

Schwefelsaures Salz,  $C_{27}H_{17}N \cdot (H_2SO_4)_2$ .

Vermischt man das Phenyl- $\beta$ -naphtracridin in warmer Eisessiglösung mit etwas concentrirter Schwefelsäure, so entstehen beim Erkalten lange, zu Büscheln vereinigte, gelbe Krystallnadeln, welche mit etwas Eisessig, dann Alkohol abgewaschen oder auch ohne Weiteres durch wiederholtes Abpressen gereinigt wurden. Sie stellen ein übersaures Sulfat vor, doch wurden stets 2—3 pCt. Schwefelsäure zu wenig gefunden.

Versuche über Oxydationsverhältnisse und Nitroderivate des Phenyl- $\beta$ -naphtracridins sind noch nicht zum Abschluss gelangt und verzichte ich auf deren Fortsetzung, da das Studium des Naphtracridins von Claus in Aussicht genommen worden ist, hoffe dagegen, dass mir die Untersuchung des  $\beta$ -Dinaphtylamins in anderen Richtungen überlassen bleiben wird.

Universität Zürich, Laboratorium des Hrn. Prof. V. Merz.

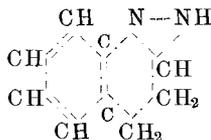
## 471. Ludwig Knorr: Ueber die Constitution der Chinizinderivate.

(III. Mittheilung.)

[Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 15. August.)

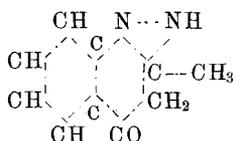
Chinizinderivate nenne ich eine neue Klasse von Verbindungen, welche sich von dem Chinizin, einer hypothetischen Base von der Formel



ableiten. Vor Kurzem<sup>1)</sup> habe ich den ersten Repräsentanten dieser

<sup>1)</sup> Diese Berichte XVII, 546. Durch einen Druckfehler heisst der Titel dieser Abhandlung: »Einwirkung von Acetessigester auf Hydrazinchinizinderivate«. Er muss heissen: »Einwirkung von Acetessigester auf Hydrazine. — Chinizinderivate.«

Körperklasse, das Methyloxychinizin beschrieben und die Formel



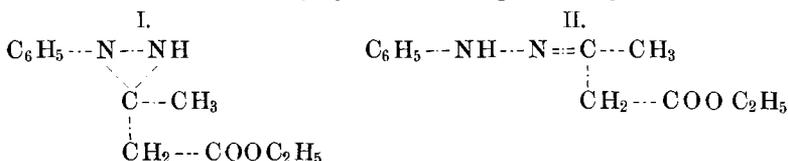
als wahrscheinlichsten Ausdruck für seine Constitution gegeben. Ein eingehendes Studium der Eigenschaften des Methyloxychinizins und seiner zahlreichen Derivate hat diese Formel vollkommen bestätigt.

Das Methyloxychinizin entsteht durch Condensation gleicher Moleküle Phenylhydrazin und Acetessigester unter Austritt von Wasser und Alkohol nach der Gleichung:



Diese Condensation verläuft in zwei Phasen:

Erst bildet sich schon in der Kälte unter Wasseraustritt der Phenylhydrazinacetessigester; dieser liefert beim Erhitzen auf 100° unter Austritt von Alkohol das Methyloxychinizin. Von den beiden für den Phenylhydrazinacetessigester möglichen Formeln



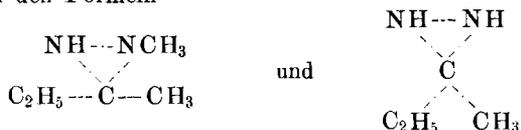
erwies sich die erste als die richtige, da von den beiden Wasserstoffatomen, welche an den zweiten Stickstoff des Hydrazins gebunden sind, eines sich im Methyloxychinizin noch vorfindet.

Dies Wasserstoffatom des Methyloxychinizins kann leicht durch Alkylreste, z. B. Methyl, ersetzt werden.

Wird das tertiäre Dimethyloxychinizin mit starker Salzsäure über 200° erhitzt, so wird es völlig zerstört.

Dabei entsteht Anilin und Methylamin (letzteres allerdings in sehr geringer Menge), Methylanilin dagegen konnte nicht nachgewiesen werden.

Bei der Zinkstaubdestillation liefern Dimethyloxychinizin und Methyloxychinizin gleiche Mengen Anilins neben Benzol und leicht flüchtigen Basen, welche höchst wahrscheinlich die Condensationsprodukte von Methylhydrazin und Hydrazin mit Methyläthylketon von den Formeln



darstellen.

Methylanilin wurde auch hier aus dem Dimethyloxychinizin nicht erhalten.

Schliesslich liefern die sekundären Hydrazine bei der Condensation mit Acetessigäther nicht die entsprechenden alkylierten Chinizinabkömmlinge, sondern Körper einer andern Klasse, die ich demnächst beschreiben werde.

Durch diese Thatsachen erscheint Formel II für den Phenylhydrazinacetessigester ausgeschlossen.

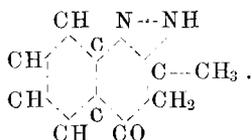
Der Phenylhydrazinacetessigester erleidet, wie erwähnt, beim Erhitzen auf 100° weitere Condensation unter Alkoholaustritt.

Ohne Zweifel tritt dabei die Aethoxygruppe mit einem Wasserstoffatom des Benzolkerns und nicht der benachbarten Methylengruppe als Alkohol aus, da letztere sich im Methyloxychinizin noch intakt vorfindet.

Dies wird durch folgende Thatsache bewiesen.

Durch Einwirkung von salpetriger Säure auf Methyloxychinizin entsteht dasselbe Isonitrosomethyloxychinizin, das auch direkt durch Condensation von Isonitrosoacetessigester mit Phenylhydrazin gewonnen werden kann.

Für das Methyloxychinizin ergibt sich demnach unzweifelhaft die Formel:



Im vollen Einklang mit dieser Formel stehen alle Eigenschaften und Reaktionen des Körpers.

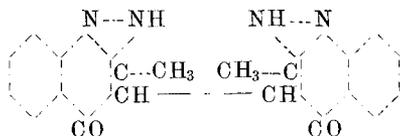
Das Methyloxychinizin ist zugleich Säure und Base. Wird die Imidogruppe durch Alkoholreste substituirt, so verschwinden die sauren Eigenschaften.

Die so gewonnenen Basen haben stark antipyretische Wirkung.

Die Methylengruppe des Acetessigesters hat ihre Fähigkeit, Wasserstoff durch Metall zu ersetzen, verloren, ist aber noch reaktionsfähig gegen salpetrige Säure und condensirt mit Aldehyden und Ketonen.

Auch die Neigung des Acetessigesters zur Kohlenstoffcondensation am Kohlenstoff der Methylengruppe zeigt das Methyloxychinizin noch in hohem Grade.

Wird es mit überschüssigem Phenylhydrazin auf 170°, oder besser zum Sieden erhitzt, so treten 2 Moleküle unter Verlust von 2 Wasserstoffatomen zum Di-Methyloxychinizin von der Formel:

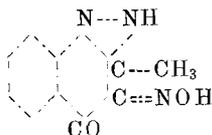


zusammen.

Die Richtigkeit dieser Formel wurde dadurch bewiesen, dass es gelang, denselben Körper bei der Condensation des Diacetbernsteinsäureesters mit Phenylhydrazin zu gewinnen.

Das Di-Methyloxychinizin theilt die Eigenschaften des einfachen Methyloxychinizins, unterscheidet sich jedoch charakteristisch durch sein Verhalten gegen salpetrige Säure.

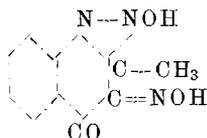
Methyloxychinizin liefert dabei in erster Linie Isonitrosomethyloxychinizin,



Di-Methyloxychinizin geht sofort unter Verlust zweier Wasserstoffatome in einen blauen Farbstoff über, der sich durch Reduktion wieder in Di-Methyloxychinizin überführen lässt. Bei dieser Reaktion treten die beiden Stickstoffe der Imidogruppe in Azobindung, denn die am Stickstoff alkylierten Dichinazine zeigen die Farbstoffbildung nicht.

In gleicher Weise liefern auch die einfachen Chinizinderivate, deren Methylengruppe durch Alkoholreste substituiert ist, unter dem Einfluss der salpetrigen Säure solche Azokörper, deren Entstehung sehr an die leichte Tetrazonbildung der sekundären Hydrazine erinnert.

Eine Ausnahme macht das Isonitrosomethyloxychinizin, welches unter dem Einfluss der salpetrigen Säure ein Sauerstoffatom aufnimmt und dabei ein Produkt liefert, dem wahrscheinlich die Formel



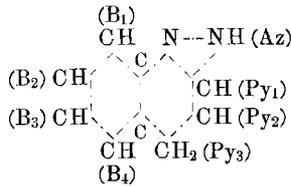
zukommt.

Dieser Körper, sowie das Isonitrosomethyloxychinizin und das Methyloxychinizin gehen leicht unter dem Einfluss der Salpetersäure in das vorher erwähnte Dichinizinblau über.

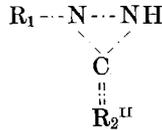
Im Folgenden werde ich kurz eine Reihe von Chinizinderivaten beschreiben, indem ich mir vorbehalte, die eingehende Beschreibung an anderm Orte zu bringen.

Was die Nomenklatur der Chinizinderivate angeht, so werde ich möglichst dem Vorschlage Baeyer's<sup>1)</sup> folgen.

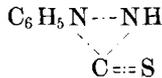
Die Substitution des Chinizins kann sowohl im Benzol- oder Pyridinring, als auch in der Imidogruppe erfolgen. Ich werde die Derivate demnach mit den entsprechenden Symbolen B, Py und Az bezeichnen, entsprechend folgendem Schema:



Das Vorhandensein der eigenthümlichen Atomgruppierung



der Carbizingruppe, welche zuerst im Phenylsulfo carbizin,



von E. Fischer und Besthorn<sup>2)</sup> nachgewiesen wurde, werde ich stets durch die Endung izin ausdrücken.

Demnach nenne ich z. B. das erste Condensationsprodukt von Phenylhydrazin mit Acetessigester, die bisher Phenylhydrazinacetessigester genannte Verbindung in der Folge Phenylizinacetessigester.<sup>3)</sup>

1) Diese Berichte XVII, 960.

2) Ann. Chem. Pharm. 212, 332.

3) Ganz consequent wäre die Bezeichnung Phenylizin- $\beta$ -buttersäureester, indess ist der Name Phenylizinacetessigester wohl vorzuziehen, da er sofort ein Bild von der Entstehung dieses Körpers giebt.

## Methylierung des Methyloxychinizins (Antipyrin).

Die Methylierung des Methyloxychinizins habe ich früher schon kurz beschrieben.<sup>1)</sup>

Die bei der Methylierung gebildete Base wird aus Toluol oder Aether in schönen, glänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 113° erhalten.

Sie hat die Zusammensetzung  $C_{11}H_{12}N_2O$ .

	Gefunden				Berechnet
	I.	II.	III.	IV.	
C	70.03	70.37	69.90	—	70.21 pCt.
H	6.69	6.72	6.63	—	6.38 »
N	—	—	—	15.09	14.89 »

und ist ohne Zweifel das Az-Methyl-Py-1Methyl-3Oxychinizin. Sie ist isomer mit den früher beschriebenen, aus den Tolyhydrazinen gewonnenen Dimethyloxychinizinen<sup>1)</sup> und mit dem aus Methylacetessigester erhaltenen Chinizinderivat. Diese Körper stellen das B-1Methyl-Py-1Methyl-3Oxychinizin, das B-3Methyl-Py-1Methyl-3Oxychinizin und das Py-1.2Dimethyl-3Oxychinizin dar und unterscheiden sich durch ihren sauren Charakter von ihrem hier beschriebenen Isomeren.

Das Az-Methyl-Py-1Methyl-3Oxychinizin zeichnet sich vor allen andern Chinizinderivaten durch die leichte Löslichkeit in Wasser aus.

Dies ist um so auffallender, als das Methyloxychinizin in Wasser fast unlöslich ist.

Es stimmt dies überein mit der Beobachtung, welche bei der Harnsäure und dem Caffëin gemacht wurde, dass deren Löslichkeit durch Einführung von Methylgruppen bedeutend zunimmt.

Physiologische Wirkung des Dimethyloxychinizins  
(Antipyrin).

Diese für den praktischen Gebrauch wichtige Eigenschaft der leichten Löslichkeit, der billige Preis und die Auffassung des Körpers als Derivat eines reducirten Chinolins veranlassten mich, denselben auf seine antipyretische Wirkung untersuchen zu lassen.

Auf meine Veranlassung unternahm Hr. Prof. Filehne hier diese Untersuchung und constatirte durch eine Reihe von Versuchen eine kräftige antipyretische Wirkung<sup>2)</sup> des Körpers. Ich sage demselben an dieser Stelle meinen besten Dank für die Bereitwilligkeit, mit welcher er die Ausführung dieser Versuche unternommen hat.

<sup>1)</sup> Diese Berichte XVII, 549.

<sup>2)</sup> Zeitschr. für klinische Medicin, Bd. VII, H. 6.

Die technische Darstellung dieses Körpers habe ich den »Farbwerken vorm. Meister, Lucius & Brüning« in Höchst übertragen, welche denselben seit einiger Zeit unter dem Namen »Antipyrim« in den Handel bringen, nachdem durch eine grosse Anzahl an verschiedenen Kliniken Deutschlands vorgenommener Versuche<sup>1)</sup> die Brauchbarkeit des Mittels bestätigt worden war.

Besondere Vorzüge des Antipyrim vor andern antifebrilen Mitteln sind neben seiner leichten Löslichkeit, welche auch die subcutane Injection erlaubt, das Ausbleiben übler Nebenwirkungen, selbst bei Dosen bis zu 10 g.

Gegen Malaria wirkt Antipyrim nicht.

Besonderes Interesse verdient die physiologische Untersuchung der im Folgenden beschriebenen, aus dem Di-Methyloxychinizin gewonnenen Antipyrim, da dieselben 2 im Pyridinkern verkettete Chinolinmoleküle enthalten, wie sie nach den neueren theoretischen Anschauungen ähnlich im Chinin vorausgesetzt werden. Die Untersuchung dieser Körper hat auf meine Bitte Hr. Prof. Leube in Gemeinschaft mit Hrn. Prof. Rosenthal hier unternommen.

#### Reaktionen des Antipyrim.

In wässriger Lösung zeigt Antipyrim zwei schöne Reaktionen. Durch Eisenchlorid wird es, wie die meisten Chinizinderivate tiefroth gefärbt, durch salpetrige Säure entsteht in verdünnter Lösung eine blaugrüne Färbung, in concentrirter Lösung die Ausscheidung grüner Krystalle.

Diese Reaction beruht auf der Bildung einer Isonitrosoverbindung. Die Eisenchloridreaction ist wahrnehmbar bis zu einer Verdünnung von 1:100000; die Reaction mit salpetriger Säure bis zu einer Verdünnung von 1:10000. Antipyrim zeigt alle Reactionen des Methyloxychinizins, welche die Methylengruppe verändern; es condensirt mit Aldehyden und liefert mit salpetriger Säure eine Isonitrosoverbindung. Concentrirte Salpetersäure verwandelt das Antipyrim in ein schön krystallisirendes Nitroantipyrim.

#### Isonitrosoantipyrim.

Zu einer sauren Antipyrimlösung wurde die berechnete Menge Nitritlösung gegeben. Sofort nahm die Lösung eine tief smaragdgrüne

---

<sup>1)</sup> Guttman, Berl. klin. Wochenschrift 1884, No. 20. May, Deutsche med. Wochenschrift 1884, No. 24. Rank, Deutsche med. Wochenschrift 1884, No. 24. Falkenheim, Berl. klin. Wochenschrift 1884, No. 24. May, Berl. klin. Wochenschrift 1884, No. 24. Alexander, Breslauer ärztliche Zeitschrift No. 11 und No. 14. Guttman, Deutsche med. Wochenschrift No. 31.

Farbe an und nach kurzer Zeit schied sich das Isonitrosoantipyryrin in grünen Krystallen ab. Dieselben wurden mit Wasser gewaschen und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

Sie haben die Zusammensetzung:  $C_{11}H_{11}N_3O_2$ .

	Gefunden	Berechnet
N	19.40	19.35 pCt.

Das Isonitrosoantipyryrin ist unlöslich in Wasser und verdünnten Säuren, löslich in Alkali und Essigsäure, ziemlich löslich in Alkohol, schwerlöslich in Chloroform und Aether.

Auf etwa 200° erhitzt, verpufft es. Ueberschüssige salpetrige Säure ist ohne Einwirkung.

Wird das Isonitrosoantipyryrin in essigsaurer Lösung mit Zinkstaub reducirt, so wird die grüne Lösung erst dunkelroth, dann farblos, und enthält jetzt eine Base, welche nach Uebersättigen mit Alkali durch Aether als Oel entzogen wird, das auch in einer Kältemischung nicht erstarrt.

Dasselbe ist sehr empfindlich gegen Oxydation, seine Lösung färbt sich an der Luft roth und wird durch Eisenchlorid oder salpetrige Säure sofort tiefroth gefärbt.

Wegen ihrer schlechten Eigenschaften wurden die Produkte bis bis jetzt nicht analysirt.

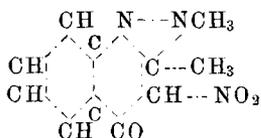
Eine genauere Untersuchung muss zeigen, ob hier vielleicht ein Amidoantipyryrin und Oxyantipyryrin vorliegt. Die gleichen Produkte entstehen bei der Reduktion des Nitroantipyryrins.

### Nitroantipyryrin.

Antipyryrin löst sich in concentrirter, ausgekochter Salpetersäure ohne Veränderung auf. Bei gelindem Erwärmen tritt lebhaftere Reaktion ein und die Flüssigkeit nimmt eine blutrothe Farbe an.

Bei Wasserzusatz erstarrt die Reaktionsmasse zu einem Brei feiner, weisser Nadeln, welche mit Wasser gewaschen sofort rein erhalten werden.

Derselbe Körper wird in gleicher Weise aus dem Isonitrosoantipyryrin gewonnen. Er hat die Zusammensetzung  $C_{11}H_{11}N_3O_3$ , ist also das Nitroantipyryrin von der Formel:



	Gefunden	Berechnet
C	56.74	56.65 pCt.
H	5.02	4.72 »
N	18.11	18.03 »

Das Nitroantipyrin schmilzt bei 270—80°, ist unlöslich in Wasser und Alkali, schwer löslich in starker Salz- und Salpetersäure und wird daraus durch Wasser unverändert abgeschieden.

### Benzylidendiantipyrin.

Antipyrin löst sich in Bittermandelöl ohne Veränderung auf. Wird die Lösung mit concentrirter Salzsäure übergossen, so erstarrt die Masse in kurzer Zeit durch Bildung eines Condensationsproductes. Der feste Körper ist das salzsaure Salz einer Base.

Aus verdünnter Salzsäure krystallisirt er in langen, seidenweichen, verfilzten Nadeln. Wird die heisse, schwach saure Lösung in verdünnte Natronlauge gegossen, so scheidet sich die Base als rasch erstarrendes Oel ab.

Aus verdünntem Alkohol oder aus Aether krystallisirt dieselbe in schönen, diamantglänzenden Krystallen.

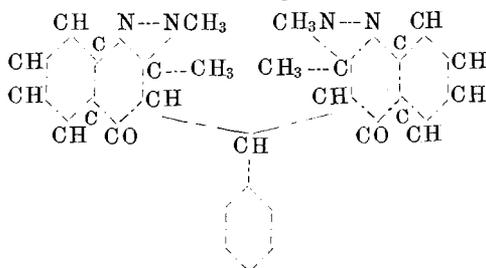
Dieselben zeigen den Schmelzpunkt 201° und haben die Zusammensetzung:  $C_{29}H_{28}N_4O_2$ .

	Gefunden	Berechnet
C	74.97	75.00 pCt.
H	6.29	6.03 »
N	12.05	12.07 »

Die Substanz ist also entstanden durch Condensation von 2 Molekülen Antipyrin mit einem Molekül Benzaldehyd unter Austritt von einem Molekül Wasser.

Ich nenne sie Benzylidendiantipyrin.

Sie besitzt wahrscheinlich die folgende Constitution:



Dass die Condensation in der Methylengruppe und nicht in dem Py-1 Methyl stattgefunden hat, dafür spricht das indifferente Verhalten des Körpers gegen salpetrige Säure.

### Spaltung des Antipyrin durch Salzsäure.

Antipyrin wird durch 30procentige Salzsäure bei 180° noch wenig angegriffen. Bei Temperaturen über 200° wird es unter Bildung schwarzer Schmierer vollständig zerstört. Wird die filtrirte Lösung

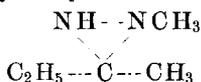
mit Alkali übersättigt und erwärmt, so macht sich der charakteristische Geruch des Methylamins bemerkbar. Zugleich scheidet sich ein Oel ab, das alle charakteristischen Reaktionen des Anilins zeigt. Die Basen wurden mit Wasserdampf übergetrieben. In dem Destillat, das durch Filtration von dem grössten Theil des Anilins befreit wurde, konnte mit Hilfe der Platinsalze Methylamin neben Ammoniak nachgewiesen werden.

#### Zinkstaubdestillation des Antipyrens.

Bei der Destillation eines Gemenges von Antipyrin mit der zwanzigfachen Menge Zinkstaub wurde ein rothes Oel erhalten, das der fraktionirten Destillation unterworfen wurde. Ein Theil ging bei  $80-90^{\circ}$ , ein anderer bei  $180-185^{\circ}$  über. Die Hauptmenge siedet über  $300^{\circ}$  unter starker Zersetzung. Die Destillation musste daher unterbrochen werden.

Die erste Fraktion enthält Benzol neben einer bei  $86-87^{\circ}$  siedenden Base von eigenthümlichem Geruch, welche gegen 25 pCt. Stickstoff enthält, also höchst wahrscheinlich das

Methylizin-methyläthylketon von der Formel



darstellt. Die Schwierigkeit, die Base durch fraktionirte Destillation vollständig vom Benzol zu trennen, verhinderte bisher ihre Reindarstellung. Eine ähnliche, zwischen  $70$  und  $80^{\circ}$  siedende Base wurde bei der Zinkstaubdestillation des Methyloxychinizins erhalten. Ich behalte mir vor über beide Körper demnächst zu berichten.

Die zweite Fraktion besteht aus reinem Anilin, das bei der zweiten Destillation vollständig bei  $183^{\circ}$  überging.

Der dritte hochsiedende Antheil wurde in Benzol gelöst und ins Pikrat verwandelt. Dies krystallisirt aus viel Wasser in schönen gelben Warzen. Es wurde bis jetzt nicht näher untersucht.

#### Einwirkung der salpetrigen Säure auf Methyloxychinizin.

Eine saure Lösung des Methyloxychinizins wurde mit der berechneten Menge Nitritlösung versetzt.

Sofort schied sich ein braunes Oel ab, das nach kurzer Zeit, besonders leicht beim Uebergiessen mit Aether zu verfilzten gelben Nadelchen erstarrte.

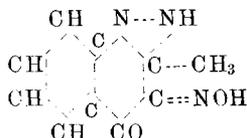
Aus Essigsäure umkrystallisirt, wurde es in schönen orangegelben Nadeln vom Schmelzpunkt  $137^{\circ}$  und der Zusammensetzung  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$  erhalten.

	Gefunden	Berechnet
N	20.59	20.61 pCt.

Derselbe Körper vom Schmelzpunkt 157<sup>0</sup> wurde direkt durch Condensation von Isonitrosoacetessigester mit Phenylhydrazin am besten in Toluollösung bei Wasserbadtemperatur gewonnen.

	Gefunden	Berechnet
N	20.68	20.61 pCt.

Der Körper ist demnach das Isonitrosomethyloxychinizin von der Formel



Das Isonitrosomethyloxychinizin ist schwer löslich in Wasser und Säuren, leicht löslich in heissem Eisessig und Alkohol, ziemlich leicht löslich in Aether. Es ist eine starke Säure und löst sich in Alkali mit gelbrother Farbe.

Durch überschüssiges Alkali wird ein gelbes krystallisirtes Natriumsalz gefällt. Schon bei Wasserbadtemperatur sublimirt der Körper etwas, über den Schmelzpunkt erhitzt, zersetzt er sich. Bei der Oxydation des Isonitrosomethyloxychinizins durch Salpetersäure oder überschüssige salpetrige Säure wurde ein farbloser Körper vom Schmelzpunkt 130<sup>0</sup> erhalten.

Derselbe wird am besten direkt aus dem Methyloxychinizin dargestellt:

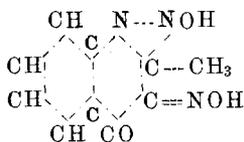
#### Isonitrosomethyldioxychinizin.

Die alkalische Lösung des Methyloxychinizins wurde mit überschüssigem salpetrigsaurem Natron versetzt und darauf unter Umschütteln in verdünnte Schwefelsäure gegossen. Es scheidet sich das Reaktionsprodukt als schwarzes Oel ab, das durch Aether von der Mutterlauge getrennt wurde.

Nach dem Verdunsten des Aethers bleibt ein farbloser Körper in Krystallen zurück, der durch Waschen mit wenig Aether und mehrmaliges Umkrystalliren aus Alkohol in glänzenden Prismen vom Schmelzpunkt 135<sup>0</sup> gewonnen wurde. Er besitzt nach den Resultaten der Analyse die Zusammensetzung C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

	Gefunden			Berechnet
	I.	II.	III.	
C	55.12	54.76	—	54.75 pCt.
H	4.19	4.16	—	4.11 »
N	—	—	19.20	19.18 »

Demnach ist der Körper wohl als Az-Oxy-Py-1methyl 2 Isonitroso-3oxy-Chinizin von der Formel



aufzufasser

Er ist unlöslich in Säuren, Alkali löst ihn mit gelber Farbe. Durch Salpetersäure wird er ebenso, wie das Isonitrosomethyloxychinizin leicht in einen blauen Körper umgewandelt, der mit dem im Folgenden beschriebenen Dichinizinblau identisch zu sein scheint.

Einwirkung der Salpetersäure auf Methyloxychinizin.

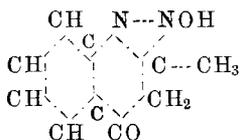
Methyloxychinizin löst sich in ausgekochter starker Salpetersäure ohne Veränderung.

Wird die Lösung nur ganz gelinde erwärmt, so tritt plötzlich lebhaftere Reaktion ein, indem sich ein Oel ausscheidet, das durch weitere Oxydation zerstört wird.

Unterbricht man die Reaktion in dem Moment, in welchem das Oel sich bildet, durch Zusatz von viel Wasser und extrahirt das Oxydationsprodukt mit Aether, so erhält man eine farblose ätherische Lösung, welche indess unter dem oxydirenden Einfluss der gelösten Salpetersäure sich sehr bald blau färbt und einen Körper von den Eigenschaften des Dichinizinblau abscheidet.

Das ölige Oxydationsprodukt konnte wegen seiner leichten Oxydirbarkeit nicht gefasst werden, indessen gelingt es leicht, durch Einwirkung der salpetrigen Säure, daraus das vorher beschriebene Isonitrosomethyldioxychinizin zu erhalten.

Es scheint also das Methyldioxychinizin von der Formel



zu sein.

Löst man dasselbe sofort nach seiner Entstehung in Alkali und giesst die prachtvoll carminrothe Lösung nach Zusatz von Natriumnitrit in verdünnte Schwefelsäure, so scheidet sich das Isonitrosomethyldioxychinizin aus, welches auf die oben beschriebene Weise gereinigt im Schmelzpunkt und den Eigenschaften mit dem aus Isonitrosomethyloxychinizin erhaltenen Produkt übereinstimmt.

## Einwirkung von Aldehyden und Ketonen auf Methyloxychinizin.

Methyloxychinizin vereinigt sich mit Aldehyden und Ketonen z. B. Brenztraubensäure oder Benzaldehyd unter dem Einfluss der concentrirten Salzsäure zu Condensationsprodukten, die noch nicht näher untersucht sind und deren Beschreibung ich bis zum vollständigen Abschluss dieses Capitels verschiebe.

## Einwirkung von Phenylhydrazin auf Methyloxychinizin.

Methyloxychinizin löst sich in Phenylhydrazin leicht auf. Wird die Lösung kurze Zeit zum Sieden erhitzt, so scheidet sich in der Hitze ein Körper in rautenförmigen Krystallen aus, der in fast allen Lösungsmitteln, ausser in Alkali unlöslich ist. Ich habe den Körper in meiner ersten Mittheilung <sup>1)</sup> flüchtig beschrieben. Das damals analysirte Präparat, das sich bei 250—260° bräunte, gab Zahlen, welche annähernd auf die Formel  $C_{20}H_{18}N_4O$  stimmten. Ich glaubte daher annehmen zu müssen, dass der Körper durch Condensation zweier Moleküle Methyloxychinizin unter Austritt eines Moleküls Wasser entstanden sei.

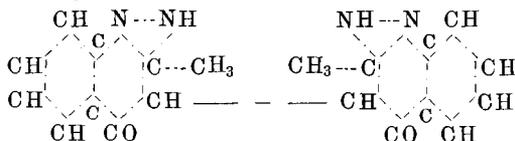
Eine Wiederholung der Analyse mit sorgfältig gereinigter Substanz, sowie die Analysen verschiedener Derivate ergeben, dass dem Körper die Zusammensetzung  $C_{20}H_{18}N_4O_2$  zukommt.

Ein mehrmals aus Natronlauge durch Essigsäure gefälltes Produkt, das beim Siedepunkt der Schwefelsäure vollständig unverändert blieb, gab die folgenden Zahlen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{18}N_4O$	Berechnet für $C_{20}H_{18}N_4O$
C	69.82	69.36	72.72 pCt.
H	5.40	5.20	5.45 »
N	16.24	16.18	16.97 »

Demnach ist der Körper durch Zusammentritt zweier Moleküle Methyloxychinizin unter Austritt von zwei Wasserstoffatomen entstanden.

Da derselbe Körper, wie ich in Gemeinschaft mit Hrn. Dr. Bülow nachgewiesen habe, bei der Condensation von Diacetbernsteinsäureester mit Phenylhydrazin entsteht, so kommt ihm unzweifelhaft die folgende Constitutionsformel zu:



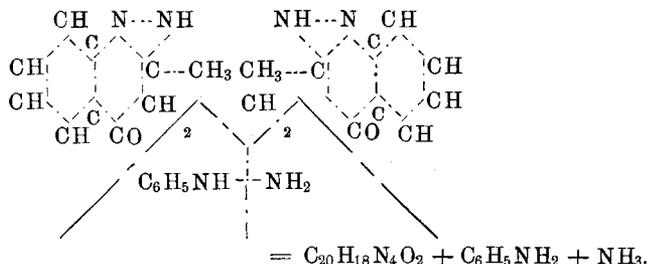
<sup>1)</sup> Diese Berichte XVI, 2599.

Ich nenne ihn

### Di-Methyloxychinizin.

Interessant ist die Bildung dieses Körpers insofern, als dabei das Hydrazin trotz seiner stark reducirenden Eigenschaften die Rolle eines Oxydationsmittels spielt.

Da bei der Reaktion Ammoniak und Anilin gebildet wird, so scheint der Vorgang nach folgendem Schema zu verlaufen.



Dafür spricht auch die nahezu quantitative Bildung des Di-Methyloxychinizins beim Erhitzen von 2 Molekülen Acetessigester mit 3 Molekülen Phenylhydrazin.

Eine ähnliche Oxydation durch Phenylhydrazin hat Emil Fischer<sup>1)</sup> bei der Bildung des Phenylglucosazons beobachtet.

Die Bildung von Dichininderivaten durch überschüssiges Phenylhydrazin scheint allgemein gültig für alle Chininderivate, welche die Methylengruppe unbesetzt haben.

Z. B. liefert  $\beta$ -Naphthyl-Methyloxychinizin mit Hydrazin ein Di- $\beta$ -Naphthyl-Methyloxychinizin.

	Gefunden	Berechnet für $C_{28}H_{22}N_4O_2$
N	12.45	12.72 pCt.

Das Di-Methyloxychinizin besitzt die meisten Eigenschaften des Methyloxychinizins, ist Säure und Base, seine Salze mit Säuren werden jedoch mit Wasser zersetzt. Aus der alkalischen Lösung wird es durch Kohlensäure gefällt.

Durch Erhitzen mit Jodmethyl und Methylalkohol können 2 Methyl eingeführt werden. Das so gewonnene Diantipyrin zeigt den Schmelzpunkt  $250^{\circ}$  und die Zusammensetzung:  $C_{22}H_{22}N_4O_2$ .

	Gefunden	Berechnet
N	14.71	14.97 pCt.

Das entsprechende Aethylprodukt schmilzt zwischen  $240-250^{\circ}$  und hat die Formel  $C_{24}H_{26}N_4O_2$ .

	Gefunden	Berechnet
N	13.90	13.93 pCt.

Dieselben Körper erhält man beim Kochen von Halogenalkylen mit der Lösung von Di-Methyloxychinizin in alkoholischem Natron. Die Reindarstellung dieser Diantipyrine geschieht wie beim Antipyrin.

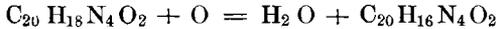
Diese Basen unterscheiden sich vom Antipyrin durch ihre Schwerlöslichkeit in Wasser und durch die Krystallisationsfähigkeit ihrer Salze.

Hydrochlorat und Chloroplatinat (Schmp. 240<sup>o</sup> unter Zersetzung) vom Diantipyrin z. B. sind schön krystallisierende Körper.

### Dichinizinblau.

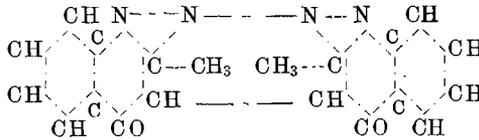
Interessant ist das Verhalten des Di-Methyloxychinizins bei der Oxydation.

Unter dem Einfluss der salpetrigen Säure oder Salpetersäure entsteht daraus glatt ein blauer Körper von der Formel  $C_{20}H_{16}N_4O_2$ , der also aus dem Di-Methyloxychinizin nach folgender Gleichung entstanden ist.



Da die Antipyrine diese Reaktion nicht zeigen, so stammen die beiden Wasserstoffatome offenbar von den beiden Imidogruppen her, indem die Stickstoffe in Azobindung treten.

Dem blauen Körper, den ich Dichinizinblau nenne, kommt also folgende Constitutionsformel zu:



Zur Darstellung desselben bewährt sich folgendes Verfahren:

Die alkalische Lösung des Di-Methyloxychinizins wird mit überschüssiger Nitritlösung versetzt und dann in verdünnte Schwefelsäure gegossen. Sofort scheidet sich das Dichinizinblau in blauen Flocken aus.

Dieselben werden mit Wasser gewaschen und zweckmässig zur Trennung von etwas unverändertem Di-Methyloxychinizin in Chloroform aufgenommen.

Nach dem Verdunsten des Chloroforms bleibt das Dichinizinblau in feinen Nadelchen zurück, die mit Aether gewaschen die Zahlen gaben:

	Gefunden	Berechnet
C	69.87	69.77 pCt.
H	4.46	4.65 »
N	16.19	16.28 »

Der Körper ist unlöslich in Wasser, verdünnten Säuren, verdünntem Alkali, schwerlöslich in Alkohol und Aether.

In Chloroform und conc. Schwefelsäure löst er sich leicht mit prachtvoll indigblauer Farbe.

Die Lösungen zeigen ein ähnliches Spectrum, wie Indigolösungen.

Von starkem Alkali und starker Säure wird das Dichininblau beim Kochen unter Veränderung aufgenommen, durch Chlor und heisse Salpetersäure entfärbt.

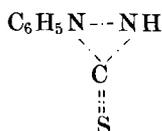
Durch reducirende Mittel, wie Zink und Essigsäure oder Natriumamalgam, wird es zu dem farblosen Dimethyloxychinizin reducirt, das durch Oxydation die Farbe regenerirt.

Das Dichininblau besitzt keine Affinität zur Faser.

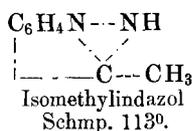
Wie vorher erwähnt, entsteht das Dichininblau auch aus Methyloxychinizin, Isonitrosomethyloxychinizin und Isonitrosomethyldioxychinizin unter dem Einfluss der Salpetersäure.

Die Mannichfaltigkeit der eben beschriebenen Reaktionen erlaubt schon jetzt nach Analogien zwischen den Chininderivaten und anderen bekannten Körperklassen zu suchen.

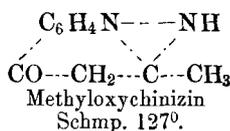
Durch die Carbizingruppe tritt das Methyloxychinizin in nahe Beziehung zum Phenylsulfocarbizin<sup>1)</sup> und zu den von E. Fischer und H. Kuzel<sup>2)</sup> entdeckten Indazolkörpern, deren Constitution von E. Fischer und Tafel<sup>3)</sup> aufgeklärt worden ist



Phenylsulfocarbizin  
Schmp. 129°.



Isomethylindazol  
Schmp. 113°.



Methyloxychinizin  
Schmp. 127°.

In der That stimmen diese Körper in vielen charakteristischen Eigenschaften überein.

Ich möchte hier kurz auf die Verschiedenheit der Wege aufmerksam machen, welche zur Synthese der beiden letzteren so ähnlich constituirten Körper geführt haben.

Isomethylindazol entsteht durch innere Condensation des Hydrazins vom Orthoamidoacetophenon. Während hier also die in Orthostellung befindliche Seitenketten mit der Stickstoffgruppe condensirt, greift umgekehrt bei der Synthese der Chinizinkörper, die an die Hydrazingruppe gebundene Kette in die Orthostelle des Benzols ein.

Der im Methyloxychinizin enthaltene Chinolinkern, lässt dasselbe als Derivat des Tetrahydrochinolins erscheinen. Damit stimmt die physiologische Wirkung der Körperklasse und die That-

<sup>1)</sup> Ann. Chem. Pharm. 212, 332.

<sup>2)</sup> Ann. Chem. Pharm. 221, 261.

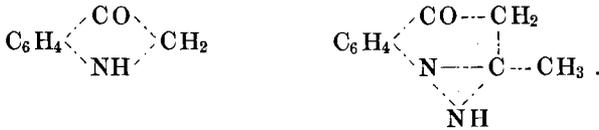
<sup>3)</sup> J. Tafel, Inauguraldissertation, Erlangen 1884.

sache überein, dass durch eine ganz ähnliche Synthese<sup>1)</sup> aus Anilin und Acetessigester  $\gamma$ -Oxychinaldin gewonnen werden kann.

Indessen lässt sich chemisch kaum irgend eine Beziehung zwischen Methyloxychinizin und Tetrahydrochinolin auffinden.

Dies wird leicht erklärlich, wenn man bedenkt, dass im Methyloxychinizin die meisten charakteristischen Eigenschaften der Methylengruppe des Acetessigesters vollständig erhalten geblieben sind.

Dadurch aber tritt eine auffallende Analogie des Methyloxychinizins mit dem Pseudoindoxyl zu Tage, wie schon der Vergleich der Formeln beider Verbindungen zeigt:

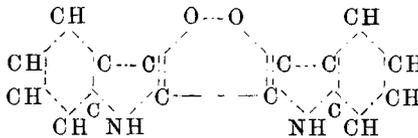
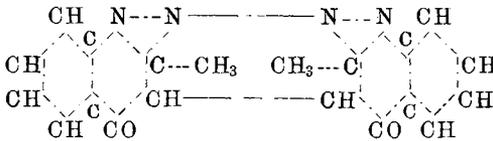


Beide Körper enthalten eine Imidogruppe von saurem Charakter. Die Methylengruppe beider liefert mit salpetriger Säure Isonitrosokörper und condensirt mit Aldehyden.

Am auffallendsten jedoch ist die Neigung beider Körper am Kohlenstoff der Methylengruppe zu Doppelmolekülen zu condensiren, welche Neigung zur Bildung blaugefärbter Körper zeigen.

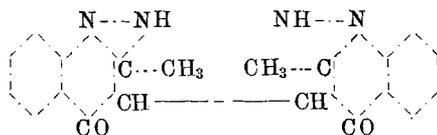
Die Bildung des Dichinizinblau würde allerdings nur mit einer früher<sup>2)</sup> von Baeyer gegebenen Auffassung über die Bildung des Indigo Analogie zeigen.

Jene Auffassung scheint indess bei Berücksichtigung der durch Baeyer nachgewiesenen Imidogruppe, durch die neueren Arbeiten keineswegs vollkommen ausgeschlossen.

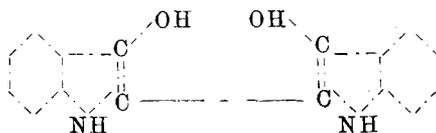


<sup>1)</sup> Diese Berichte XVII, 530.

<sup>2)</sup> Diese Berichte XV, 54.

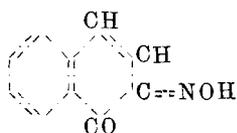
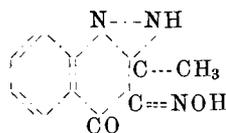


Dichinizin



Indigweiss.

Schliesslich möchte ich noch auf die grosse Aehnlichkeit der Eigenschaften des Isonitrosomethyloxychinizin und Isonitrosoantipyrin mit dem Nitrosonaphtol<sup>1)</sup> aufmerksam machen, welches nach den Versuchen von Goldschmidt<sup>2)</sup> mit dem  $\beta$ -Naphtochinonoxim identisch zu sein scheint.

 $\beta$ -Naphtochinonoxim

Isonitrosomethyloxychinizin

#### 472. Ludwig Knorr und Albert Blank: Einwirkung substituierter Acetessigester auf Phenylhydrazin.

[Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 15. August.)

Im Anschluss an die vorhergehende Arbeit des einen von uns über Chinizinderivate, haben wir die Condensation einiger substituierter Acetessigester<sup>3)</sup> auf Phenylhydrazin ausgeführt, um die allgemeine Anwendbarkeit der Reaktion zu prüfen.

<sup>1)</sup> Diese Berichte VIII, 625.

<sup>2)</sup> Diese Berichte XVII, 215.

<sup>3)</sup> In ähnlicher Weise verläuft auch die Condensation von Phenylhydrazin mit Acetylmalonsäureester und Benzoylacetessigester, über welche ich demnächst ausführlich berichten werde.

Knorr.