

M



Zur Kenntnis der Umlagerung von Chinaalkaloiden in Chinatoxine.

Inaugural-Dissertation

der

hohen philosophischen Fakultät der Universität Jena

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt

von

Fritz Braasch

approb. Apotheker
aus Jena.



JENA.

Universitäts-Buchdruckerei G. Neuenhahn.

1907.

Genehmigt von der philosophischen Fakultät der Universität
Jena auf Antrag des Herrn Professor Dr. P. Rabe.

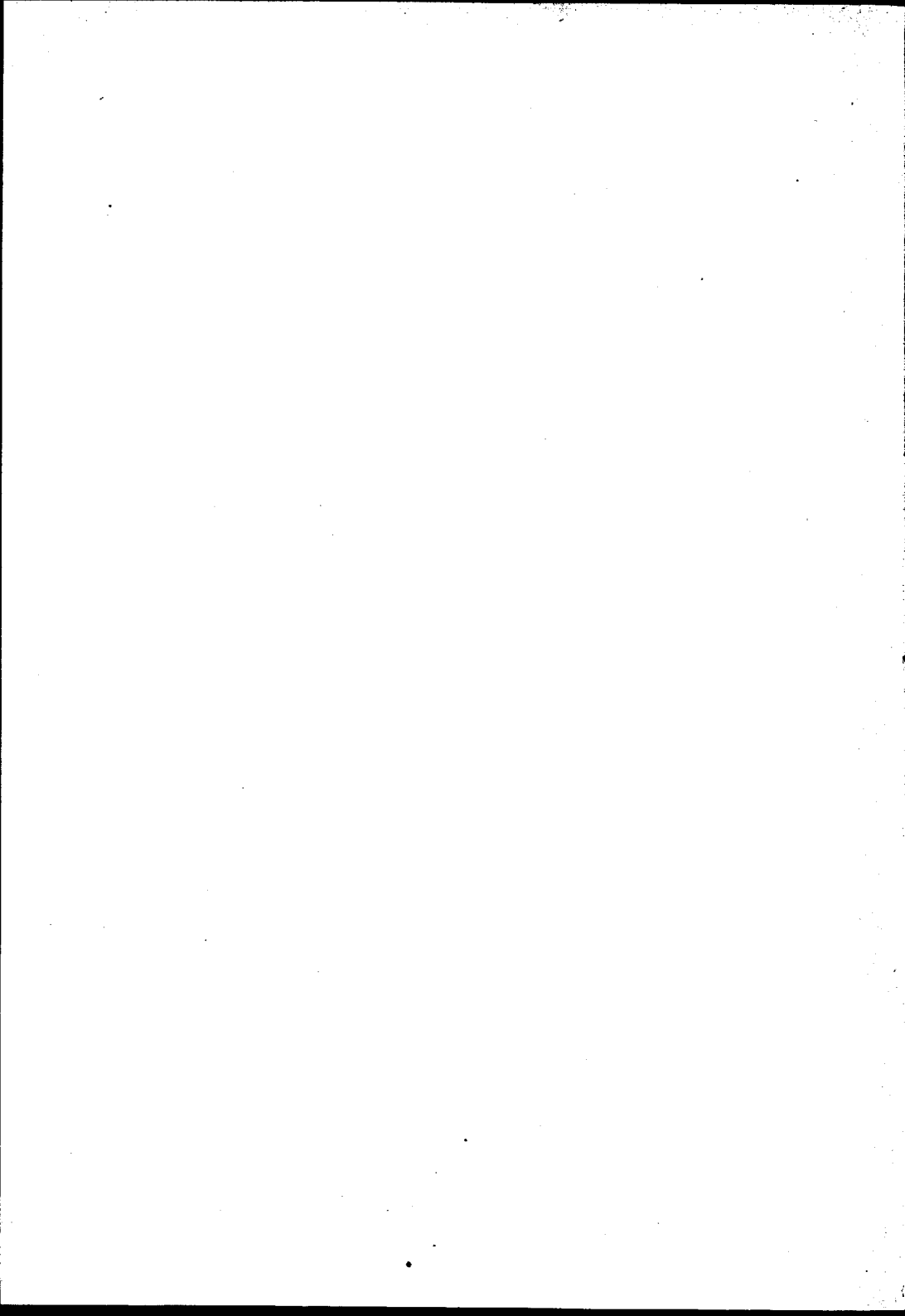
JENA, den 18. Januar 1908.

Geheimer Hofrat Professor Dr. **Winkelmann**,
d. Zt. Dekan.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet.



Das Cinchonin ist, wie die Chinaalkaloide überhaupt, durch eine grosse Neigung zu Umlagerungen ausgezeichnet. Finden sich doch in der Literatur nicht weniger als 17 mit ihm isomere Verbindungen beschrieben. Freilich haben in vielen Fällen die Beobachtungen einer genauen Nachprüfung nicht Stand halten können. Nach den mühsamen Untersuchungen von Skraup sind neun jener Verbindungen zu streichen; in ihnen ¹⁾ liegen entweder Gemische vor, oder sie ²⁾ leiten sich von dem um zwei Wasserstoffatome reicheren Hydrocinchonin ab, das sich in dem käuflichen Cinchonin als eine schwer abtrennbare Verunreinigung vorfindet. Ausserdem ist die Existenz von drei weiteren Isomeren keineswegs sicher erwiesen ³⁾.

Die übrig bleibenden fünf isomeren Verbindungen gehen in folgender Weise aus dem Cinchonin hervor:

1. Das Cinchonin lagert sich unter dem Einfluss amyalkoholischen Kalis⁴⁾ in das auch in der Chinarinde vorkommende Cinchonidin um.

2. Cinchonin erleidet beim Erhitzen seines Bisulfates⁵⁾ oder beim Kochen mit verdünnter Essigsäure⁶⁾ die sogenannte Toxin-spaltung: Es bildet sich aus der Alkoholbase ein Iminoketon, das Cinchotoxin.

3. Cinchonin liefert beim Erhitzen mit starken Säuren oder durch Abspaltung von Halogenwasserstoff aus den Halogen-

1) β - und γ -Cinchonin, Apocinchonin, Apoisocinchonin, Isoapocinchonin, Diapocinchonin und Homocinchonin.

2) Pseudocinchonin und Cinchonifin.

3) δ -Cinchonin, ϵ -Cinchonin und Tautocinchonin.

4) Königs, Berichte **29**, 2185 [1896].

5) Pasteur, Jahresberichte 1853, pag. 473.

6) v. Miller u. Rhode, Ber. **28**, 1064 [1895].

wasserstoffadditionsprodukten α -Isocinchonin, β -Isocinchonin und Allocinchonin¹⁾.

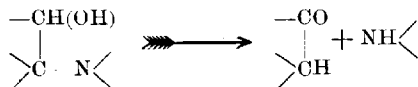
Bei Beginn der vorliegenden Arbeit war noch in keinem Falle der Vorgang der Umlagerung vollständig aufgeklärt worden. Es war damals erkannt:

1. Cinchonin und Cinchonidin sind stereoisomer. Es blieb unentschieden, welche und wieviele asymmetrische Kohlenstoffatome die verschiedene Konfiguration bedingen²⁾.

2. Die Toxinspaltung kann sich entweder entsprechend der Auffassung von v. Miller und Rhode³⁾ im Sinne des Schemas:



oder nach einem Vorschlage von Raabe⁴⁾ im Sinne des Schemas:



abspielen.

3. α -Isocinchonin, β -Isocinchonin und Allocinchonin lassen sich in Cinchonin zurückverwandeln. Aus dieser Zurückverwandlung schliesst Skraup, dass die vier Basen die gleiche Struktur, aber verschiedene räumliche Anordnung besitzen. Indessen macht Königs darauf aufmerksam, dass die Eigenschaften der vier Basen auf Strukturgleichheit von Cinchonin und Allocinchonin und auf Strukturverschiedenheit zwischen den beiden Paaren Cinchonin und Allocinchonin einerseits, α -Isocinchonin und β -Isocinchonin andererseits hindeuten⁵⁾.

1) Diese drei Basen erfahren ihrerseits wieder die Toxinspaltung unter Bildung von α -Isocinchotoxin, β -Isocinchotoxin und Allocinchotoxin: Skraup, W. M. 24, 669 [1903].

2) Königs, Ber. 29, 374 u. 2185 [1896]. Annalen der Chemie 347, 187 [1906].

3) Ber. 28, 1056 [1895].

4) Ber. 40, 2013 u. 3280 [1907].

5) Skraup, W. M. 24, 311 [1903]; 25, 894 [1904]; Königs, Annal. d. Chem. 347, 185 [1906].

Auf Veranlassung von Herrn Professor Rabe habe ich es unternommen, auf experimentellem Wege einen tieferen Einblick in den Mechanismus der Toxinspaltung zu gewinnen.

Die Untersuchungen über die Cinchotoxinspaltung beginnen im Jahre 1894. v. Miller und Rhode¹⁾ legten sich die Frage vor: „wie das in den Chinaalkaloiden unzweifelhaft tertiäre Stickstoffatom der sog. ‚zweiten Hälfte‘ in den sekundären Stickstoff des Cincholoipons und der Cincholoiponsäure übergeht“²⁾. Auf Grund ihrer Spekulationen kamen sie zu der Ansicht, dass bei der Oxydation des Cinchonins zu Cincholoiponsäure eine Aufspaltung zwischen dem Stickstoff und dem hydroxyltragenden Kohlenstoffatom unter Herausbildung einer Iminogruppe eintrete, und dass sich ein ähnlicher Vorgang bei der von Claus³⁾ entdeckten Verwandlung des Cinchoninjodmethyلاتes in „Methylcinchonin“ abspiele.

Ihre Vermutung bestätigte sich in überraschender Weise.

Das „Methylcinchonin“ gab nämlich ein Phenylhydrazon. Es enthält also an Stelle des Hydroxyls der Muttersubstanz eine Carbonylgruppe.

Ferner lagerte sich das Cinchonin beim Erhitzen seiner essigsäuren Lösung in ein Iminoketon, das Cinchotoxin, um. Dieses Cinchotoxin erwies sich als identisch mit dem Cinchonin, eine Base, die von Pasteur beim Erhitzen des „sauren“ Cinchoninsulfates $C_{19}H_{22}ON_2 \cdot H_2SO_4$ erhalten worden war.

Endlich lieferte Cinchotoxin beim Methylieren jene Methylbase, die von nun an den bezeichnenderen Namen Methylcinchotoxin trägt.

Das Wichtige dieser Befunde liegt im folgenden:

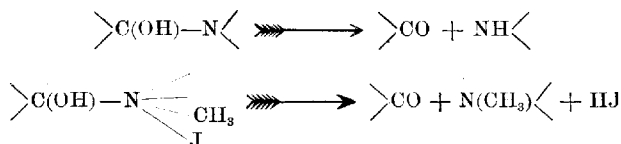
Es lassen sich drei Reaktionen, die Umlagerung des Cinchonins nach Pasteur und nach v. Miller und Rhode und die Herausnahme von Jodwasserstoff aus Cinchoninjodmethylat durch Claus unter einem Gesichtspunkt zusammenfassen:

1) Ber. 27, 1188 [1894].

2) Es sei darauf hingewiesen, dass zu jener Zeit das Cincholoipon noch für ein Abbauprodukt des Cinchonins gehalten wurde; spätere Untersuchungen lehrten aber, dass es sich von dem Hydrocinchonin herleitet.

3) Ber. 13, 2290 [1880].

Unter Lösung einer Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung und unter Umstellung eines Wasserstoffatoms geht die Alkoholbase in die Ketobase über. v. Miller und Rhode nehmen, wie oben erwähnt, an, dass im Cinchonin eine aldehydammoniak-ähnliche Atomverketzung vorliege. Ihrer Auffassung entsprechend wären die Vorgänge in folgender Weise anschaulich zu machen:



Auf eine andere Deutung wurde schon oben (S. 6) hingewiesen.

Ausserdem führten jene Beobachtungen zu der Erkenntnis, dass in der „anderen Hälfte“ der Chinaalkaloide ein bizyklisches System mit Brückenbildung vorliege. Auf diesen für die Erforschung der Chinaalkaloide überaus fruchtbaren Gedanken näher einzugehen, liegt nicht in dem Rahmen der vorliegenden Arbeit.

Obige Resultate sind auch von Bedeutung für die Aufklärung der Isomerie von Cinchonin und Cinchonidin. Schon Pasteur hatte gefunden, dass die Umlagerung beider Basen beim Erhitzen ihrer Sulfate zu ein und derselben öligen Verbindung führte. Aber erst v. Miller und Rhode¹⁾ haben durch Bestimmung der physikalischen Merkmale und der chemischen Eigenschaften ihre Identität einwandfrei festgestellt.

Der Nachweis der Identität von „Methylcinchonin“ und „Methylcinchonidin“ steht noch aus. Ihre in der Literatur angegebenen Schmelzpunkte (75—76° bzw. 74°) fallen allerdings fast zusammen. Aber diese Gleichheit allein genügt nicht, und zwar um so weniger, als bei den entsprechenden Aethyl- und Benzylbasen verschiedene Schmelzpunkte angegeben worden sind. Es soll nämlich schmelzen:

1) v. Miller u. Rhode, Ber. **28**, 1056 [1895]; **33**, 3220 [1900].
Man vergleiche auch Hesse Annal. **178**, 253 [1875].

Aethylcinchonin bei 49—50°¹⁾ | Benzyleinchonin bei 117°³⁾
 Aethylcinchonidin bei 91°²⁾ | Benzyleinchonidin bei 165°⁴⁾.

Zur Aufklärung dieser zum Teil widerspruchsvollen Verhältnisse habe ich die Darstellung der Alkylbasen aus sorgfältig gereinigtem Cinchonin und Cinchonidin wiederholt. Dabei wurde die Herausnahme von Halogenwasserstoff aus den Halogenalkylaten nicht nach der Methode von Claus durch Erhitzen mit Kali, sondern unter gemässigten Bedingungen nach der Methode von Rabe durch Kochen in essigsaurer Lösung bei Gegenwart von Natriumacetat vorgenommen.

Das „Methyleinchonin“ und das „Methyleinchonidin“ erwiesen sich bei dem Vergleich als vollkommen identisch, wie aus der folgenden tabellarischen Uebersicht ohne weiteres hervorgeht:

	Methyleinchonin	Methyleinchonidin
Schmelzpunkt	74—75°	74—75°
Krystallform	würfelig	würfelig
Spez. Drehungsverm.	$[\alpha]_D^{20} = +35,28$	$[\alpha]_D^{20} = +37,97$
Pikrat	Sintern von 95° Fp. 120°	Sintern von 95° Fp. 120°
Pikrolonat	152—153°	152—153°
Phenylhydrazon	150°	150°
Semikarbazon	Sintern von 204° Fp. 210°	Sintern von 204° Fp. 210°
Jodmethylat	197°	197°

Man wird also in Zukunft die Methylbasen als Methylcinchotoxin registrieren müssen.

1) Claus, Ber. **13**, 2287 [1880].

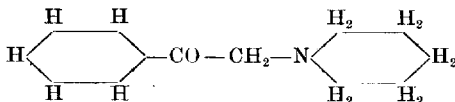
2) Pychlau, Dissert. Freiburg [1894], und Claus Ann. **269**, 252 [1892].

3) Ber. **13**, 2294 [1880].

4) Pychlau, Dissert. Freiburg.

Die Untersuchung der Aethyl- und Benzylbasen habe ich noch nicht zum Abschluss bringen können. Die Spaltungsprodukte wurden bisher als zähflüssige Oele erhalten. Ich hoffe, dass dieselben bei längerem Stehen oder vielleicht unter dem Einfluss der Winterkälte krystallisieren.

Inzwischen habe ich mich mit der Untersuchung des Piperidoacetophenons



beschäftigt.

Hierbei leitete mich folgende Ueberlegung:

Das Cinchonin geht nach Rabe bei der Oxydation mit Chromsäure in ein Keton, das Cinchoninon, über und stellt dementsprechend nicht einen tertiären Alkohol, wie man bisher annahm, sondern einen sekundären dar. Dieses Resultat macht es höchst wahrscheinlich, dass von den beiden (S. 6) oben erwähnten Annahmen über den Verlauf der Toxinspaltung die zweite, von Rabe vorgeschlagene, der Wirklichkeit entspricht. Darnach würde im Cinchonin der Atomkomplex I und im Cinchoninon der Atomkomplex II vorkommen:



Wie man sieht, würde eine Analogie im Bau des Cinchoninons und dem Piperidoacetophenon bestehen.

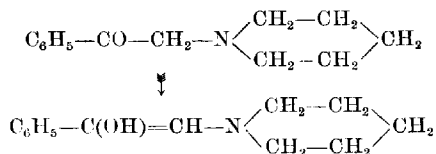
Das Piperidoacetophenon haben E. Schmidt und van Ark¹⁾ bei der Einwirkung von Chloracetophenon auf Piperidin gewonnen und durch Darstellung einiger Derivate näher charakterisiert. Die Base selber haben sie nur flüchtig beschrieben:

1) Archiv der Pharm. 238, 330 [1900].

Das Piperidoacetophenon „ein öliges, grünlich gefärbtes Liquidum zeigte keine Neigung zur Krystallisation“ und „wurde daher zur Identifizierung direkt mit Jodmethyl in Reaktion versetzt“.

Ich habe die Ketobase in analysenreinem Zustand gewonnen. Sie stellt ein farbloses Oel dar, das bei starkem Minderdruck unzersetzt siedet und beim Aufbewahren allmählich in ein gelbes bis rötlichgelbes Oel übergeht.

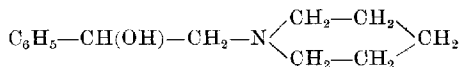
Von den chemischen Eigenschaften ist besonders hervorzuheben, dass es nicht nur die Funktionen einer Base, sondern auch in Folge von Keto-Enol-Tautomerie



die Funktionen einer Säure besitzt. Die Base selbst löst sich in wässrigen und besonders alkoholischen Alkalien unter Salzbildung, wie man an der Vertiefung des Farbtones erkennt.

Noch exakter lässt sich die Salzbildung bei dem Jodmethylate nachweisen. Das in Wasser schwer lösliche Jodmethylat bedurfte nämlich etwa zwei bis drei Äquivalente Normalnatronlauge zur Lösung und liess sich nach der Methode von Schotten-Baumann glatt benzoylieren.

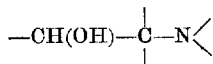
Das Piperidoacetophenon addiert, wie ich gefunden habe, leicht Wasserstoff unter Bildung einer Alkoholbase, die ich als β -Piperido- α -Phenyl- α -oxyaethan



bezeichne. Im Unterschiede zur Ketobase ist die Alkoholbase fest.

Nach obigen Ueberlegungen würde die Alkoholbase dem Cinchonin entsprechen. Man sollte darum erwarten, dass sie in ähnlicher Weise, wie das Cinchonin zu Cinchotoxin, aufgespalten würde. Nach meinen Versuchen aber erleidet das Piperidophenyl-oxyaethan weder beim Erhitzen des Sul-

fates, noch beim Erhitzen in essigsaurer Lösung, noch beim Erhitzen seines Jodmethyldates mit Natriumacetat in essigsaurer Lösung eine Spaltung. Sollte also das Cinchonin ebenfalls, wie diese synthetische Alkoholbase den Rest



enthalten, so würde die Toxinspaltung nicht allein durch die Gegenwart dieser Atomgruppierung verursacht werden.

Das experimentelle Material der vorliegenden Arbeit zerfällt in folgende Abschnitte:

- I. Ueber Toxinbasen aus Cinchonin und Cinchonidin.
 1. Ueber Methylcinchotoxin.
 2. Ueber Aethylcinchonin und Aethylcinchonidin.
 3. Ueber Benzylcinchonin und Benzylcinchonidin.
- II. Ueber Piperidoacetophenon und über Piperidophenyl-oxyathan.

Experimenteller Teil.

I. Kapitel.

Ueber Toxinbasen aus Cinchonin und Cinchonidin.

Das zu den im folgenden beschriebenen Versuchen benutzte Cinchonin wurde von Merk als Cinchoninum purissimum (frei von Hydrocinchonin) bezogen und keiner weiteren Reinigung unterworfen.

Dagegen habe ich auf die Reinigung des Cinchonidins besondere Mühe verwandt. Das im Handel käufliche Cinchonidin purum enthält unter anderem auch Chinin, wie man an der Fluoreszenz der schwefelsauren Lösung ohne weiteres er-

kennen kann. Das Reinigungsverfahren rührt von Hesse¹⁾ her. Nach dieser Vorschrift erhielt ich aus 1 ko Rohbase 500 g reines Cinchonidin. Das Präparat schmilzt bei 201 bis 203°, gibt keine Fluoreszenzreaktion mehr und zeigte das spezifische Drehungsvermögen in Chloroform $[\alpha]_D^{20} = -79,4^{\circ}$ im Mittel. Hesse²⁾ hat $[\alpha]_D = -70,0^{\circ}$ gefunden.

Eine Auflösung in Chloroform: $c = 1,0955$ bzw. $2,0075$ bzw. $2,0435$ drehte bei Zimmertemperatur im 2-Dezimeterrohr bei Verwendung von Na-Licht $1,74$ bzw. $3,27$ bzw. $3,19^{\circ}$ nach links. Mithin $[\alpha]_D^{20} = -79,42$ bzw. $-81,44$ bzw. $-78,05^{\circ}$.

Cinchoninjodmethylat.

Die Darstellung des Cinchoninjodmethylates geschah nach den Angaben von Rabe und Ritter in folgender Weise.

200 g Cinchonin wurden in 2800 ccm Aethylalkohol suspendiert und auf dem kochenden Wasserbade nach tropfenweisem Zusatz einer Lösung von 110 g Jodmethyl in 200 g Alkohol 4 Stunden lang erhitzt. Dabei ging alles Cinchonin in Lösung und der Alkohol färbte sich tiefrot. Nach dem Erkalten schieden sich 270 g Jodmethylat vom Zersetzungspunkt $269-270^{\circ}$ aus.

0,3405 g Subst. gaben 0,1825 g AgJ.

Berechnet für $C_{20}H_{25}ON_2J$	Gefunden
J = 29,10%	28,96%

Cinchonidinjodmethylat.

Die Darstellung des Cinchonidinjodmethylates geschah in derselben Weise. Das erhaltene Produkt wurde aus Wasser umkrystallisiert. Es schmolz bei 262° .

0,3435 g Subst. gaben 0,1840 g AgJ.

Berechnet für $C_{20}H_{25}ON_2J$	Gefunden
J = 29,10%	28,94%

1) Annalen 205, 196 [1880].

2) l. c. pag. 199.



Methyl-Cinchotoxin.

Die Aufspaltung des Cinchoninjodmethylates und des Cinchonidinjodmethylates habe ich unter Benutzung der von Rabe gegebenen Vorschrift durchgeführt. Die dabei gewonnenen Toxinbasen haben sich, wie schon oben in der Einleitung ausgeführt wurde, als identisch erwiesen.

Um die Beweisführung deutlich hervortreten zu lassen, habe ich jedesmal die zwei Parallelversuche genau beschrieben.

Versuch I. 21,8 g Cinchoninjodmethylat wurden mit 240 ccm Wasser, 26 g Eisessig und 26 g Natronlauge (1 : 3) 72 Stunden lang am Rückflusskühler im Oelbad bei 120° gekocht. Nach dem Erkalten der Lösung wurde mit festem Aetzkali alkalisch gemacht und das ausgeschiedene rote Oel mit Aether gesammelt. Nach dem Trocknen und Einengen krystallisierte das Methyl-Cinchotoxin aus¹⁾. Das aus einem Gemisch gleicher Raumteile von absolut. Aether und Ligroin (Siedep. 40—60°) umkrystallisierte Methyl-Cinchonin stellte würfelförmige Krystalle vom Fp. 74—75° dar und besitzt das spezifische Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{20} = + 35,28^\circ$. Eine Auflösung der Base in Chloroform $c = 2,2250$ drehte im 2 cm-Rohr bei Zimmertemperatur und Natrium-Licht 1,57° nach rechts.

Die Toxinbase wird von Natronlauge nicht in merklicher Menge aufgenommen. Auch bleibt die Natronlauge farblos.

Versuch II. 21,8 g Cinchonidinjodmethylat liefert, in ganz analoger Weise wie Cinchoninjodmethylat behandelt, das Methyl-Cinchonidin. Die aus einem Gemisch von Aether und Ligroin umkrystallisierte Verbindung schmilzt bei 74—75°, stellt würfelförmige Krystalle dar mit dem spez. Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{20} = + 37,97$.

Eine Auflösung der Base in Chloroform $c = 2,1425$ gab im 2 cm-Rohr bei Zimmertemperatur und Natrium-Licht eine Ablenkung von 1,67° nach rechts.

Das Verhalten gegenüber Natronlauge ist dasselbe, wie beim Methyl-Cinchonin.

1) Das so gewonnene Präparat ist stark hygroskopisch, verliert aber seine Hygroskopicität beim Umschmelzen unter Wasser. Worauf diese Veränderung beruht, habe ich noch nicht feststellen können.

Pikrat des Methyl-Cinchotoxin.

Versuch I. Das Pikrat des Methyl-Cinchonins wurde in alkoholischer Lösung durch Vereinigung von 1 Mol. Base und 1 Mol. Pikrinsäure bereitet. Beim Abkühlen der heissen Lösung schied sich ein Oel aus, das sich beim Reiben in schöne gelbe Krystalle verwandelte. Die Substanz sinterte von 95° und schmolz bei 120°.

0,1000 g Subst. gaben bei 22° und 754 mm 11 ccm N.

Berechnet für $C_{29}H_{27}O_9N_5$	Gefunden
N = 13,03 %	12,73 %

Versuch II. Auch das Pikrat des Methyl-Cinchonidins schied sich beim Abkühlen seiner alkoholischen Lösung als ein beim späteren Anreiben krystallisierendes Oel ab. Die gelben Krystalle sinterten ebenfalls von 95° und schmolzen bei 120°.

0,1652 g Subst. gaben bei 24° und 748 mm 19 ccm N.

Berechnet für $C_{26}H_{27}O_9N_5$	Gefunden
N = 13,03 %	13,01 %

Pikrolonat des Methyl-Cinchotoxin.

Das Pikrolonat erhält man bei der Darstellung zunächst als ein nur schwierig krystallisierendes Oel. Aber die einmal erstarrte Substanz lässt sich sehr leicht aus heissem Alkohol umkrystallisieren.

Versuch I. Alkoholische Auflösungen von Methyl-Cinchonin und Pikrolonsäure (1 Mol. : 1 Mol.) wurden heiss zusammengegeben. Das beim Abkühlen sich ausscheidende klebrige Salz konnte nur durch anhaltendes Anreiben mit absolutem Aether in festen Zustand übergeführt werden. Der Schmelzpunkt der so gewonnenen Substanz liegt bei 143—145°. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol, wobei man gelbe in Drusen angeordnete Nadelchen erhält, erhöht sich der Schmelzpunkt auf 152—153°.

0,1370 g Subst. gaben bei 15° und 44 mm 17,6 ccm N.

Berechnet für $C_{30}H_{32}O_6N_6$	Gefunden
N = 14,69 %	14,90 %

Versuch II. Die Erscheinungen bei der Darstellung des Methyl-Cinchonidinpicrolonates waren die nämlichen. Das Rohprodukt erstarrte ebenfalls erst nach längerem Anreiben zu einer amorphen Masse von Fp. 143°, während die aus Alkohol umkrystallisierte Substanz bei 152—153° schmolz.

0,1613 g Subst. gaben bei 15° und 741 mm 20,2 ccm N.

Berechnet für $C_{30}H_{32}O_6N_6$	Gefunden
N = 14,69%	14,47%

Phenylhydrazon des Methyl-Cinchotoxin.

Das Phenylhydrazon des Methyl-Cinchotoxin ist von v. Miller und Rhode¹⁾ vom Cinchonin ausgehend erhalten worden, und zwar durch Einwirken von Phenylhydrazin auf Methyl-Cinchonin in essigsaurer Lösung.

Versuch I. Nach meinen Beobachtungen scheint die Umsetzung der Toxine mit Phenylhydrazin in alkoholischer Lösung nicht glatt zu erfolgen. Es lieferten nämlich 0,5 g Methyl-Cinchonin und 0,2 g Phenylhydrazin in 10 ccm Alkohol gelöst nach dreistündigem Erhitzen am Rückflusskühler eine Lösung, die selbst beim Einengen keine feste Substanz abschied. Das hinterbleibende Oel zeigte keine Neigung zum Krystallisieren. Dagegen führte die Verwendung von Essigsäure als Lösungsmittel zum Ziel.

Eine Auflösung von 0,5 g Methyl-Cinchonin und 0,2 g Phenylhydrazin in 5 ccm 20% Essigsäure wurde eine Stunde auf dem Wasserbade erhitzt, wobei die Flüssigkeit sich bald tiefrot färbte. Nach dem Erkalten wurde Natronlauge bis zur schwach alkalischen Reaktion hinzugefügt und der entstandene Niederschlag durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol gereinigt. Die so erhaltenen gelben derben Krystalle zeigten die von v. Miller und Rhode angegebenen Eigenschaften. Sie lösten sich in Säuren mit intensiv gelbroter Farbe und schmolzen bei 150° unter vorherigem Sintern.

0,1876 g Subst. gaben bei 23° und 753 mm 22,5 ccm N.

Berechnet für $C_{26}H_{30}N_4$	Gefunden
N = 14,07%	13,80%

1) Berichte 27, 1187 [1894].

Versuch II. 1,25 g Methyl-Cinchonidin gaben in der gleichen Weise in verdünnter Essigsäure mit Phenylhydrazin behandelt ein Phenylhydrazon, das bei 150° unter starkem Sintern schmolz.

0,0967 g Subst. gaben bei 16° und 739,5 mm 12 ccm N.

Berechnet für $C_{28}H_{30}N_4$	Gefunden
N = 14,07 %	14,26 %

Semikarbazon des Methyl-Cinchotoxin.

Versuch I. 0,5 g Methyl-Cinchonin und 0,2 g Semikarbazidchlorhydrat blieben in alkoholischer Lösung nach Zugabe von trockenem Natriumacetat bei Zimmertemperatur stehen. Nach mehreren Tagen entfernte ich das Lösungsmittel durch Abdunsten über Schwefelsäure im Vakuum, nahm den öligen Rückstand mit Wasser auf und fällte durch Zusatz von Sodalösung das Semikarbazon aus. Die so erhaltene klebrige Masse löste ich in wenig Alkohol und erhielt beim Verdünnen mit Wasser weisse Flocken, die von 204° sinterten und bei 210° sich zersetzten.

0,0795 g Subst. gaben bei 15° und 741 mm 13,2 ccm N.

Berechnet für $C_{21}H_{27}ON_5$	Gefunden
N = 19,15 %	19,19 %

Versuch II. Mit denselben Mengen führte ich die Darstellung des Semikarbazons aus Methyl-Cinchonidin durch. Die Erscheinungen waren dieselben. Das gebildete Semikarbazon schied sich aus der Lösung in verdünntem Alkohol allmählich in weissen Flocken ab; sie sinterten von 204° und schmolzen bei 210°.

0,1023 g Subst. gaben bei 12° und 747 mm 16,5 ccm N.

Berechnet für $C_{21}H_{27}ON_5$	Gefunden
N = 19,15 %	18,99 %

Methyl-Cinchotoxinjodmethylat.

Versuch I. Eine Auflösung von 0,5 g Methyl-Cinchonin und 0,3 g Jodmethyl in 2 ccm Methylalkohol blieb bei Zimmertemperatur stehen. Am nächsten Tag hatten sich 0,7 g des Jodmethylates in Form schwach rötlichgelber Nadeln vom Schmp. 197° abgeschieden.

0,2905 g Subst. gaben 0,1502 g AgJ.

Berechnet für $C_{21}H_{27}ON_3J$

J = 28,20%

Gefunden

27,93%

Versuch II. 1,0 g Methyl-Cinchonidin, 0,47 g Jodmethyl und 4 ccm Methylalkohol blieben 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Es hatten sich 1,4 g des Methyl-Cinchonidinjodmethylat vom Schmelzpunkt 197° ausgeschieden. Die aus Wasser umkrystallisierte Substanz wurde nach dem Trocknen bei 100° analysiert.

0,3104 g Subst. gaben 0,1603 g AgJ.

Berechnet für $C_{21}H_{27}ON_2J$

J = 28,20%

Gefunden

27,90%

Die auf beiden Wegen dargestellten Jodmethylate erwiesen sich in ihren Eigenschaften als identisch. Es mag besonders erwähnt werden, dass eine Mischprobe ebenfalls scharf bei 197° schmolz.

Besonders auffallend ist das Verhalten des Methyl-Cinchotoxinjodmethylates gegen Aetzalkalien. Es besitzt nämlich ausgesprochen saure Eigenschaften.

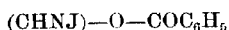
Ueberschüssiges Methyl-Cinchotoxinjodmethylat wurde in Wasser suspendiert. Nach Zugabe von $\frac{n}{1}$ NaOH trat vollständige Lösung ein, wobei sich die Lösung gelbrot färbte. Durch Einleiten von Kohlensäure wurde zunächst die Lösung entfärbt und bald trübte sie sich unter Abscheidung des unveränderten Methyl-Cinchotoxinjodmethylates vom Schmelzpunkt 197° .

Benzoylverbindung des Methyl-Cinchotoxinjodmethylates.

Das Methyl-Cinchotoxinjodmethylat lässt sich entsprechend seiner Alkali-Löslichkeit leicht und glatt nach der Methode von Schotten und Baumann benzoylieren. Die entstehende Benzoylverbindung muss sich, wie oben in der Einleitung näher auseinandergesetzt worden ist, von der Enolform des Methyl-Cinchotoxinjodmethylates ableiten.

1,5 g Methyl-Cinchotoxinjodmethylat (1 Mol.) in 10 ccm Wasser und 13,3 ccm $\frac{n}{1}$ Natronlauge (3 Mol.) wurden mit 1,8 g frisch destilliertem Benzoylchlorid (2 Mol.) geschüttelt. Die Reaktion trat sofort unter geringer Erwärmung und Bildung

eines zähflüssigen Oeles ein. Nach Zugabe von Aether wurde bis zum Verschwinden des Geruches nach Benzoylchlorid geschüttelt. Zur Isolierung des öligen Reaktionsproduktes wurde die wässerige und ätherische Lösung abgossen, und die zurückbleibende harzige Masse in Chloroform aufgenommen. Die über Natriumsulfat getrocknete Lösung hinterliess nach dem Abtreiben des Chloroform einen öligen Rückstand, der beim sorgfältigen Reiben mit Aether allmählich in ein weisses Pulver übergang. Die bei 90° bis zur Gewichtskonstanz getrocknete Substanz ergab auf die Formel



stimmende Werte:

0,2920 g Subst. gaben 0,1220 g AgJ.

Berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_2\text{J}$	Gefunden
J = 22,92 %	22,58 %

Die Benzoylverbindung des Methyl-Cinchotoxinjodmethylates zeigt keine Neigung zum Krystallisieren. Das amorphe Präparat löst sich leicht in Chloroform und in Alkohol. Aus solchen Auflösungen scheidet sich auf Zusatz von Aether eine harzige, beim längeren Reiben mit Aether wieder amorph erstarrende Substanz aus. Das Jodmethylat schmilzt ganz unscharf bei 60—100° je nachdem die letzten Reste des Lösungsmittels entfernt worden sind. Beim Erhitzen mit verdünntem Alkohol erleidet es Spaltung unter Bildung von Benzoessäureäthylester, der an seinem charakteristischen Geruche leicht zu erkennen war.

Cinchoninjodaethylat.

Das Cinchoninjodaethylat haben Claus und Kemperdick¹⁾ zuerst dargestellt.

Ich erhielt es in ähnlicher Weise, wie das entsprechende Jodmethylat. Die aus Wasser umkrystallisierte Substanz schmolz bei 262°, während Claus und Kemperdick 260° gefunden haben.

0,4750 g Subst. ergaben 0,2470 AgJ.

Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON}_2\text{J}$	Gefunden
J = 28,22 %	28,09 %

1) Berichte 13, 2286 [1880].

Aethyl-Cinchonin.

21,8 g Cinchoninjodaethylat wurden nach der Methode von Rabe mit 240,0 g Wasser, 26 g Eisessig und 26 g Natronlauge (1:3) 72 Stunden lang erhitzt. Das Reaktionsprodukt, dessen Isolierung in der oben beim Methyl-Cinchonin beschriebenen Weise geschah, stellte ein rötlich braunes Oel dar. Es war trotz 6 Monate langen Stehens keine Krystallbildung zu bemerken; auch das Animpfen mit Krystallen vom Methyl-Cinchotoxin leitete den Krystallisationsprozess nicht ein.

Cinchonidinjodaethylat.

Die Bereitung des Cinchonidinjodaethylates führte ich ebenfalls ganz analog der Darstellung des entsprechenden Jodmethylates durch. Ich gewann eine gelbliche Substanz, die nach dem Umkrystallisieren aus Wasser bei 260° schmolz. Sie enthielt kein Krystallwasser.

0,4995 g Subst. gaben 0,2620 g AgJ.

Berechnet für $C_{21}H_{27}ON_2J$

J = 28,22 %

Gefunden

28,34 %

Aethyl-Cinchonidin.

Auch das Cinchonidinjodaethylat geht beim Erhitzen in essigsaurer Lösung bei Gegenwart von Natriumacetat in eine Toxinbase über. Das so gewonnene Aethyl-Cinchonidin habe ich bisher nur in Form eines rötlichbraunen Oeles erhalten können. Vielleicht gelingt es, die beiden aethylierten Toxinbasen bei Winterkälte zum Erstarren zu bringen.

Cinchoninchlorbenzylat.

Eine Auflösung von 10,0 g Cinchonin in kochendem Alkohol versetzte ich mit 4,5 g (statt 4,22 g) Benzylchlorid. Nach kurzem Kochen, wobei die Lösung eine schwachrote Färbung annahm, fügte ich vorsichtig soviel Aether hinzu, dass die Lösung eben noch klar blieb. Aus der sich selbst überlassenen Lösung schied sich das Chlorbenzylat ab. Die farblosen, nadel-

förmigen Krystalle schmolzen bei 256°, während Claus und Treupel 1) 248° angeben.

0,3329 g Subst. gaben 0,1116 g AgCl.

Berechnet für $C_{26}H_{27}O_2N_2Cl$	Gefunden
Cl = 8,44 %	8,29 %

Das aus Wasser umkrystallisierte Chlorbenzylat schmilzt bei 264°, es enthält $1\frac{1}{2}$ Mol. Krystallwasser.

0,5595 g Subst. verlieren 0,0312 g H_2O .

Berechnet für $C_{26}H_{27}O_2N_2Cl + 1\frac{1}{2} aq.$	Gefunden
$H_2O = 6,03 \%$	5,58 %

Die bei 100° getrocknete Substanz schmolz bei 271°.

Benzyl-Cinchonin.

Das Benzyl-Cinchonin haben Claus und Treupel durch Kochen des Cinchoninchlorbenzylates mit Kalilauge als eine bei 117° schmelzende Substanz erhalten. Ich habe durch Erhitzen des Alkylates in essigsaurer Lösung bei Gegenwart von Natriumacetat bisher nur ein Oel gewonnen, das selbst nach 6 Monaten keine Krystalle abschied.

10,5 g Cinchoninchlorbenzylat wurden mit 13,0 g Eisessig, 13,0 g Natronlauge (1:3) und 130 ccm Wasser lieferten nach der wiederholt beschriebenen Methode ein gelbbraun gefärbtes Oel.

Cinchonidin-chlorbenzylat.

Die Darstellung dieses Chlorbenzylates war ganz analog derjenigen des entsprechenden Cinchoninabkömmlings. Es ist von Claus 2) als eine farblose Verbindung beschrieben worden, die aus Wasser mit 1 Mol. Krystallwasser krystallisiert und nach dem Trocknen bei 198° schmilzt. Pychlau 3), ein Schüler von Claus, hat einen Krystallwassergehalt von 2 Mol. H_2O gefunden. Diese Angaben habe ich nicht in allen Punkten bestätigen können. Die aus Wasser ausgeschiedene Substanz gab nach meinen Bestimmungen die für $1\frac{1}{2}$ Mol. Krystallwasser

1) Berichte **13**, 2294.

2) Annalen **269**, 250 [1892].

3) Dissertation, Freiburg [1894].

berechnete Menge Wasser ab. Nach dem Trocknen schmolz das Präparat bei 197^o, während vor dem Trocknen der Schmelzpunkt bei 176—186^o lag. Weit höher schmilzt die aus Alkohol umkrystallisierte Verbindung, nämlich bei 232^o.

0,3265 g Subst. verlieren 0,0125 g Wasser.

Berechnet für $C_{26}H_{27}O_2N_2Cl + 1\frac{1}{2} \text{ aq.}$	Gefunden
$H_2O = 6,03\%$	5,97%

0,2274 g der aus H_2O umkrystallisierten und bei 100^o getrockneten Substanz gaben 0,0750 g $AgCl$.

Berechnet für $C_{26}H_{27}O_2N_2Cl$	Gefunden
$Cl = 8,44\%$	8,15%

0,3866 g der Substanz vom Fp. 232^o gaben 0,1320 g $AgCl$.

Berechnet für $C_{26}H_{27}O_2N_2Cl$	Gefunden
$Cl = 8,44\%$	8,44%

Benzyl-Cinchonidin.

Auch über diese Verbindung haben Claus¹⁾ und sein Schüler Pychlau²⁾ gearbeitet. Sie bereiteten es aus dem Chlorbenzylat durch Erhitzen mit Kalilauge. Nach Claus ist das Reaktionsprodukt ein Oel. Nach Pychlau lassen sich schöne Krystalle daraus gewinnen, vom Schmelzpunkt 165^o. Demnach würden sich nach den bisherigen Beobachtungen von den Chlorbenzylaten des Cinchonins und des Cinchonidins isomere Toxinbasen, nämlich das Benzyl-Cinchonin vom Fp. 117^o und das Benzyl-Cinchonidin vom Fp. 165^o, ableiten.

Ich habe 7,5 g meines Cinchonidinbenzylchlorids in der oben angegebenen Weise in essigsaurer Lösung gespalten. Das resultierende Toxin stellte ein nicht erstarrendes Oel dar. Ob es nach längerem Stehen krystallisieren wird, muss abgewartet werden.

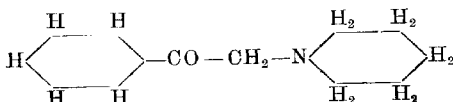
1) Annalen 269, 252 [1892].

2) Dissertation, Freiburg [1894].

II. Kapitel.

Ueber Piperidoacetophenon und über
β-Piperido-α-phenyloxyaethan.

Piperidoacetophenon.



Das Piperidoacetophenon ist von E. Schmidt und von van Ark ¹⁾ durch Umsetzung gleicher Moleküle von Bromacetophenon und Piperidin als ein öliges „grünlich“ gefärbtes Liquidum erhalten worden. Als Nebenprodukt entstand die entsprechende quartäre Verbindung, das sog. Piperidodiacetophenonbromid.

Ich habe die Darstellungsmethode verbessert und die Beschreibung der Base durch Bestimmung ihrer physikalischen Merkmale und chemischen Eigenschaften ergänzt.

Man lässt eine Auflösung von 39,8 g Bromacetophenon (1 Mol.) in 250 ccm absol. Aether langsam und unter Umschütteln in eine Lösung von 34 g Piperidin (2 Mol.) in 250 ccm Aether eintropfen. Es tritt sofort unter gelinder Erwärmung die Umsetzung ein. Am anderen Morgen wird vom abgeschiedenen bromwasserstoffsäuren Piperidin abfiltriert, und die aetherische Lösung mit verdünnter Salzsäure ausgezogen, um etwa noch nicht in Reaktion getretenes Bromacetophenon zu entfernen. Aus der salzsauren Lösung wird die Base durch Natronlauge wieder in Freiheit gesetzt und mit Hilfe von Aether isoliert. Die über Kaliumkarbonat getrocknete Base wird schliesslich durch fraktionierte Destillation unter stark vermindertem Druck gereinigt. Ausbeute circa 35 g analysenreiner Substanz. Das Piperidoacetophenon geht bei 183° (F. g. i. D.) und 17 mm Druck als ein fast farbloses Oel über, das sich allmählich gelb bis gelbrot färbte. Es besitzt einen ausgesprochen

1) Archiv der Pharm. 238, 330 [1900].

basischen Geruch und löst sich schwer in Wasser. Mit Wasserdämpfen ist die Base flüchtig. Die wässrige Lösung reagiert stark alkalisch.

Auf Zusatz von Natronlauge tritt eine deutlich erkennbare Vertiefung des gelblichen Farbtones ein, was auf eine teilweise stattfindende Salzbildung hindeutet. Noch stärker ist der Umschlag der Farbe auf Zusatz einer Natriumaethylatlösung zur alkoholischen Lösung der Ketobase.

0,1423 g Subst. gaben 0,3985 g CO₂ und 0,1095 g H₂O.

0,3037 g Subst. gaben 18,6 ccm Stickstoff bei 19° und 739 mm Druck.

Berechnet für C ₁₅ H ₁₇ ON	Gefunden
C = 76,85 %	76,38 %
H = 8,37 %	8,61 %
N = 6,90 %	6,96 %

Zur näheren Charakterisierung der Base habe ich die Ueberführung in das Jodmethylat, in das Chloraurat und endlich in das Chloroplatinat wiederholt und ausserdem das Hydrochlorid, Pikrat und Pikrolonat neu dargestellt.

Das Hydrochlorid erhielt ich mit benzolischer Salzsäure als ein weisses Pulver vom Schmelzpunkt 223°.

Es löst sich spielend in Wasser.

0,3165 g Subst. gaben 0,1818 AgCl.

Berechnet für C ₁₅ H ₁₅ ONCl	Gefunden
Cl = 13,99 %	14,20 %

Das Chloroplatinat ist in Wasser schwer löslich. Es scheidet sich bei der Vereinigung heisser Lösungen der salzsauren Base und der Platinchloridwasserstoffsäure in Form gelber Blättchen vom Zersetzungspunkt 222° ab. Van Ark erhielt es als ein amorphes Pulver vom Fp. 204—205°.

0,1920 g Subst. gaben 0,0455 g Pt.

Berechnet für (C ₁₅ H ₁₇ ONH) ₂ PtCl ₆	Gefunden
Pt = 23,84 %	23,70 %

Das Chloraurat habe ich in ganz der gleichen Weise, wie das entsprechende Chloroplatinat bereitet. Mein Präparat zeigte die von van Ark angegebenen Merkmale.

0,1270 g Subst. gaben 0,0458 g Au.

Berechnet für $C_{13}H_{18}ONaCl_4$	Gefunden
Au = 36,14 %	36,06 %

Das Pikrat krystallisiert aus seiner alkoholischen Lösung leicht aus. Das in Alkohol und Wasser schwer lösliche, gelb gefärbte Salz schmilzt bei 152—154° und zersetzt sich bei 162°.

0,1840 g Subst. gaben bei 15° und 745,5 mm 20,8 ccm N.

Berechnet für $C_{19}H_{20}O_8N_4$	Gefunden
N = 12,96 %	13,16 %

Das Pikrolonat kommt aus seiner alkoholischen Lösung als ein dunkelgelb gefärbtes Krystallpulver vom Fp. 182—183° heraus.

0,1709 g Subst. gaben bei 16° und 745 mm 22 ccm N.

Berechnet für $C_{23}H_{25}O_6N_5$	Gefunden
N = 15,00 %	14,91 %

Piperidoacetophenonjodmethylat.

Das Piperidoacetophenon addiert leicht und glatt ein Molekül Jodmethyl.

Es wurden 30,0 g der Ketobase und 9,2 g Jodmethyl in 40 ccm Methylalkohol sich selbst überlassen. Die am andern Tage ausgeschiedenen Krystalle wurden aus Alkohol umgelöst. Sie schmelzen in Uebereinstimmung mit dem Befunde von Schmidt und van Ark bei 185° und enthalten kein Krystallalkohol.

0,3515 g Subst. gaben 0,2406 g AgJ.

Berechnet für $C_{14}H_{20}ONJ$	Gefunden
J = 36,81 %	36,98 %

Besonders interessant ist das Verhalten des Jodmethylates gegenüber Natronlauge. Ich konnte nämlich auf das exakteste nachweisen, dass das Jodmethylat jener Ketobase ausgeprägt saure Eigenschaften besitzt, also unter Umstellung eines Wasserstoff-Atomes in der Enolform zu reagieren vermag ($C_6H_5-C(OH)=CH-NC_5H_{10}$).

0,3555 g Jodmethylat wurden in 2 ccm kochendem Wasser gelöst. Beim Abkühlen schied sich ein grosser Teil des Jod-

methylates wieder aus. Durch Zusatz von 1 Aequivalent $\frac{n}{1}$ Natronlauge d. i. 1 ccm verschwand ein Teil des ausgeschiedenen Jodmethylates wieder. Eine vollständige Lösung wurde durch Zugabe weiterer 2 ccm $\frac{n}{1}$ Natronlauge erzielt. Die Lösung ist farblos. Es absorbiert also in diesem Falle die Salzlösung nicht im sichtbaren Teile des Spektrums. Durch Einleiten von Kohlensäure fiel circa $\frac{2}{3}$ des Jodmethylates wieder aus. Durch Abfiltrieren und Nachwaschen mit insgesamt 4,8 ccm Wasser wurden 0,2085 g Jodmethylat vom Schmelzpunkt 185° zurückgewonnen.

Bei einem Blindversuche löste ich 0,3545 g Jodmethylat in 5 ccm heissem Wasser, kühlte die Lösung ab und filtrierte nach einiger Zeit das wieder ausgeschiedene Jodmethylat unter Nachwaschen mit insgesamt 4,8 ccm Wasser ab. Die Ausbeute an wieder ausgefallenem Jodmethylat vom Schmp. 185° betrug 0,2230 g.

Benzoylverbindung des Piperylacetophenonjodmethylat.

Die Existenz dieses Benzoyl-Derivates lässt deutlich erkennen, dass die Ketobase im Sinne der tautomeren Nebenform, d. h. als eine ungesättigte Hydraminbase zu reagieren vermag.

1,7 g Jodmethylat gelöst in 5 ccm Wasser und 15 ccm $\frac{n}{1}$ Natronlauge schüttelte ich mit 1,4 g frisch destillierten Benzoylchlorids solange, bis der Geruch nach dem Säurechlorid verschwunden war. Bei der Umsetzung hatte sich die Benzoylverbindung als pulvrige Masse abgeschieden. Das Rohprodukt schmolz nach dem Auswaschen mit Wasser und Trocknen über Schwefelsäure sehr unscharf von 70—92°. Zu seiner Reinigung löst man es zweckmässig in wenig Alkohol von 40° und gibt vorsichtig Aether hinzu. Beim Anreiben kommt die Benzoylverbindung rasch heraus. Sie ist farblos und schmilzt scharf bei 146° unter Zersetzung.

0,3128 g Subst. gaben 0,1625 g AgJ.

Berechnet für $C_{21}H_{24}O_2NJ$

J = 28,28 %

Gefunden

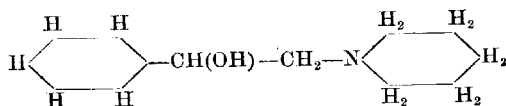
28,07 %

Die Benzoylverbindung des Piperidoacetophenonjodmethylates erweist sich im Unterschiede zu den entsprechenden Derivaten des Cinchoninonjodmethylates und des Methyl-Cinchotoxinjodmethylates erheblich beständiger gegen Wasser und gegen verdünnten Alkohol. Es konnte z. B. mit verdünntem Alkohol oder mit Wasser längere Zeit gekocht werden, ohne dass Verseifung eintrat. Das zurückgewonnene Jodmethylat besass nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol noch den ursprünglichen Schmelzpunkt von 146° und gab bei der Analyse den gleichen Gehalt an Jod.

0,2150 g zurückgewonnener Substanz gaben 0,1097 g AgJ.

Berechnet für $C_{21}H_{24}O_2NJ$	Geunden
J = 27,20 %	27,57 %

β-Piperido-α-phenyloxyathan.



Die Reduktion des Piperidoacetophenons lässt sich mit Hilfe von Natrium und Alkohol leicht bewerkstelligen.

In eine Auflösung von 17,9 g Piperidoacetophenon in 400 ccm kochenden absoluten Alkohols trug ich rasch 31 g metallisches Natrium ein. Sobald die Wasserstoffentwicklung beendet war, fügte ich zur Reaktionsflüssigkeit Wasser hinzu, blies den Alkohol mit Wasserdampf ab und sammelte die ölig abgeschiedene Base durch Ausschütteln mit Aether. Die über Kaliumkarbonat getrocknete aetherische Lösung hinterliess 14,7 g eines Oeles, das allmählich zu einer wachsähnlichen Masse erstarrte. Sie ging beim Umlösen aus Ligroin (Sdp. bis 40°) in den krystallisierten Zustand über. Ausbeute circa 8—9 g. In der Mutterlauge befindet sich eine ölige Substanz, mit deren näheren Untersuchung ich zur Zeit beschäftigt bin.

Die Alkoholbase schmilzt bei 67—68° und siedet bei 20 mm Druck bei 188° (F. g. i. D.). Sie ist schwer löslich in Wasser und in Ligroin. Leicht löst sie sich in Alkohol und

in Aether. Mit Wasserdämpfen ist sie, wenn auch nur schwer, flüchtig. Sie besitzt einen charakteristischen, an die Kampferbasen erinnernden Geruch.

0,2110 g Subst. gaben 0,5910 CO₂ und 0,1755 g H₂O.

Berechnet für C ₁₃ H ₁₉ ON	Gefunden
C = 76,10%	76,39%
H = 9,27%	9,32%

0,3142 g Subst. gaben bei 11° und 761 mm 18,6 ccm N.

Berechnet für C ₁₃ H ₁₉ ON	Gefunden
N = 6,83%	7,12%

Neutrales Sulfat der Alkoholbase.

Dampft man eine Lösung des neutralen Sulfates auf dem Wasserbade ein, so hinterbleibt ein gelbliches Oel, das beim Abkühlen und Reiben zu einem zähen Krystallbrei erstarrt. Durch Abpressen auf Thon gewinnt man weisse Krystallnadeln vom Schmelzpunkt 140°.

Pikrat der Alkoholbase.

Das Pikrat stellte ich durch Vereinigung aequimolekularer Mengen von Base und Pikrinsäure, beide in kochendem Alkohol gelöst, her. Es bildet gelbe prismatische Nadeln vom Schmelzpunkt 135°.

Sie sind in Alkohol verhältnismässig schwer löslich.

0,1978 g Subst. gaben bei 16° und 746 mm 22,6 ccm N.

Berechnet für C ₁₅ H ₂₂ O ₈ N ₄	Gefunden
N = 12,92%	13,23%

Pikrolonat der Alkoholbase.

Das in gleicher Weise bereitete Pikrolonat kommt aus seiner alkoholischen Lösung in Form orangegefärbter wohl ausgebildeter Krystallnadeln vom Schmelzpunkt 163° heraus.

0,1237 g Subst. gaben bei 16° und 746 mm 16,2 ccm N.

Berechnet für C ₂₃ H ₂₇ O ₈ N ₅	Gefunden
N = 14,92%	15,18%

Chloroplatinat der Alkoholbase.

Das Chloroplatinat scheidet sich aus seiner salzsauren Lösung als braungelbe Krystallschuppen vom Schmelzpunkt 194—195° ab.

0,1840 g Subst. gaben 0,0433 g Pt.	
Berechnet für $(C_{18}H_{19}ONH)_2PtCl_6$	Gefunden
Pt = 23,84 %	23,53 %

Chloraurat der Alkoholbase.

Das Chloraurat ist wenig charakteristisch. Man erhält es aus der salzsauren Lösung als ein schwer lösliches gelbes Pulver, das bei 115° schmilzt und sich bei 183° zersetzt.

0,0930 g Subst. gaben 0,0335 g Au.	
Berechnet für $C_{18}H_{20}ONAuCl_4$	Gefunden
Au = 36,14 %	36,02 %

Piperidophenyl-oxyäthan-jodmethylat.

Zu seiner Darstellung liess ich 10,0 g Alkoholbase vom Schmelzpunkt 67—68° mit 10,0 g Jodmethyl und 30,0 g Methylalkohol bei Zimmertemperatur stehen. Da am anderen Tage sich das gebildete Jodmethylat nicht ausgeschieden hatte, brachte ich es durch vorsichtigen Zusatz von Aether als ein beim Kratzen erstarrendes Oel zur Abscheidung. Die aus Alkohol umkrystallisierte Substanz wurde analysiert.

0,3115 g Subst. gaben 0,2102 g AgJ.	
Berechnet für $C_{14}H_{22}ONJ$	Gefunden
J = 36,60 %	36,46 %

Das Jodmethylat bildet fast farblose Krystallnadeln, die sich an der Luft gelb färben. Es schmilzt unscharf bei 140—143° unter voraufgehendem Sintern.

Verhalten des neutralen Sulfates beim Erhitzen.

Wie in der Einleitung auseinandergesetzt worden ist, habe ich vergeblich versucht die Alkoholbase unter den Bedingungen zu spalten, bei denen die Chinabasen in die Chinatoxine übergehen. Die Einzelheiten meiner Versuche sind im folgenden beschrieben.

2,0 g Alkoholbase und 10 ccm $\frac{n}{1}$ Schwefelsäure wurden auf dem Wasserbade eingeengt. Der so gewonnene Krystallbrei wurde in einem kleinen Kölbchen mit Ableitungsrohr vier Stunden im Paraffinbade auf 130—140° erhitzt. Nach dem Erkalten liess sich in dem Schmelzfluss weder Acetophenon noch Piperidin erkennen. Die Menge an zurückgewonnener Alkoholbase betrug 1,7 g.

Verhalten der Alkoholbase beim Erhitzen mit verd. Essigsäure.

1,0 g Base erhitzte ich mit 1,2 g Eisessig und 20 ccm Wasser im Oelbade zum schwachen Sieden. Nach zweistündigem Kochen machte ich die Reaktionsflüssigkeit stark alkalisch und isolierte die basischen Anteile mit Hilfe von Aether. Es resultierte 0,95 g unveränderte Alkoholbase. Ein Geruch nach Piperidin konnte nicht wahrgenommen werden.

Verhalten des Piperidophenyl-oxyäthanjodmethylates beim Erhitzen in essigsaurer Lösung.

Eine Lösung enthaltend 4,6 g Jodmethylat, 9,2 g Eisessig, 9,2 g Natronlauge (1 : 3) und 85 ccm Wasser wurden im Oelbade zum Sieden erhitzt. Nach Verlauf von 72 Stunden gab die erkaltete Reaktionsflüssigkeit nach dem Uebersättigen mit Aetzkali je 0,1 g neutrale und basische Anteile an Aether ab. Dieselben waren weder Acetophenon noch Methylpiperidin; ihre Bildung hätte eintreten müssen, wenn das Jodmethylat eine dem Uebergange von Cinchoninjodmethylat in Methyl-Cinchotoxin entsprechende Veränderung erlitten hätte. Die grösste Menge des angewandten Jodmethylates, nämlich 4,2 g konnte ich mit Hilfe von Chloroform zurückgewinnen.

Vorstehende Arbeit ist im chemischen Laboratorium der Universität Jena auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. P. Rabe ausgeführt worden.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Rabe auch an dieser Stelle meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Herrn Professor Dr. L. Knorr fühle ich mich für das mir stets bewiesene Wohlwollen tief verpflichtet.

Lebenslauf.

Der Verfasser dieser Arbeit, Fritz Braasch, wurde am 21. August 1878 als Sohn des Superintendenten D. Braasch zu Jena geboren. Die Schulbildung erhielt er am Gymnasium zu Jena, das er Ostern 1896 mit dem Einjährigfreiwilligen-Zeugnis verliess, um sich dem Apothekerberuf zu widmen. Ostern 1899 bestand er das Apothekergehilfenexamen zu Altenburg. Nach Absolvierung der vorgeschriebenen drei Gehilfenjahre kehrte er Ostern 1902 nach Jena zurück, um Pharmazie und Chemie zu studieren. Nach dem ersten Semester begab er sich auf das Realgymnasium zu Weimar, das er Ostern 1904 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Darauf nahm er seine Studien in Jena wieder auf, bestand Anfang Dezember 1905 das Apothekerstaatsexamen und im März 1906 das Verbandsexamen.

13488

