salzsäuredoppelverbindung, also ungefähr dieselbe Menge, die aus käuflichem Cinchonin erhalten worden.

Das Cinchoninbisulfat erwies sich aber noch immer cinchotinhaltig. Denn 49 g desselben mit Chamäleon oxydirt, wie es zur Darstellung von Cinchotin vorgeschrieben ist, lieferten 0.8 g Cinchotin, das sind etwa 3% der Base.

Obzwar es im höchsten Grade unwahrscheinlich ist, dass die erzielte Ausbeute an Cincholoiponsäure dieser oder selbst einer grösseren Verunreinigung an Cinchotin entstammen sollte und die Cincholoiponsäure desshalb schon als ein Spaltungsproduct des Cinchonins zu betrachten wäre, habe ich doch noch einen anderen Weg gesucht.

Das Cinchotenin ist ganz bestimmt ein Cinchoninderivat und wenn aus ihm Cincholoiponsäure gebildet wird, ist der fragliche Zusammenhang gefunden.

20 g Cinchotenin mit 60 g H_2SO_4 auf 400 cm^3 gebracht, zum Kochen erhitzt und in vier Antheilen mit 40 g CrO_3 in 80 g Wasser vermischt, wurde anfänglich bald grün, später wurde die Oxydation auffallend träger, so dass nach $1\frac{1}{2}$ -stündigem Kochen die Flüssigkeit noch stark gelbbraun gefärbt war. Sie wurde mit SO_2 reducirt und in der schon erwähnten Art weiter behandelt. Nachdem die Cinchoninsäure als Kupfersalz (11·5 g) abgeschieden war, wurde die leicht lösliche Säure an Blei gebunden. Nur eine sehr kleine Menge, etwa 1·5 g einer in Alkohol leicht löslichen Substanz war nachzuweisen, die Hauptmenge der Bleiverbindung war ein in Alkohol sehr schwer lösliches Salz (entsprechend 11·5 g Bleisulfid) und aus letzterem konnten gegen 4 g der Cincholoiponsäure als Salzsäureverbindung gewonnen werden.

Somit ist es zweifellos, dass sie auch aus ganz reinem Cinchonin entstehen muss.

Die Cincholoiponsäure hat ferner die von mir früher aufgestellte Formel $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4$ und keine wasserstoffärmere, wie neuerliche Analysen der freien Säure und ihre Salzsäureverbindung gezeigt haben.

Cincholoiponsäure.

0·2165 g bei 125° getrocknet gaben 0·4082 g CO_2 und 0·1326 g H_2O .

	Berechnet für		Gefunden
	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4$	$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_4$	
C	51·33	51·89	51·42
H	6·95	5·94	6·80

0·2380 g verloren bei 125° 0·0212 g H_2O .

Berechnet für	Gefunden
1 Mol. H_2O	
8·77	8·90

Salzsäureverbindung.

0·2334 g bei 105° getrocknet gaben 0·3677 g CO₂ und 0·1321 g H₂O

	Berechnet für		Gefunden
	C ₈ H ₁₃ NO ₄ HCl	C ₈ H ₁₁ NO ₄ ·HCl	
C	42·94	43·54	42·96
H	6·31	5·48	6·28

Eine Verbindung der Formel C₈H₁₃NO₄ kann nun noch immer von einem tetrahydrierten Pyridin abstammen, dies ist aber ausgeschlossen, wenn zwei Carboxyle vorhanden sind. In der früheren Untersuchung über Cincholoiponsäure habe ich schon vermuthet, dass dies der Fall ist, obzwar nach der Zusammensetzung des Bleisalzes (C₈H₁₂N₂O₄)₂Pb die Säure bloss einbasisch fungirt, weil die Acetyl- und die Nitroverbindung der Säure zweibasisch sind, und angenommen, dass in der freien Säure die Imidgruppe ein Carboxyl beeinträchtigt.

Für diese Anschauung spricht die Thatsache, dass die Cincholoiponsäure sich mit Alkohol und Salzsäure sehr leicht zu einem Diäthylester esterificiren lässt.

Zur Darstellung des Diäthylesters wird die Salzsäureverbindung der Säure sehr fein gepulvert, denn sonst erfolgt die Lösung sehr schwierig, in der zehnfachen Menge absolutem Alkohol gelöst, mit Salzsäuregas gesättigt, über Nacht stehen gelassen, sodann theilweise abdestillirt und über Schwefelsäure gestellt, worauf lange, spröde Nadeln auskrystallisiren, die abgesaugt, mit Äther-Alkohol gewaschen und aus wenig absolutem Alkohol umkrystallisirt, constant bei 164—165° schmelzen. Die Mutterlaugen geben neue Mengen, wenn man sie concentrirt, und wenn nichts mehr auskrystallisirt, nochmals mit Salzsäure sättigt.

Nach der Analyse ist die Salzsäureverbindung des Cincholoiponsäurediäthylesters entstanden.

0·2060 g gaben 0·3888 g CO₂ und 0·1570 g H₂O.

0·2160 g gaben 0·1100 g AgCl.

	Berechnet für		Gefunden
	C ₈ H ₁₁ NO ₄	(C ₂ H ₅) ₂ HCl	
C	51·52		51·37
H	7·87		8·48
Cl		12·70	12·59

Die wässrige Lösung wird durch Soda nur bei sehr grosser Concentration gefällt, mit Platinchlorid entsteht ebenso wenig eine Fällung wie bei der freien Säure, Goldchlorid gibt aber eine ölige Abscheidung.

Der Ester ist ziemlich beständig. Wird seine Salzsäureverbindung in der ungefähr 50-fachen Menge Wasser gelöst und am Wasserbade eingedunstet, hinterbleibt ein farbloser Syrup, der beim Erkalten die Substanz unverändert auskrystallisiren lässt.

Verseifung tritt erst bei wiederholtem Eindampfen unter Zusatz von verdünnter Salzsäure ein und lassen sich dabei zwei Phasen unterscheiden. Nach etwa ein- bis zweimaligem Eindunsten schiessen aus dem hinterbliebenen Syrup nach dem Einsäen von salzsaurer Cincholoiponsäure Krystalle aus, die ebenso wie diese bei $193\text{--}194^\circ$ schmelzen, aber lange Nadeln sind und mit Goldchlorid ein in rechtwinkligen Tafeln krystallisirendes Goldsalz geben. Wahrscheinlich ist das die Estersäure; bei fortgesetztem Eindampfen tritt sie nicht mehr auf und es krystallisirt so gut wie quantitativ dann das Cincholoiponsäurechlorhydrat aus, das compacte Prismen bildet, kein Golddoppelsalz abscheidet und wie sonst bei $193\text{--}194^\circ$ schmilzt.

0.2512 g gaben 0.1606 g AgCl.

	Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{HCl}$	Gefunden
Cl.	15.87	15.88

In ganz derselben Weise lässt sich auch der Äthylester des Cincholoipons gewinnen, der ebenfalls Prismen darstellt, die in heissem Alkohol leicht, schwierig in kaltem, nicht in Äther und sehr leicht in Wasser löslich sind. Er liefert mit Goldchlorid eine in Blättern krystallisirende Doppelverbindung, die unter vorhergehendem Erweichen bei $100\text{--}102^\circ$ schmelzen.

0.1999 g mit Bleichromat im Bajonnetrohr verbrannt gaben 0.4108 g CO_2 und 0.1836 g H_2O .

0.2108 g gaben 0.1297 g AgCl.

	Berechnet für $C_9H_{16}(C_2H_5)NO_2HCl$	Gefunden
C	56·04	56·04
H	9·72	10 20
Cl	15·01	15·22

Die Überführung der Cincholoiponsäure in den Diäthylester in Verbindung mit ihrem sonstigen Verhalten, wie es früher schon beschrieben worden ist, macht es sehr wahrscheinlich, dass ihr die zugeschriebene Constitution zukommt, doch können darüber nur weitere Versuche endgiltig entscheiden. — Von solchen sei Folgendes erwähnt.

Bei meiner ersten Untersuchung der Cincholoiponsäure habe ich durch Erhitzen ihres rohen, nicht krystallisirbaren Bleisalzes mit Zinkstaub Pyridin erhalten, dem kleine Mengen eines Homologen beigemischt waren, welches ein β -Derivat ist, da es Nicotinsäure geliefert hat.

Es war nothwendig, diesen Versuch mit ganz reinem Material zu wiederholen. Von der Vermuthung ausgehend, dass der Äthylester der Cincholoiponsäure die Carboxylgruppe fester halten wird als die freie Säure, bin ich von jenem ausgegangen und habe nach der Methode von Tafel 4 g seines Salzsäuresalzes mit 16 g bei 100° getrocknetem Mercuriacetat mit 25 g absolutem Eisessig erhitzt. Nach fünf Stunden bei 200° war noch ein grosser Theil des Acetates unverändert, nicht mehr aber, als weitere zwei Stunden auf 230° erhitzt wurde. In dem von dem reducirten Quecksilber getrennten Rohrinhalte waren Pyridincarbonsäuren nicht nachzuweisen, wenigstens gelang es nicht, irgend ein schwerlösliches Metallsalz in nennenswerther Menge zu isoliren. Mit Barytwasser gekocht, gingen kleine Mengen von Pyridinbasen über, die zur weiteren Untersuchung nicht hinreichten. Das Hauptproduct war eine syrupöse Säure, bei der die verschiedensten Impfversuche ohne Erfolg waren. So viel ist aber doch sicher geworden, dass auch ganz reine Cincholoiponsäure Pyridinbasen liefern kann. Die Versuche werden noch fortgesetzt.

Jedenfalls ist die Constitution der Cincholoiponsäure mit derselben annähernden Sicherheit zu behaupten, wie die von Cincholoipon und Merochinen.

Wenn also Merochinen, wie direct bis heute allerdings noch nicht nachgewiesen worden ist, aus dem Zusammenhang der Thatsachen aber sicher steht, bei weiterer Oxydation in Cincholoiponsäure übergeht, muss auch das Merochinen von einem sechsfach hydrirten Pyridin abstammen und desshalb muss die ungesättigte Gruppe des Merochins einer Seitenkette angehören. Als solche kann keine andere als eine Vinylgruppe angenommen werden, wenn man weiter in Betracht zieht, dass das Merochinen ausser dem Pyridin oder Piperidinring noch ein Methyl und ein Carboxyl besitzt. Freilich hat Königs aus dem Merochinen ein Äthylmethylpyridin gewonnen und diese Thatsache und die Zweifel die sie angeregt hat, waren wesentlich Veranlassung zu den im zweiten Abschnitt beschriebenen Versuchen.

Wenn man aber in Rücksicht zieht, dass die Überführung von Merochinen in das Äthylmethylpyridin bei hoher Temperatur und unter Umständen vor sich geht, bei welchen im Ring Doppelbindungen entstehen, kann zum Wenigsten die Möglichkeit nicht geleugnet werden, dass dabei die Doppelbindung aus der Seitenkette in den Ring gewandert ist, und die Vinylverbindung in eine Äthylverbindung sich umgelagert hat.
