

Untersuchungen aus dem Universitätslaboratorium  
von Ad. Claus in Freiburg i. B.

Ueber Alkylderivate substituierter Cinchoninsäuren.

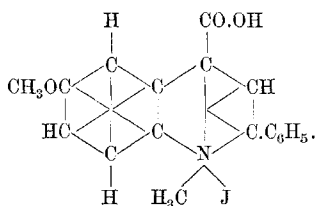
[Dritte Abhandlung.]<sup>1)</sup>

(Eingelaufen am 26. Juli 1894.)

*p*-Methoxy- $\alpha$ -phenylcinchoninsäure, *p*-Oxycinchoninsäure und *p*-Oxy- $\alpha$ -phenylcinchonin;

von Ad. Claus und G. Brandt.<sup>2)</sup>

*p*-Methoxy- $\alpha$ -phenylcinchoninsäure-Jodmethylat,



Die zu den folgenden Versuchen verwendete  $\alpha$ -Phenylchininsäure wurde nach der Methode von Döbner<sup>3)</sup> synthetisch aus *p*-Anisidin, Brenztraubensäure und Benzaldehyd dargestellt. Die Ueberführung der bei 236° schmelzenden Säure in ihr Jodmethylat gelingt mit gutem Erfolg, wenn man molekulare Mengen der Componenten mit einem kleinen Ueberschuss von Jodmethyl im geschlossenen Rohre 2½ Stunden auf 135—136° erhitzt. Man erhält bei Beobachtung dieser Verhältnisse aus reiner Säure nur sehr geringe Mengen von verharzter Substanz oder Polyjodid, und aus dem Rohproduct, welches nach dem Erkalten der Röhre eine rothgelbe, harte, krystallinische Masse bildet, gewinnt man durch Auflösen der-

<sup>1)</sup> Vergl. diese Annalen **270**, 335 und **276**, 266.

<sup>2)</sup> Gustav Brandt, Inaug.-Dissert. Freiburg i. B. 1893.

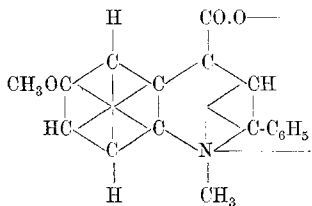
<sup>3)</sup> Diese Annalen **249**, 104.

selben in absolutem Alkohol und Fällen dieser Lösung mit Aether das reine Jodmethylat in Form eines hellgelben, feinkrystallinischen Pulvers. Dasselbe löst sich in heissem Wasser oder kochendem Alkohol leicht in reichlicher Menge auf und krystallisirt beim Erkalten der gesättigten Lösungen ebenso wie beim langsamen Eindunsten der Mutterlaugen und verdünnter Lösungen in kleinen, röthlichgelben Nadelchen, die sich mit Vorliebe zu orangerothern, warzenförmigen Aggregaten vereinigen. Die Krystalle sind wasserfrei und schmelzen bei  $216^{\circ}$ . Längeres Erhitzen namentlich der wässrigen Lösungen ist zu vermeiden, da sonst zunächst Dissociation der Verbindung in Jodwasserstoff und Betaïn, zugleich aber auch weitere Zersetzung unter Entstehung dunkel gefärbter harziger Producte eintritt.

	Berechnet für $C_{17}H_{18}O_3N.CH_3J$	Gefunden
C	51,30	51,25
H	3,80	3,92
J	30,16	30,01

Das *Chlormethylat*,  $CH_3O.C_9H_4(C_6H_5^{\alpha})(CO_2H^{\gamma})N.CH_3Cl$ , wurde aus dem Jodmethylat durch Zerreiben mit frischgefälltem feuchtem Chlorsilber und Ausziehen mit möglichst wenig heissem Wasser gewonnen. Es ist in Wasser sehr leicht löslich und hinterbleibt aus dieser Lösung als eine gelblichweisse, krystallinische, hygroskopische Masse. Um die feste Verbindung zu erhalten, darf man die wässrige Lösung nicht zu weit einkochen, sondern muss die bis zu einer gewissen Concentration eingedampfte Lösung unter dem Exsiccator krystallisiren lassen, sonst giebt sie unter Bildung von Betaïn Salzsäuredämpfe aus. Durch Umkrystallisiren aus Alkohol erhält man aus diesem Präparat eisblumenartig an den Wandungen des Gefässes in die Höhe gezogene Efflorescenzen oder auch kleine Nadelchen, deren Schmelzpunkt nach dem Trocknen zu  $195^{\circ}$  gefunden wurde. Die vorsichtig bei  $100^{\circ}$  getrocknete Substanz ergab bei den Analysen folgende Resultate:

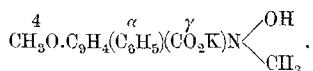
	Berechnet für $C_{17}H_{13}O_3N.CH_3Cl$	Gefunden
C	65,55	65,41
H	4,85	4,88
Cl	10,77	10,57

*p*-Methoxy- $\alpha$ -phenylcinchoninsäure-Methylbetailn,

Für die Darstellung des Betaïns nach der gewöhnlichen Methode mittelst feuchten Silberoxydes empfiehlt es sich, möglichst reines Jodmethylat zu verwenden. Man erhält nach dem Zusammenreiben der in molekularen Mengen angewendeten Ingredienzien durch Ausziehen mit warmem Wasser und Filtriren eine klare, jodfreie, bräunlichgelbe Lösung, aus der nach genügender Concentration das Betaïn in dunkelgelben, glasglänzenden, meist sternförmig gruppirten Nadeln auskrystallisirt. Dieses Product wird durch Kochen seiner alkoholischen Lösung mit Thierkohle soweit gereinigt, dass aus dem hellen Filtrat beim Füllen mit Aether ein fast farbloses, krystallinisches Pulver ausgeschieden wird. Beim Umkrystallisiren dieses Präparates aus Wasser resultirt das reine Betaïn in glasglänzenden säulenförmigen Krystallen, die als solche unverkennbar wieder von gelber Farbe erscheinen. Sie enthalten ein Molekül Krystallwasser, das sie bei  $100^0$  vollständig abgeben, beginnen beim Erhitzen im Schmelzpunktsbestimmungsröhrchen sich gegen  $190^0$  zu schwärzen und schmelzen bei  $218^0$ . — In Wasser ist das Betaïn leicht löslich und beinahe ebenso leicht in heissem Alkohol, wenig dagegen löst es sich in Chloroform, noch weniger in Petroläther und unlöslich ist es in Aether und in Benzol.

	Berechnet für $C_{18}H_{15}O_3N + H_2O$	Gefunden
$H_2O$	5,78	5,84
	Berechnet für $C_{17}H_{12}O_3N \cdot CH_3$	Gefunden
C	73,72	73,58
H	5,11	5,24
N	4,77	4,87

In wässrigen Alkalien löst sich das Betaïn unter deutlicher *Farbenänderung* auf und eine ebenso, intensiver gelb bis röthlich gefärbte Lösung erhält man, wenn man die Alkylate der  *$\alpha$ -Phenylchininsäure* direct mit einem Ueberschuss von Alkali versetzt. Offenbar wird auch hier zuerst durch Umsetzung des Methylates mit einem Molekül Alkali das Betaïn<sup>4)</sup> gebildet und aus diesem entsteht nun — wie aus den entsprechenden Abkömmlingen aller bisher untersuchten Cinchoninsäuren — durch Alkali unter Sprengung der Betaïnbindung ein Zersetzungsproduct, welches einerseits als carbonsaures Alkalisalz, andererseits wenigstens primär als quaternäres Ammoniumhydroxyd, in unserem Falle von folgender Zusammensetzung erscheint:



Für das weitere Verhalten derartiger Verbindungen aber zeigt sich, wie aus meiner letzten Mittheilung hervorgeht, betreffs der Existenzfähigkeit der Ammoniumgruppe das Vorhandensein gewisser Substitutionen von grosser Bedeutung. Und während die betreffenden Producte der Chininsäure und der einfachen Cinchoninsäure, erstere noch mehr als letztere, ausserordentlich unbeständig erscheinen und schon nach kurzer Zeit durch Oxydation in die sogenannten *Oxinsäuren* übergehen, sodass aus ihnen weder die Betaïne noch die ursprünglichen Alkylate wiederzuerhalten sind, ist in dem analogen Abkömmling der  *$\alpha$ -Phenylcinchoninsäure* diese Ammoniumgruppe offenbar durch den  *$\alpha$ -ständigen Phenylrest* wesentlich stabiler geworden und

<sup>4)</sup> Man kann es in der That auf diese Weise darstellen.

jedenfalls vor der Oxydation zu einer Oxinsäure geschützt, denn das Einwirkungsproduct, welches durch Alkalien aus dem Methylbetail dieser Säure entsteht, lässt auch nach längerer Zeit beim Neutralisiren mit Säuren das unveränderte Betail resp. ein Salz desselben (d. h. das Alkylat) in nahezu quantitativer Ausbeute wieder entstehen; und nur wenn die alkalische Lösung anhaltend und lebhaft gekocht, resp. zur Trockniss eingedampft ist, nimmt die Ausbeute merklich ab, allein nicht in Folge einer regulären Oxydation zu Oxinsäure, sondern auf Kosten eines, zu undefinirbaren verharzten Producten führenden Zersetzungsprocesses, welchem unter gleichen Umständen wohl die meisten Ammoniumhydroxyde mehr oder weniger leicht anheimfallen werden. Für das durch Alkali erzeugte Zersetzungsproduct unseres Betails, in dessen Chinolinkern einerseits die Methoxylsubstitution der Chininsäure, andererseits die  $\alpha$ -ständige Phenylsubstitution zugleich vorhanden ist, ergab sich also die Frage, ob in ihm die schützende Wirkung der letzteren noch ganz und unverändert zum Ausdruck kommt. Wie zu erwarten, haben unsere Versuche ergeben, dass das in der That der Fall ist. Wenigstens gelingt es auf keine Weise, eine Verbindung mit den Eigenschaften einer Oxinsäure zu erhalten, und wenn auch die Verharzung beim längeren Stehen der alkalischen Betaillösungen merklich leichter, als bei dem Derivat der  $\alpha$ -Phenylcinchoninsäure, erfolgen mag, sodass man beim Ausschütteln mit Aether nach dem Ansäuern mit Salzsäure auch aus der ohne Erhitzen durch längeres Stehen bei gewöhnlicher Temperatur roth gewordenen alkalischen Lösung immer schon geringe Mengen eines harzartigen Zersetzungsproductes erhält, so wird doch als Hauptproduct auch nach längerem Stehen, wie nach kürzerem Kochen stets das *Methylbetail der  $\alpha$ -Phenylchininsäure*, resp. das salzsaure Salz desselben, also das oben beschriebene Chlormethylat vom Schmelzpunkt 195°, wiedergewonnen.

Versuche, die Kaliverbindung des Methylbetails durch Umsetzung des letzteren mit genau einem Molekül alkoholischer

Kalilauge, oder das Methylammoniumäthoxyd der Natriumverbindung durch Umsetzung des Betaïns mit einem Molekül Natriumäthylat und Fällen der alkoholischen Lösungen mit absolutem Aether krystallisirt zu erhalten, konnten bis jetzt noch nicht mit dem gewünschten Erfolg durchgeführt werden, und sollen zunächst mit dem Methylbetaïn der  $\alpha$ -Phenylcinchoninsäure, das nicht nur leichter und billiger zu beschaffen, sondern jedenfalls auch bequemer zu verarbeiten ist, wieder aufgenommen werden.

Dass das Jodmethylat und das Chlormethylat der Methoxyphenylcinchoninsäure beim Kochen ihrer wässrigen Lösungen unter Bildung des Methylbetaïns allmählich dissociiren, wurde schon oben erwähnt; während man das auf diese Weise aus dem Chlormethylat ausgeschiedene Betaïn bei vorsichtigem Arbeiten als solches gewinnen kann, gilt das Gleiche für die Dissociation der Jodmethylatlösungen nicht, da hierbei eine Verharzung und Verschmierung des Betaïns wohl in Folge einer weiteren durch Jodabspaltung hervorgerufenen Zersetzung nicht zu vermeiden sein dürfte. Die gleiche Abschwächung der basischen Eigenschaften, die im Vergleich zum Verhalten der entsprechenden Chininsäurederivate für unsere Säure nicht zu übersehen ist und die sich offenbar auf den Einfluss der  $\alpha$ -ständigen Phenylgruppe zurückführt, spricht sich ebenso deutlich aus in der Thatsache, dass die  $\alpha$ -Phenylchininsäure nicht im Stande ist, sich mit Bromäthyl zu einer additionellen Verbindung zu vereinigen.

Bei den Versuchen, das *Bromäthylat* darzustellen, liess sich erst nach mehrstündigem Erhitzen auf  $140^{\circ}$  eine freilich nur sehr partielle Einwirkung nachweisen, insofern als aus dem erkalteten Röhreninhalte nach dem Auswaschen desselben mit Aether warmes Wasser geringe Mengen zu einer gelbgefärbten Lösung auszog. Erst als die mit der Säure und einer mehr als molekularen Menge Bromäthyl beschickten Einschmelzröhren vier Stunden lang auf  $150$ — $152^{\circ}$  erhitzt waren, schien eine durchgreifendere Umsetzung erreicht. Jetzt zeigte sich nach

dem Erkalten der Röhreninhalt als eine gelbbraune, weiche, völlig harzige Masse, aus der nach dem Auswaschen mit Aether und nach dem Trocknen ein harter, verreibbarer Rückstand hinterblieb. Von diesem Producte wird der grösste Theil beim Kochen mit Wasser unter Zurücklassung einer geringeren Menge von wieder harzig-schmieriger Substanz zu einer gelben Lösung aufgenommen. Allein bei der weiteren Untersuchung dieser stark sauren Auflösung ergab sich bald das Resultat, dass dieselbe nicht das gewünschte Bromäthylat, sondern nur die bromwasserstoffsäure Verbindung der unveränderten  $\alpha$ -Phenylchininsäure enthält, denn beim vorsichtigen Absättigen der sauren Reaction mit verdünnter Natronlauge schied sich in verhältnissmässig reichlicher Menge ein fast weisser Niederschlag aus, der nach dem Aussüssen mit Wasser und Trocknen sich sofort als reine  $\alpha$ -Phenylchininsäure durch den Schmelzpunkt  $236^{\circ}$  zu erkennen gab. Das Bromäthyl hat also beim Erhitzen des Reaktionsgemisches über  $150^{\circ}$  unter Abspaltung von Bromwasserstoff nur zu harzigen Producten geführt, deren nähere Untersuchung vielleicht im Anschluss an andere in einer folgenden Abhandlung besprochene Beobachtungen nicht ohne Interesse sein dürfte.

Zur Charakteristik der *p*-Methoxy- $\alpha$ -phenylcinchoninsäure sei noch bemerkt, dass die geringsten Spuren der Säure, in Alkalien gelöst, die schöne bläuliche Fluorescenz erkennen lassen, während in den Alkylaten und deren Derivaten mit fünfwerthigem Stickstoff — so auch in den Auflösungen des Betains in Alkali — die Fähigkeit zu fluoresciren vollkommen erloschen ist. Von neuerdings untersuchten Salzen der  $\alpha$ -Phenylchininsäure sei noch erwähnt:

Das *Natriumsalz*,  $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_9\text{H}_4(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NCO}_2\text{Na} + 6\text{H}_2\text{O}$ . Dasselbe krystallisirt beim langsamen Verdunsten der wässrigen Lösung im Exsiccator über Schwefelsäure in feinen, gelben Nadelchen, die sechs Moleküle Krystallwasser enthalten, das bei  $100^{\circ}$  vollkommen entweicht. Auch beim Liegen an der Luft verwittern die Krystalle allmählich, beim schnellen Erhitzen

auf 100° schmelzen sie im Krystallwasser und trocknen dann zu einem weissen Pulver ein, das sich bei weiterem Erhitzen gegen 230° zersetzt, ohne zu schmelzen.

	Berechnet	Gefunden
6H <sub>2</sub> O	26,65	26,52

Das *neutrale Kupfersalz*, (C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.Cu + 2H<sub>2</sub>O, fällt aus den Lösungen des neutralen Natriumsalzes auf Zusatz von Kupfersulfatlösung als krystallinischer, lichtgrüner Niederschlag, der nach dem Trocknen ein in Wasser und in Alkohol kaum lösliches hellblaugrünes Pulver darstellt. Von Ammoniak wird das Salz mit blaugrüner Farbe gelöst. Das Krystallwasser entweicht beim Trocknen bei 110° vollständig.

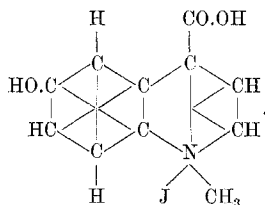
	Berechnet	Gefunden
2H <sub>2</sub> O	5,49	5,47

	Berechnet für (C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .Cu	Gefunden
Cu	10,14	9,78

Das *salzsaure Salz*, C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N.HCl + 2HCl, krystallisirt aus concentrirter Salzsäure, in der die  $\alpha$ -Phenylchininsäure ziemlich schwer löslich ist, in citronengelben, glasglänzenden Nadelchen, welche zwei Moleküle Krystallsalzsäure enthalten. Die luftbeständigen, auf Thontellern frei getrockneten Krystalle geben bei längerem Erhitzen auf 100° allmählich 2HCl ab. Die lufttrocknen Krystalle liessen finden:

	Berechnet für C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> N.3HCl	Gefunden
3Cl	27,4	27,29



*p*-Oxycinchoninsäure-Jodmethylat,

Die *p*-Oxycinchoninsäure ist von Skraup<sup>5)</sup> aus der Chininsäure durch Entmethylieren dargestellt und unter dem Namen von „Xanthochinsäure“ beschrieben worden. Da alle unsere Versuche, diese Säure synthetisch aus *p*-Amidophenol, Brenztraubensäure und Formaldehyd darzustellen, ebenso wie die Bestrebungen, die einfache Cinchoninsäure<sup>6)</sup> in analoger Weise aufzubauen, ohne Erfolg blieben, so waren wir zur Beschaffung des für diese Untersuchungen nöthigen Materials auf die, übrigens durchaus nicht ungünstige, Methode aus Chininsäure angewiesen.

Die Addition von Jodmethyl an die *p*-Oxychinolincarbonsäure ist durch das Vorhandensein der paraständigen Hydroxylgruppe unverkennbar bedeutend erschwert; sie erfolgt viel schwerer als die entsprechende Reaction mit Cinchoninsäure und Chininsäure, erst durch mehrstündiges Erhitzen der Componenten auf 140°, und da sie nicht ohne die gleichzeitige Bildung von viel Polyjodid und anderen in Aether löslichen, jodhaltigen Nebenproducten erreicht werden kann, so ist die Anwendung eines Ueberschusses von Jodmethyl sowie fünf- bis sechsständiges Erhitzen auf die genannte Temperatur schon zur Erzielung eines mässigen Erfolges unerlässlich. Wie wir später zu constatiren Gelegenheit hatten, löst sich das Jodmethylat der Oxycinchoninsäure in Wasser leicht, aber immer mit stark saurer Reaction, das heisst, unter Dissociation, auf und da beim Eindampfen der wässrigen Lösung diese Abspaltung von Jodwasserstoff immer

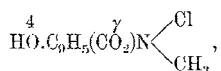
<sup>5)</sup> Wiener Monatsh. **2**, 601 ff.

<sup>6)</sup> Die näheren Angaben: G. Brandt, Inaug.-Dissert. S. 7 ff.

weiter geht, zugleich aber auch durch secundäre Wirkung von abgeschiedenem Jod auf das entstandene Betain dieses in verharzte schmierige Producte übergeführt wird, so ist es klar, dass man zur Verarbeitung des bei dem Additionsprocess erhaltenen Rohproductes und zur Reingewinnung dieses Jodmethyldates keinen verfehlteren Weg einschlagen kann, als die Behandlung mit Wasser. Erst als wir nach beendigter Reaction den erkalteten Röhreninhalt unter Zerreiben wiederholt mit absolutem Aether von den meisten harzigen Producten befreien, den gebliebenen Rückstand sodann mit absolutem Alkohol aufnehmen und die klarfiltrirte, nunmehr rothgelbe, alkoholische Lösung mit absolutem Aether, eventuell fractionirt, ausfällen, gelang es uns das Jodmethylat rein in Form eines hellgelben Krystallpulvers zu gewinnen. Löst man dieses bei 302° schmelzende Präparat wiederum in absolutem Alkohol und lässt diese Lösung langsam eindunsten oder versetzt mit einer mässigen, direct keinen Niederschlag erzeugenden Menge absolutem Aether, so gelingt es, das Jodmethylat in prachtvollen, orangegelben, glasglänzenden Krystallen: Nadeln und Säulen, zu erhalten, welche den gleichen Schmelzpt. 302° zeigen. Die Jodbestimmung dieser Krystalle ergab:

	Berechnet für $C_{10}H_7O_3N.CH_3J$	Gefunden
J	38,36	38,28

Das *Chlormethylat*,



haben wir nicht allein durch Umsetzung der Jodmethyl-Verbindung mit Chlorsilber dargestellt, sondern auch aus dem, bei weitem leichter zugänglichen Chlormethylat der Chininsäure durch Entesterung erst dieser Verbindung in viel bequemerer Weise gewonnen, und gerade der letzteren Reaction entstammendes Material hat der Hauptsache nach zur Ausführung der folgenden Untersuchung gedient.

Uebrigens hat sich bei der weiteren Ausdehnung ähnlicher Versuche ergeben, dass ziemlich allgemein die Entalkylirung nicht nur von Phenol-Alkyläthern, sondern auch von Carbonsäure-Estern durch Erhitzen mit rauchender Salzsäure im Rohre auf 230° und höher ausführbar ist, ohne dass gleichzeitig in demselben Molekül enthaltene Chloralkylatgruppen dabei wesentlich angegriffen werden; und so ist es uns nicht nur gelungen, von den zwei, in den folgenden Mittheilungen behandelten, Chinolincarbonsäuren die Chloralkylate, welche sich durch Addition direct nicht darstellen lassen, auf diesem Wege zu erhalten, sondern wir haben die gleiche Methode auch auf die Alkylate von Papaverin, Chinidin, Chinin u. s. w. zur Anwendung gebracht und sind dabei zu den Alkylderivaten neuer Basen gekommen, deren weitere Untersuchung, ebenso wie die weitere Anwendung der Methode mich mit einer Anzahl meiner Schüler zunächst noch beschäftigt. Cl.

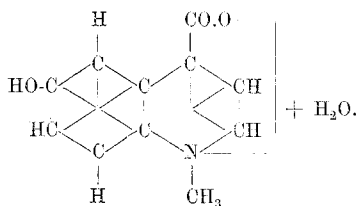
Wird das Chlormethylat der Chininsäure<sup>7)</sup> in der Menge von 2 g mit 15 g rauchender Salzsäure im geschlossenen Rohre längere Zeit auf 170—180° erhitzt, so tritt keine Einwirkung ein: Nach dem Erkalten des sich ohne Druck öffnenden Rohres ist das unveränderte Chlormethylat in prachtvollen, hellgelben, prismatischen Tafeln (nach dem Trocknen bei 215° schmelzend) auskrystallisirt. Erst beim Erhitzen auf 230° scheint die Reaction kräftig einzutreten und nach dreistündigem Einhalten dieser Temperatur ist sie eine vollständige. Aus dem erkalteten, beim Oeffnen Ströme von Chlormethyl ausgebenden Rohre gewinnt man in Form von grüngefärbten, flachen Krystallnadeln dieselbe Verbindung, welche auch aus dem oben beschriebenen *p*-Oxycinchoninsäure-Jodmethylat beim Umsetzen mit Chlorsilber in der gewöhnlichen Weise erhalten wird. — Beide Präparate lösen sich leicht in Wasser mit saurer Reaction und liefern beim Eindampfen dieser Lösungen unter Verlust von Chlorwasserstoff Gemische von Chlormethylat und Betaïn, aus denen durch Behandeln mit feuchtem Silberoxyd das Betaïn und nach dem Auflösen in Salzsäure durch Eindampfen unter Ersatz der entweichenden Säure das oben beschriebene Chlormethylat in grünlichgelben, glasglänzenden, platten Säulen er-

<sup>7)</sup> Diese Annalen **276**, 268.

halten wird. Nach dem Entfernen der anhängenden Salzsäure, am besten durch Auswaschen mit Alkohol und Aether, und nach dem Trocknen zeigt das Chlormethylat den Schmelzp. 295°.

	Berechnet für	Gefunden
	$\text{HO.C}_9\text{H}_5(\text{CO}_2\text{H})\text{N.CH}_2\text{Cl}$	
Cl	14,82	14,78—14,67

*p*-Oxycinchoninsäure-Methylbetaïn,



Wie bereits erwähnt, geben die Halogenalkylate der Xanthochinsäure schon in wässriger Lösung leicht ihren Halogenwasserstoff unter Bildung des Betaïns ab und durch wiederholtes Eindampfen und Wiederaufnehmen in Wasser kann man nur mit Wasser aus dem Chlormethylat z. B. das reine Methylbetaïn darstellen, ebenso gelingt es auch durch Alkali den Halogenwasserstoff zu entziehen; da man aber im letzteren Falle genau nur die hierzu nöthige Menge Alkali anwenden darf und jeden Ueberschuss vermeiden, auch nachher das Betaïn noch durch fractionirtes Krystallisiren vom Alkalisalz trennen und reinigen muss, so ist auch in diesem Falle die Darstellung mittelst feuchten Silberoxydes die bequemste und empfehlenswertheste. Man erhält so nach dem Abfiltriren der Silberverbindungen klare, neutral reagirende, grünlichgelb gefärbte Lösungen, aus denen das in Wasser leicht lösliche Betaïn beim Erkalten nach dem Eindampfen in seidenglänzenden, hellgrünlichgelben, dünnen Nadelchen, beim langsamen Eindunsten dagegen in grossen tafel- oder säulenförmigen Prismen krystallisirt erhalten wird. Beide Formen enthalten ein Molekül Krystallwasser, das sie beim Trocknen auf 100° vollkommen abgeben, und schmelzen unter Zersetzung bei 304°. — Auch

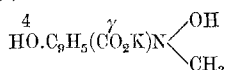
beim Liegen an der Luft und über Schwefelsäure verlieren die Krystalle etwas Wasser und daher ergeben bei der Wasserbestimmung nur frisch krystallisirte Präparate genau stimmende Resultate. Betreffs seiner Löslichkeit in anderen Lösungsmitteln zeigt auch dieses Betain das gewöhnliche Verhalten: vor allem unlöslich in Aether.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{10}H_8O_3N.CH_3 + H_2O$	
$H_2O$	8,14	8,09
	Berechnet für	Gefunden
	$C_{10}H_8O_3N.CH_3$	
C	65,02	64,87
H	4,43	4,53
N	6,89	6,99

Was das Verhalten des *p*-Oxycinchoninsäure-Betains gegen Alkalien anbetrifft, so zeigt sich dasselbe von dem der entsprechenden *p*-Methoxy-Verbindung, des Chininsäure-Betains, wie erwartet, durchaus verschieden. Es ist mit dem Uebergang der Methoxyl- in die Hydroxyl-Gruppe — der ja in diesem Falle experimentell direct mit dem Betain ausgeführt wurde, — derselbe Unterschied in der Reactionsfähigkeit des Chinolinstickstoffs eingetreten, der früher schon unter den gleichen Verhältnissen auch für die carboxylfreien einfacheren Chinolinderivate nachgewiesen worden ist. Das heisst, wenn durch Auflösen in Alkali die Betainbindung unter Bildung des carbon-sauren Alkalisalzes gesprengt wird, dann zeigt sich die Unbeständigkeit des gleichzeitig entstehenden Ammoniumhydroxydcomplexes, die zuerst bei den entsprechenden Derivaten der Cinchoninsäure beobachtet ist und an der auch durch die Gegenwart der in der Chininsäure enthaltenen Methoxylgruppe nichts geändert wird, durch das Vorhandensein der Hydroxylgruppe sehr wesentlich abgeschwächt und in gewissem Sinne aufgehoben. Die quaternäre Ammoniumhydroxydgruppe erscheint nun, wenigstens so lange keine besonderen Einflüsse darauf zur Wirkung kommen, nicht nur einerseits existenzfähig,

sondern scheint andererseits überhaupt die Fähigkeit, im Sinne der Oxinsäurebildung oxydirt zu werden, verloren zu haben.

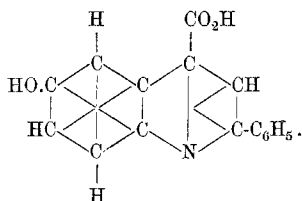
In verdünnten Alkalien löst sich das p-Oxycinchoninsäure-Methylbetaïn leicht mit charakteristisch ockergelber Farbe auf, und wenn hierzu genau nur ein Molekül Kalihydrat — also zur Zersetzung des, die gleiche Erscheinung zeigenden, Chlormethylates genau zwei Moleküle Kali — verwendet ist, so lässt sich die Lösung, welche zweifellos die nach der Formel



zusammengesetzte Verbindung enthält, längere Zeit unverändert aufbewahren. Beim Neutralisiren, resp. beim Ansäuern mit Salzsäure tritt wieder Farbenumschlag zu hellem Gelb ein und man erhält nun durch Eindampfen das Betaïn, resp. das salzsaure Salz desselben — d. h. das Chlormethylat — unverkürzt wieder. Wird aber ein Ueberschuss von Alkali zugegeben, so färbt sich die Flüssigkeit nach einiger Zeit, beim Erhitzen sofort, immer intensiver roth und nimmt schliesslich unter mehr und mehr zunehmender Verharzung eine schmutzig braune Farbe an. Aber auch dann lässt sich aus dieser Reaktionsmasse noch Betaïn, resp. dessen salzsaures Salz, wieder gewinnen; eine Verbindung mit den Eigenschaften einer Oxinsäure wird nicht gebildet und das beim Ansäuern ausgeschiedene Harz zeigt sich in Aether unlöslich. — Das oben angedeutete *methylchinoliniumhydroxyd-carbonsaure* Alkalisalz in fester Form zu isoliren und der analytischen Bestimmung zugänglich zu machen, ist bis jetzt nicht gelungen.

Wie man sieht, ist für das Verhalten dieser Cinchoninsäure-Betaïne, resp. für die Beständigkeit der von ihnen derivirenden quaternären Ammoniumhydroxyde das Vorhandensein der p-ständigen Hydroxylgruppe ungefähr von demselben Einfluss, wie die Gegenwart eines Phenylrestes in  $\alpha$ -Stellung, und es bliebe noch übrig, die Wirkung des gleichzeitigen Vorhandenseins dieser beiden Factoren in demselben Cinchoninsäure-Molekül experimentell festzustellen. —

*p*-Oxy- $\alpha$ -Phenylcinchoninsäure,



Für die Darstellung dieser bis jetzt noch nicht bekannten Verbindung nach der Döbner'schen Methode aus *p*-Oxyanilin, Brenztraubensäure und Benzaldehyd ist es von grösster Wichtigkeit, gleich von vornherein ein möglichst reines Rohproduct zu erzielen, da die Reinigung der freien Säure als solcher in Folge ihrer ausserordentlich geringen Löslichkeit in allen Lösungsmitteln äusserst umständlich, andererseits eine Reinigung über die Alkalisalze in Folge der leichten Veränderlichkeit derselben immer mit schmerzlichen Verlusten verbunden ist. Nach verschiedenen weniger günstig ausgefallenen Versuchen fanden wir es, um den genannten Zweck zu erreichen, von Bedeutung, nicht mehr als im Ganzen das 20fache an absolutem Alkohol bezogen auf die zur Reaction gelangende Brenztraubensäure in Anwendung zu bringen und die Umsetzung auf dem Dampfbade möglichst in  $4\frac{1}{2}$ —5 Stunden zu Ende zu führen; grössere Verdünnung verzögert die Reaction und durch länger dauerndes Kochen wird ebenso, wie durch grössere Concentration die Verharzung und Braunfärbung des Productes sehr befördert. Bei günstigem Verlaufe der Umsetzung unter Einhaltung der genannten Verhältnisse kann freilich die Verharzung auch nicht vollständig vermieden werden, immerhin erhält man dabei direct ausgeschieden eine Ausbeute von durchschnittlich 30 pC. eines gleichmässigen, krystallisirten, bräunlichgelben Productes, welches durch einmaliges Reinigen aus Alkohol zu analysenreinen, glänzenden Kryställchen von geringer, ins röthliche spielender Färbung führt. Allerdings ist zur Auflösung von 4,4 g schon ein ganzer Liter kochenden absoluten Alkohols nöthig und man kann also nur kleine Quantitäten der Säure

auf diese Weise auf einmal verarbeiten, immerhin bietet sie die beste Methode, sicher reines Material zu erhalten. Die beschriebenen Krystalle erhält man am besten in der Art, dass man, ohne das Kochen der alkoholischen Lösung zu unterbrechen, vorsichtig kleine Mengen von Wasser eintropft, bis bei erneuetem lebhaftem Aufkochen eine geringe Trübung bemerklich bleibt; dann bringt man diese durch Zutropfen von absolutem Alkohol wieder zum Verschwinden und lässt die klare Lösung in dem langsam sich abkühlenden Wasserbade erkalten. Wird die von den glasglänzenden Krystallen — kleine Blättchen und Prismen — abgeessene alkoholische Mutterlauge nach dem genügenden Eindampfen zur Krystallisation gestellt, so scheiden sich beim Eindunsten die noch gelöst gebliebenen Reste als Krusten an den Wänden des Gefässes ab. Die Analysen der Krystalle ergaben:

	Berechnet für $C_{16}H_{11}NO_3$	Gefunden
C	72,45	72,19
H	4,15	4,38
N	5,28	5,32

Bei der synthetischen Darstellung der *p*-Oxy-phenylcinchoninsäure bildet sich als Nebenproduct *kein neutraler Körper*, und da das als Verunreinigung vorhandene Harz auch saure Eigenschaften besitzt, so hat das in anderen Fällen vortheilhafte Behandeln des Rohproductes mit Alkalien hier keinen Zweck. Es kommt aber noch hinzu, dass die Alkalisalze unserer Säure in wässriger Lösung, namentlich bei Gegenwart von überschüssigem Alkali und beim Erwärmen sehr leicht Zersetzung erleiden, indem die intensive Gelbfärbung der Lösungen, welche den Alkalisalzen dieser Säure — ebenso wie denen der Xanthochinsäure — bei Gegenwart von Wasser charakteristisch ist, beim Stehen an der Luft und noch schneller beim Erwärmen in eine dunkelbraune Farbe übergeht. Dampf man die Lösungen der Alkalisalze auch unter Anwendung der für gewöhnlich im Laboratorium zur Verfügung stehenden



Vorsichtsmaassregeln ein, so gelingt es doch nicht, krystallinische Präparate zu erzielen; man erhält auch im Vacuum schliesslich braune, zähe, harzige Massen, aus denen sich nur schwierig ein kleiner Theil der Säure wiedergewinnen lässt. Kocht man die Säure mit concentrirter Kalilauge, so erfolgt die Zersetzung sehr schnell unter Schwarzfärbung und Entwicklung eines chinonartigen Geruches.

Die reine Säure hat keinen Schmelzpunkt: beim Erhitzen im Schmelzpunktsbestimmungsröhrchen beginnt sie gegen 295° sich zu bräunen und ist bei 300° in lebhafter Zersetzung, ohne zu schmelzen. — Von Salzen haben wir dargestellt und untersucht:

Das *neutrale Kupfersalz*,  $(\text{HO} \cdot \text{C}_9\text{H}_4(\text{C}_6^\alpha\text{H}_5)\text{N} \cdot \text{CO}_2)_2 \text{Cu}$ . Dieses Salz sollte zuerst für die Reindarstellung der Säure benutzt werden. Man erhält es rein nur aus dem sehr vorsichtig (am besten durch Neutralisiren der Säure mit der berechneten Menge in Alkohol gelösten Natriums) dargestellten Natriumsalz durch Umsetzung mit der entsprechenden Menge Kupfersulfatlösung. Es bildet einen gelbgrünlichen Niederschlag.

	Berechnet	Gefunden
Cu	10,65	10,58

Das *basische Kupfersalz*,  $\text{HO} \cdot \text{C}_9\text{H}_4(\text{C}_6^\alpha\text{H}_5)\text{N} \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{CuOH}$ , wurde dadurch erhalten, dass eine gemessene Menge Ammoniaklösung sorgfältig mit der Säure gesättigt, sodann noch einmal die gleiche Menge Ammoniak hinzugegeben und nunmehr mit Kupfersulfatlösung gefällt wurde. Lässt man ein solches Gemisch, das einen Ueberschuss von Kupfersalz enthält, an der Luft stehen, so tritt Zersetzung ein und es entwickelt sich unter Schwarzfärbung der schon oben erwähnte chinon-ähnliche Geruch. — Filtrirt man den bei der Umsetzung entstehenden Niederschlag sofort ab, so erhält man das basische Salz als grünen Niederschlag, dessen Analyse nach dem Trocknen bei 100° folgendes analytische Resultat ergab:

	Berechnet	Gefunden
Cu	18,31	18,20 18,24

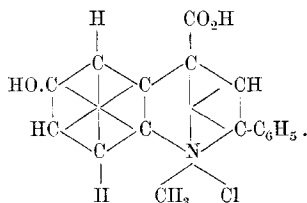
Das *Silbersalz*,  $\text{HO.C}_9\text{H}_4(\text{C}_6\text{H}_5)^\alpha\text{N}^\gamma\text{CO}_2\text{Ag}$ , fällt aus den neutralen Alkalisalzen durch Umsetzung mit Silbernitratlösung als grauweißer, voluminöser Niederschlag, der nach dem Auswaschen und Trocknen ein bräunlichgelbes, lichtempfindliches Pulver bildet.

	Berechnet	Gefunden
Ag	28,95	28,92

Das *salzsaure Salz*,  $\text{HO.C}_9\text{H}_4(\text{C}_6\text{H}_5)^\alpha(\text{CO}_2\text{H})^\gamma\text{N.HCl}$ , krystallisiert aus der heißen Lösung in überschüssiger wässriger oder alkoholischer concentrirter Salzsäure in hellgelben, glasglänzenden, meist sternförmig gruppirten Nadeln, die jedoch sehr leicht zerfallen.

Ein *Platindoppelsalz* der *p*-Oxy- $\alpha$ -phenylcinchoninsäure von constanter Zusammensetzung zu fixiren, ist uns nicht gelungen. Die unter verschiedenen Umständen zum Theil in schönen gelben, glänzenden Krystallaggregaten erhaltenen Präparate sind sehr wenig beständig und geben bei den Bestimmungen stets von einander abweichende Zahlen, doch weist der in allen Fällen erhaltene, bemerkenswerth geringe Platingehalt auf eine ähnliche, nicht einfache Zusammensetzung hin, wie sie Skraup auch für das Platindoppelsalz der *p*-Oxycinchoninsäure gefunden hat.

*p*-Oxy- $\alpha$ -phenylcinchoninsäure-Chlormethylat,



Durch das gleichzeitige Vorhandensein des  $\alpha$ -ständigen *Phenylrestes* in der *p*-Oxycinchoninsäure ist die Fähigkeit,

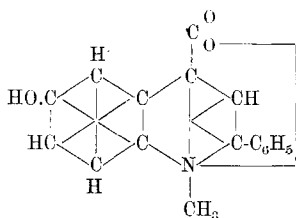
Jodmethyl zu addiren, wieder geringer geworden, sodass erst nach 5—6 stündigem Erhitzen des Reaktionsgemisches auf 145° eine Einwirkung erzielt wird, die aber offenbar der Hauptsache nach zu Polyjodiden und verharzten Producten führt. Uebergiesst man den erkalteten Röhreninhalt nach der erwähnten Behandlung mit heissem Wasser, so tritt starker Geruch von Jodwasserstoff auf: ein Beweis dafür, dass ein leicht dissociirbares Jodmethylat wirklich entstanden ist. Und man wird auch durch geeignetes Behandeln der Reaktionsmasse mit Aether, Alkohol u. s. w., wie es oben für das Jodmethylat der Xanthochinsäure beschrieben ist, event. durch Umsetzung der soweit gereinigten Jodverbindung mit Chlorsilber, im Stande sein, das Alkylat zu gewinnen; immerhin wird dieses ziemlich umständliche Verfahren aber nur eine sehr geringe Ausbeute versprechen, und da wir im Verlauf unserer Versuche, wie schon oben angeführt, einen zweiten Weg, um zu den Alkylaten von Oxycinchoninsäuren zu gelangen, aufgefunden hatten, der auch in diesem Falle bessere Resultate in Aussicht stellte, so haben wir die directe Addition von Jodmethyl an p-Oxy- $\alpha$ -phenylcinchoninsäure nicht weiter verfolgt, sondern das gewünschte Material aus dem, im ersten Theile dieser Abhandlung beschriebenen, Chlormethylat der p-Methoxy- $\alpha$ -phenylcinchoninsäure durch Entmethylieren der in dieser Verbindung enthaltenen Methoxylgruppe dargestellt. — Es gelingt dies, wenn man dieselbe etwa mit der achtfachen Menge rauchender Salzsäure drei Stunden lang im geschlossenen Rohre auf 230—235° erhitzt. Nach dem Erkalten entströmt dem geöffneten Rohre die erwartete Menge Chlormethyl und in der, den Röhreninhalt bildenden, dunkelolivengrün gefärbten Flüssigkeit befindet sich das neue, durch Entesterung entstandene Chlormethylat in Gestalt kleiner, grüner, glänzender Krystallblättchen, die allerdings stets mit Flocken einer humösen braunschwarzen Substanz gemischt erscheinen. Diese Verunreinigung sucht man zunächst beim Isoliren der Krystalle soviel wie möglich mechanisch zu entfernen, krystallisirt dann das Chlormethylat aus heisser

Salzsäure von geeigneter Concentration um und erhält es schliesslich durch weiteres Reinigen mit Alkohol und Aether in grüngelben, glänzenden Krystallblättchen vom Schmelzp. 248°. — Die Analysen des auf diese Weise gewonnenen Präparates liessen folgende Zahlenverhältnisse finden:

	Berechnet für $C_{16}H_{11}O_3N.CH_3Cl$	Gefunden
C	64,65	64,56
H	4,43	4,50
N	11,25	11,18

Im Wasser löst sich das Chlormethylat leicht, jedoch mit stark saurer Reaction, also unter Dissociation in Salzsäure und Betain auf, und wenn man durch mehrmaliges Eindampfen mit Wasser die Salzsäure entfernt, so hinterbleibt schliesslich freies Betain allerdings neben ziemlich viel verharzten Nebenproducten. Natürlich wird beim Aufnehmen eines derartigen Eindampfungsrückstandes in heisser concentrirter Salzsäure das salzsaure Salz des Betaïns gebildet und, da dieses identisch mit dem Chlormethylat und in kalter Salzsäure wenig löslich ist, so erhält man beim Abkühlen dieser Lösung wieder die oben beschriebenen Krystallblättchen mit dem Schmelzp. 248°.

*p*-Oxy- $\alpha$ -phenylcinchoninsäure-Methylbetain,



Zerreibt man zur Darstellung dieses Betaïns das entsprechende Chlormethylat mit der berechneten Menge frisch-bereiteten feuchten Silberoxyds, so erhält man durch Ausziehen mit warmem Wasser nach dem Filtriren eine klare, bräunlich-gelbe Lösung, aus der beim Eindampfen eine wenig ansehnliche, braune, harzige Masse hinterbleibt. Dieselbe entwickelt

unverkennbar den an Fisch erinnernden Geruch von Methylaminen, und auch die durch Kochen mit Thierkohle fast farblos erhaltene wässrige Lösung dieses Rohproductes liess beim Eindampfen den gleichen Geruch wenn auch in geringerem Grade wahrnehmen, und lieferte übrigens als Rückstand eine gelblich-grüne Krystallkruste. Erst als dieses Präparat nochmals in alkoholischer Lösung durch Kochen mit Thierkohle gereinigt und die wenig gefärbte concentrirte alkoholische Lösung mit Aether gefällt wurde, resultirte das *reine Betaïn* in Form kleiner, kaum gefärbter, körniger Kryställchen, welche bei  $243^{\circ}$  schmelzen.

	Berechnet für $C_{10}H_{13}O_3N.CH_3$	Gefunden
N	5,01	5,15

In Alkalien löst sich das Betaïn leicht mit gelber Farbe auf, diese Lösungen verändern sich aber verhältnissmässig rasch namentlich beim Erwärmen und gar beim Eindampfen, indem die Farbe zunächst ins rothe umschlägt und dann immer dunkler braun wird, während unter Verharzung tiefergehende Zersetzung erfolgt. Dasselbe Verhalten zeigt natürlich auch das Chlor-methylat in alkalischer Lösung. Nach dem Neutralisiren, resp. Ansäuern mit Salzsäure aber wird in keinem Falle durch Ausschütteln mit Aether ein Product mit den Eigenschaften der Oxinsäuren erhalten, sondern es kann, je nachdem die Verharzung mehr oder weniger weit hatte vorschreiten können, weniger oder mehr Betaïn als salzsaure Verbindung wiedergewonnen werden.

Anhangsweise seien für die in der vorstehenden Mittheilung besprochenen *substituirtten Cinchoninsäuren* noch die folgenden Angaben einiger ihrer Beziehungen kurz zusammengestellt.

Die Löslichkeit der Säuren in kochendem absolutem Alkohol wurde derart bestimmt, dass je 5 g der kochend gesättigten Lösung im tarirten Gefässe eingedampft und der Trockenrückstand bestimmt wurde. Auf diese Weise ergibt sich für 100 g der Lösung der Gehalt an:

p-Methoxy-Cinchoninsäure	= 1,24 g,
p-Methoxy- $\alpha$ -phenyl-Cinchoninsäure	= 2,22 g,
p-Oxy-Cinchoninsäure	= 0,28 g,
p-Oxy- $\alpha$ -phenyl-Cinchoninsäure	= 0,44 g.

Durch Entestern der Methoxylgruppe wird also die Löslichkeit in Alkohol ungefähr auf  $\frac{1}{5}$  herabgedrückt, während durch den Eintritt des Phenylrestes in die  $\alpha$ -Stellung eine Erhöhung der Löslichkeit in Alkohol (auf nicht ganz das Doppelte) bewirkt wird.

Nach der von Claus und Büttner angegebenen Methode, durch Erhitzen der Silbersalze mit etwas weniger als der äquimolekularen Menge Jodalkyl im geschlossenen Gefäße auf Temperaturen zwischen 80—100°, wurden die folgenden Ester dargestellt:

*Methylester*

der $\alpha$ -Phenyl-Cinchoninsäure	Schmelzp. 61°,
„ p-Methoxy-Cinchoninsäure	„ 85°,
„ p-Methoxy- $\alpha$ -phenyl-Cinchoninsäure	„ 111°,
„ p-Oxy- $\alpha$ -phenyl-Cinchoninsäure	„ 148°.

*Aethylester*

der p-Methoxy- $\alpha$ -phenyl-Cinchoninsäure Schmelzp. 105°.

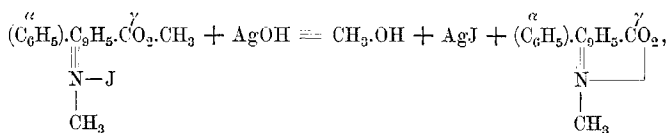
Ohne den späteren ausführlichen Beschreibungen vorzugreifen, sei hier noch erwähnt, dass diese Ester aus Aether meist in farblosen, glänzenden Nadeln und Säulen erhalten werden, während sie aus alkoholischer Lösung derbere kurze prismatische Krystalle bilden, die in dieser Form in der Regel schwache gelbliche Crème-Färbung erkennen lassen.

Beim Erhitzen auf höhere Temperatur im geschlossenen Rohre erleiden diese Ester, namentlich leicht die der p-Oxy-cinchoninsäure und der p-Oxy- $\alpha$ -phenylcinchoninsäure, Zersetzung unter Rückbildung der freien Säure und Entstehung

eines eigenthümlich terpenartig riechenden Productes: eine Zersetzung, von der in einem der folgenden Aufsätze „Ueber Sulfonsäure-Ester der Chinolinreihe“ noch ausführlicher die Rede sein wird.

### Alkylderivate der Chinaldin- $\beta$ -carbonsäure; von A. Claus und J. Steinitz<sup>1)</sup>.

Wie von Claus und Büttner<sup>2)</sup> vor einiger Zeit für das *Methylbetain* der  $\alpha$ -Phenylcinchoninsäure zuerst aufgefunden ist, vermögen diese Cinchoninsäure-Betaine mit auffallender Leichtigkeit — beim Erhitzen auf 100° im Rohre — ein Molekül Jodmethyl additionell aufzunehmen, indem sich neue Verbindungen bilden, welche von Claus als *Ester-Alkylate*<sup>3)</sup> bezeichnet sind. Werden diese Verbindungen, die in Wasser meist, in Alkohol leichter löslich sind, mit Silberoxyd oder mit einem Molekül Kalihydrat behandelt, so regeneriren sie unter Bildung von Jodmetall und einem Molekül Alkohol wieder das ursprüngliche Betain, entsprechend der folgenden Umsetzungsgleichung:



und offenbar erklärt sich dieser Verlauf der Umsetzung so, dass in diesen Fällen, in denen es sich um  $\gamma$ -Carbonsäuren des Chinolins handelt, von der zur Wirkung kommenden Base zuerst die wenig stabile Esterbindung zum Metallsalz verseift wird und nun die Abspaltung des Jodmetalls unter

<sup>1)</sup> Jacob Steinitz, Inaug.-Dissert. Freiburg i. B. 1894.

<sup>2)</sup> Diese Annalen **276**, 286.

<sup>3)</sup> Diese Annalen **276**, 288.