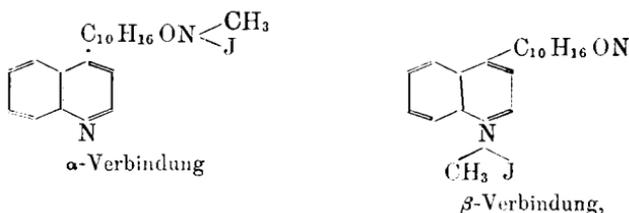


**692. Martin Freund und Fritz Mayer: Einwirkung von Grignard-Lösungen auf  $\beta$ -Cinchonin- und  $\beta$ -Chinin-jodäthylat.**

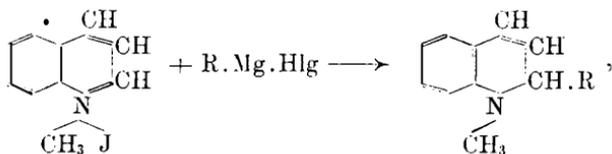
[Mitteilung aus dem Chem. Institut des Physikalischen Vereins und der Akademie zu Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 1. Dezember 1909.)

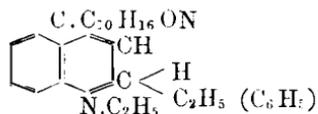
Von den beiden Stickstoffatomen des Cinchonins,  $C_{19}H_{22}N_2O$ , gehört das eine dem Chinolinkomplex, das andere der sogenannten »zweiten Hälfte« des Alkaloids an. Demzufolge bildet das Alkaloid zwei isomere Monohalogenalkyl-Additionsprodukte:



von welchen die  $\beta$ -Verbindung als Derivat des Chinolinjodmethylats zu betrachten ist. Da letzteres, wie der eine von uns gezeigt hat, in folgender Weise mit Grignard-Lösungen unter Bildung von Abkömmlingen des 1.2-Dihydrochinolins zu reagieren vermag:

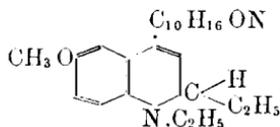


so haben wir das  $\beta$ -Jodäthylat des Cinchonins geprüft, ob es sich analog verhält, und dies, wie zu erwarten, bestätigt gefunden. Wir haben auf diesem Wege die Äthyl- und die Phenylgruppe in das Molekül des am Stickstoff äthylierten Cinchonins eingeführt und wohlcharakterisierte Basen von der Konstitution



erhalten, die man zweckmäßig als 1.2-Diäthyl-1.2-dihydrocinchonin resp. 1-Äthyl-2-phenyl-1.2-dihydrocinchonin bezeichnen kann, indem man die beim Chinolin übliche Zählung der Ringglieder auf den entsprechenden Komplex des Alkaloids überträgt.

Im Anschluß daran wurde auch das Chinin- $\beta$ -jodäthylat in den Kreis der Versuche gezogen und mit Äthyl-Grignard-Lösungen die Einführung einer Äthylgruppe versucht. Wir glauben auch das erwartete Produkt von der Konstitution



erhalten zu haben. Es konnte aber nicht krystallisiert gewonnen werden, und die Analysenwerte sind darum nicht genau.

Die physiologischen Eigenschaften der gewonnenen Basen, für deren Untersuchung wir den Hrn. Professoren Heinz in Erlangen und Pittini in Palermo zu Dank verpflichtet sind, sind im Anhang mitgeteilt.

Für Überlassung von beträchtlichen Mengen Cinchonin und Chinin danken wir der Firma E. Merck in Darmstadt auch an dieser Stelle.

### Experimenteller Teil.

#### Jodhydrat des $\beta$ -Cinchonin-monojodäthylats.

Reine Cinchoninbase wurde in das Jodhydrat verwandelt, indem man sie in wenig absolutem Alkohol aufschwemmte, die berechnete Menge wäßriger, starker Jodwasserstoffsäure zugab und bis zur völligen Lösung auf dem Wasserbade erhitze. Nach dem Abkühlen ließ sich das Jodhydrat mit Äther ausfällen; die ölig abgeschiedene, allmählich zu einem Krystallbrei erstarrende Masse wurde abgesaugt und im Vakuumexsiccator getrocknet. Die Darstellung des Monojodäthylats aus dem Jodhydrat geschah nach Skraup<sup>1)</sup>. 40 Teile Cinchoninjodhydrat, 15 Teile Äthyljodid und 10—15 Teile Alkohol wurden im Druckgefäß 2 Stunden im Wasserbade erhitzt, die erstarrte Masse mit Alkohol verrieben und abfiltrirt. Beim Verreiben des so erhaltenen Jodhydrats des  $\beta$ -Cinchonin-monojodäthylats mit Ammoniak wurde die freie Base als rötes, bald erstarrendes Öl abgeschieden, welche nach dem Trocknen im Exsiccator gepulvert und fein gesiebt wurde.

#### 1.2-Diäthyl-1.2-dihydro-cinchonin.

Aus 21.9 g Äthylbromid, 4.8 g Magnesium und Äther wurde eine Grignard-Lösung bereitet und hierzu portionsweise 14.9 g  $\beta$ -Cinchoninjodäthylat gegeben. Unter Aufschäumen trat Lösung ein. Die

<sup>1)</sup> Skraup, Wiener Monatshefte **15**, 40.

Flüssigkeit wurde sodann mit Eis und Salzsäure versetzt, eine größere Menge Salmiak hinzugefügt, hierauf mit Ammoniak alkalisch gemacht und die entstandene Base in den Äther geschüttelt. Der Äther wurde von der wäßrigen Flüssigkeit getrennt, mit Salzsäure durchgeschüttelt und die salzsaure Lösung mit Soda gefällt, wobei die neue Base als halbfeste Masse ausfiel, welche nach dem Erstarren abfiltriert wurde. Die Base wurde mit wenig Äther verrieben, welcher ein grünes Harz herauslöste, auf Ton gestrichen und schließlich aus Alkohol umkrystallisiert. Sie bildet gelbe Krystallnadeln, sintert bei 173° und ist bei ca. 187° geschmolzen. In Säuren ist sie leicht löslich, in Alkohol sehr leicht, ebenso in Benzol, Ligroin und Chloroform, etwas schwerer in Äther. Die untersuchten Salze waren alle nicht krystallisierbar. Die Ausbeute war äußerst gering.

0.1638 g Subst.: 0.4725 g CO<sub>2</sub>, 0.1359 g H<sub>2</sub>O. — 0.1252 g Subst.: 8.93 ccm N (15.8°, 748.5 mm).

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O. Ber. C 78.40, H 9.09, N 7.95.

Gef. » 78.67, » 9.21, » 8.15.

#### 1-Äthyl-2-phenyl-1.2-dihydro-cinchonin.

Der Ansatz bestand hier aus 4.8 Magnesium, 31.4 g Brombenzol, Äther und 14.9 g Cinchoninjodäthylat. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Lösung in starke, eisgekühlte Salzsäure gegossen, mit Äther durchgeschüttelt, um gebildetes Diphenyl abzugeben, mit Soda abgestumpft und mit Jodkalium gefällt. Das ausgefallene Jodhydrat wurde nach längerem Stehen fest und ließ sich absaugen. Es betrug der Menge nach etwa 16 g. Durch Auflösen in Salzsäure und Fällern mit Ammoniak konnte die freie Base erhalten werden, welche sich aus verdünntem Alkohol umkrystallisieren ließ. Sie wird bei 120° weich und ist bei 135° geschmolzen. Die Base ist in Wasser unlöslich, in Alkohol, Ligroin, Chloroform, Benzol leicht, in Äther schwer löslich. Sie krystallisiert in feinen Nadeln.

0.1963 g Subst.: 0.5850 g CO<sub>2</sub>, 0.1436 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O. Ber. C 81.00, H 8.00.

Gef. » 81.28, » 8.13.

Das Jodhydrat der neuen Base ist ein weißer Körper mit gelbem Stich, in Wasser, Ligroin und Äther unlöslich, in Alkohol und Eisessig leicht löslich, und bildet flache Krystallblättchen. Zersetzungspunkt 263°.

0.1801 g Subst.: 0.4065 g CO<sub>2</sub>, 0.1033 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>OJ. Ber. C 61.48, H 6.26.

Gef. » 61.56, » 6.37.

Das Chlorhydrat, dargestellt durch Lösen der Base in Alkohol und Fällern mit alkoholischer Salzsäure, bildet rein weiße Blättchen, löslich in Alkohol und Essigsäure, sehr schwer in Wasser.

0.4366 g Sbst.: 0.1451 g AgCl.

$C_{27}H_{33}N_2OCl$ . Ber. Cl 8.04. Gef. Cl 8.28.

Das Bromhydrat ist ebenfalls rein weiß, in Wasser unlöslich, in Alkohol und Eisessig leicht löslich.

0.1742 g Sbst.: 0.4411 g AgCl.

$C_{27}H_{33}N_2OBr$ . Ber. Br 16.63. Gef. Br 16.81.

#### Jodhydrat des $\beta$ -Chinin-monojodäthylats.

Die Darstellung des Jodhydrats geschah genau nach der Vorschrift von Skraup<sup>1)</sup>. Aus dem Jodhydrat wurde die freie Base dargestellt, welche im Exsiccator getrocknet und fein gesiebt wurde.

#### Einwirkung von Grignard-Lösung auf $\beta$ -Chinin-monojodäthylat.

4.8 g Magnesium (2 Mol.) und 21.9 g Bromäthyl (2 Mol.) wurden in ätherischer Lösung in Reaktion gebracht und 24.2 g ( $\frac{1}{2}$  Mol.)  $\beta$ -Chininjodäthylat zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wurden Wasser und Salzsäure zugegeben, nach Zugabe von Salmiak mit Ammoniak gefällt und die Base in den Äther geschüttelt. Der Äther wurde getrocknet und durch Einleiten von trockenem Salzsäuregas das stark hygroskopische salzsaure Salz gefällt, schnell abgesaugt und im Vakuumexsiccator getrocknet. Diese Prozedur wurde mehrfach wiederholt, indem das salzsaure Salz immer wieder in Wasser gelöst wurde, mit Soda gefällt und die Base in Äther geschüttelt wurde. Eine Umkrystallisation war nicht möglich. Zuletzt wurde das salzsaure Salz im Wasserstoffstrom bei 100° zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0.1294 g Sbst.: 0.2959 g CO<sub>2</sub>, 0.0915 g H<sub>2</sub>O. — 0.1709 g Sbst.: 9.73 ccm N (14.5°, 756 mm). — 0.2230 g Sbst.: 0.1412 g AgCl. — 0.2156 g Sbst.: 0.1384 g AgCl.

$C_{24}H_{36}N_2O_2Cl_2$ . Ber. C 63.29, H 7.91, N 6.16, Cl 15.60.

Gef. » 62.36, » 7.85, » 6.65, » 15.63, 15.88.

Setzt man die Base mit Ammoniak in Freiheit und trocknet sie im Exsiccator, so erhält man eine amorphe Masse.

0.1849 g Sbst.: 0.4976 g CO<sub>2</sub>, 0.1414 g H<sub>2</sub>O.

$C_{24}H_{34}N_2O_2$ . Ber. C 73.39, H 8.49.

Gef. » 75.39, » 8.37.

#### Anhang:

Hr. Prof. Heinz berichtet, daß die Untersuchung des 1-Äthyl-2-phenyl-1,2-dihydrocinchonins durch die Unlöslichkeit der Salze sehr erschwert ist.

<sup>1)</sup> Skraup, Wiener Monatsh. 15, 47.

Er hat Aufschwemmungen der in Essigsäure unvollständig gelösten Base verwendet. Die Dosierung ist deshalb nicht genau. Die physiologischen Wirkungen sind sehr wenig ausgesprochen. Beim Frosch führt allerdings ca. 0.01 g Lähmung des Zentralnervensystems und des Herzens (keine Lähmung der motorischen Nervenendigungen und der Muskeln) herbei. Beim Kaninchen war aber sogar 1 g subcutan ohne irgend welche deutliche Wirkung, ebenso wenig 1 g innerlich. Es scheint die schlechte Resorbierbarkeit die Ursache der Wirkungslosigkeit beim Kaninchen zu sein.

Hr. Prof. A. Pittini berichtet über die Untersuchung des Diäthyldihydrochinins Folgendes:

Alle Versuche sind mit Chlorhydratlösung vorgenommen worden. Bei Fröschen tritt die Wirkung zuerst auf die Atmung, auf die willkürlichen Bewegungen und dann auf die Reflexbewegungen ein. Die tödtliche Dosis wird zu 2 mg (Lebendgewicht 20 g) gefunden.

Auf Säugetiere übt das Diäthyldihydrochinin eine paralyisierende Wirkung aus; von da erstreckt sie sich auf die Atmung. Die tödtliche Dosis liegt bei etwa 0.055 g für 5 kg Gewicht. Die alkoholische Gärung, die Milchsäuregärung, die Gärung des Harns wird durch Zusatz von Diäthyldihydrochinin stark beeinträchtigt, ebenso ist die Wirkung auf andere Bakterien sehr ausgesprochen, stets aber nicht in dem Maße, wie beim Chinin. Im ganzen zeigt das Diäthyldihydrochinin eine stärkere Giftigkeit gegenüber Säugetieren als das Chinin, eine schwächere in antifermentativer Beziehung. Eine curareartige Wirkung, wie sie der Eintritt von 2 Äthylresten wahrscheinlich machte, wurde nicht beobachtet.

### 693. M. Le Blanc und L. Bergmann<sup>1)</sup>: Die Einwirkung von Metallen auf geschmolzenes Ätznatron. I.

(Eingegangen am 23. November 1909.)

Über das Verhalten von geschmolzenem Ätznatron, sowie über die Einwirkung von Metallen darauf bei höherer Temperatur ist bisher wenig Zuverlässiges bekannt. Da das Thema in mancher Hinsicht Interesse bot, so wurde seine Bearbeitung in Angriff genommen und zunächst angestrebt, eine allgemeine Übersicht über die Reaktionen der Metalle zu erhalten. Dabei auftretende merkwürdige Einzelheiten wurden deswegen noch nicht näher verfolgt, sondern ihre Aufklärung wurde einer weiteren Arbeit vorbehalten.

<sup>1)</sup> Vorliegende Arbeit bildet einen Auszug einer ausführlichen Abhandlung, die Hr. Bergmann, der die Experimente ausgeführt hat, später als Dissertation benutzen will.