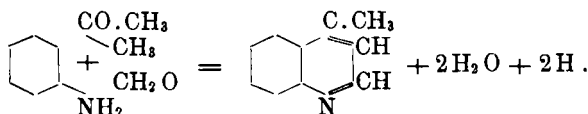


230. Amé Pictet und R. R. Misner:  
 Synthese der Chininsäure und des *p*-Methoxy-lepidins.

(Eingegangen am 31. Mai 1912.)

Methoden, die zur synthetischen Darstellung von  $\gamma$ -Alkyl-chinolinen oder deren Derivaten führen, sind nur in sehr beschränkter Anzahl bekannt und scheinen in ihrer experimentellen Ausführung mit Schwierigkeiten verknüpft zu sein. Diesem Umstande ist es wohl zuzuschreiben, daß der künstliche Aufbau der Chinaalkaloide, von Chinolinen ausgehend, bisher nicht in Angriff genommen wurde. Es war also wünschenswert, die in Frage stehenden Methoden entweder zu verbessern oder durch neue, vorteilhaftere zu ersetzen. Vorliegende Mitteilung, sowie die folgende von A. Kaufmann und H. Peyer, berichten über einige Versuche nach diesen beiden Richtungen.

Unter den älteren Verfahren zur Gewinnung von  $\gamma$ -Alkyl-chinolinen erschien vor allem dasjenige von Beyer eine erneute Prüfung auf seine Anwendbarkeit und Erweiterungsfähigkeit zu verdienen. Bekanntlich erhielt Carl Beyer<sup>1)</sup> das Lepidin durch Kondensation von Anilin mit Aceton und Formaldehyd (in Form von Methylal angewendet) mittels konzentrierter Salzsäure:



Diese theoretisch interessante Bildungsweise des Lepidins leidet aber in praktischer Hinsicht an dem Nachteil geringer Ausbeute. Ohne diese genau anzugeben, bezeichnet sie Beyer als eine schlechte, und diesem Urteil können wir nach Wiederholung des Versuchs vollständig beipflichten; aus 30 g Anilin erhielten wir nämlich, unter genauer Innehaltung der gegebenen Vorschrift, nur 1.5 g Lepidin.

Die wenigen, bisher in der Literatur verzeichneten Versuche, das Beyersche Verfahren zu erweitern und zur Darstellung anderer  $\gamma$ -Derivate des Chinolins, wie z. B. der entsprechenden Carbonsäuren, zu verwerten, führten ebenfalls zu keinen günstigen Resultaten. In einer Abhandlung über Alkylderivate substituierter Cinchoninsäuren<sup>2)</sup> schreiben Claus und Brandt:

»Da alle unsere Versuche, die *p*-Oxy-cinchoninsäure synthetisch aus *p*-Amido-phenol, Brenztraubensäure und Formaldehyd darzustellen, ebenso wie die Bestrebungen, die einfache Cinchoninsäure in analoger Weise aufzubauen, ohne Erfolg blieben, so waren wir zur Beschaffung des für diese Unter-

<sup>1)</sup> J. pr. [2] 33, 393 [1886].

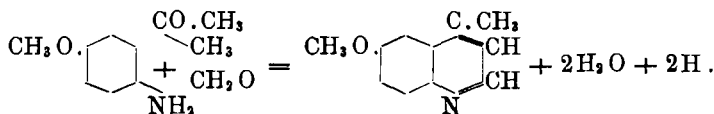
<sup>2)</sup> A. 282, 93 [1894].

suchungen nötigen Materials auf die, übrigens durchaus nicht ungünstige, Methode aus Chininsäure angewiesen.«

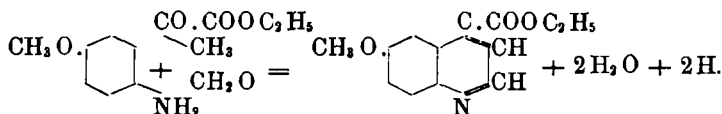
Trotz dieser wenig ermutigenden Erfahrungen haben wir uns dennoch mit diesem Gegenstand von neuem beschäftigt und zuerst untersuchen wollen, ob sich durch Änderung der Versuchsbedingungen (z. B. durch Zusatz von oxydierenden Mitteln) die Ausbeuten bei der Beyerschen Synthese nicht erhöhen ließen. Unsere Versuche, die mit verschiedenen Ausgangskörpern vorgenommen wurden, führten indessen zu keiner wesentlichen Verbesserung der Methode, und wir hätten sie an dieser Stelle keiner Erwähnung gewürdigt, wenn sie uns nicht Gelegenheit geboten hätten, zwei Abbauprodukte des Chinins, nämlich die Chininsäure und das *p*-Methoxy-lepidin, deren Synthese noch ausstand, auf diesem künstlichen Wege darzustellen, und so eine Lücke in dem sonst so gründlich durchforschten Gebiet der Chinaalkaloide auszufüllen.

Das *p*-Methoxy-lepidin ist von Krakau<sup>1)</sup> durch Destillation des Chinins mit Ätzalkali, sowie von W. Königs<sup>2)</sup> durch Erhitzen des Chinens mit Wasser auf 200° erhalten worden. Seine Konstitution wurde nicht experimentell ermittelt, sondern nur aus der Analogie mit dem unter gleichen Bedingungen aus Cinchonin entstehenden Lepidin und dem aus Chinin erhältlichen *p*-Methoxy-chinolin abgeleitet.

Wir haben es nach Beyer durch Kondensation von *p*-Anisidin mit Aceton und Methylal dargestellt:



Die Chininsäure wurde zuerst von Skraup<sup>3)</sup> durch Oxydation des Chinins mit Chromsäure erhalten und ihre Konstitution als *p*-Methoxy-chinolin- $\gamma$ -carbonsäure dadurch bewiesen, daß sie durch Kaliumpermanganat die  $\alpha, \beta, \gamma$ -Pyridin-tricarbonsäure und durch Behandlung mit Salzsäure und darauf folgende Destillation das *p*-Oxy-chinolin lieferte. Wir konnten sie durch Kondensation von *p*-Anisidin mit Methylal und Brenztraubensäureester und Verseifen des entstandenen Esters bereiten:

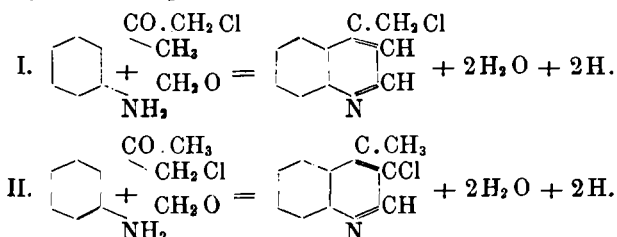


<sup>1)</sup> B. 18, 1935 [1885].

<sup>2)</sup> B. 23, 2672 [1890].

<sup>3)</sup> B. 12, 1106 [1879]; M. 2, 592 [1881].

Endlich haben wir, in der Beyerschen Lepidinsynthese, das Aceton durch Monochlor-aceton ersetzt, in der Hoffnung, auf diese Weise nach Gleichung I zu dem  $\omega$ -Chlor-lepidin zu gelangen. Der Versuch lehrte aber, daß die Reaktion sich ausschließlich in der zweiten möglichen Richtung II vollzieht; das Produkt erwies sich nämlich als mit dem von Magnanini<sup>1)</sup> aus Skatol und Chloroform erhaltenen  $\beta$ -Chlor-lepidin identisch.



Wie aber bereits angegeben, blieben bei allen diesen Versuchen die Ausbeuten an Chinolinderivaten sehr klein (sie überschritten niemals 5% der Theorie). Die Beyersche Methode wird sich also schwerlich zur Darstellung der  $\gamma$ -Derivate des Chinolins eignen, die als Ausgangskörper für weitere synthetische Versuche im Gebiet der Chinaalkaloide notwendig wären. Zu diesem Zwecke müssen andere Verfahren herangezogen werden. In der folgenden Mitteilung wird ein solches beschrieben, das in dieser Hinsicht den praktischen Anforderungen weit besser entsprechen dürfte.

#### *p*-Methoxy-lepidin.

25 g *p*-Anisidin werden in überschüssiger, konzentrierter Salzsäure gelöst; dazu gibt man ein Gemisch von 15 g Aceton und 15 g Methylal, welches vorher mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt worden ist, und erwärmt 6 Stunden auf dem Wasserbad. Das Produkt wird durch einen Dampfstrom von dem überschüssigen Aceton befreit, dann wird alkalisiert und nochmals mit Wasserdampf destilliert. Das übergehende basische Öl wird mit Äther extrahiert und die über festem Kali getrocknete, ätherische Lösung mit alkoholischer Pikrinsäure versetzt. Es entsteht ein voluminöser Niederschlag, den man mehrmals mit kaltem Alkohol wäscht und durch Alkali zersetzt. Die in Freiheit gesetzte Base nimmt man in Alkohol auf und gibt konzentrierte Schwefelsäure hinzu. Das in Alkohol schwer lösliche Sulfat des Methoxylepidins scheidet sich in fast reinem Zustande aus. Die daraus abgeschiedene Base wird durch Destillation gereinigt. Sie geht bei 213° als eine ölige, hellgelbe Flüssigkeit über. Ausbeute 1.5 g.

<sup>1)</sup> B. 20, 2612 [1887].

0.1224 g Sbst.: 0.3419 g CO<sub>2</sub>, 0.0707 g H<sub>2</sub>O. — 0.1208 g Sbst.: 0.3384 g CO<sub>2</sub>, 0.0701 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO. Ber. C 76.30, H 6.36.  
Gef. » 76.18, 76.53, » 6.42, 6.45.

Die Eigenschaften der Base stimmen mit denjenigen des *p*-Methoxy-lepidins aus Chinin vollständig überein. Sie zeigt in schwefelsaurer Lösung dieselbe Fluorescenz und gibt mit Chlorwasser und Ammoniak dieselbe Färbung wie Chinin. Mit Wasser geht sie in das charakteristische, bei 50—52° schmelzende Hydrat.

Das Pikrat, aus Benzol umkrystallisiert, schmilzt bei 223°. Das Chlorplatinat bildet aus verdünnter Salzsäure kleine, orangegelbe Nadeln, die bei 236—237° unter Zersetzung schmelzen.

#### Chininsäure.

16 g *p*-Anisidin, in konzentrierter Salzsäure gelöst, werden mit einem Gemisch von 16 g Brenztraubensäureäthylester und 10 g Methylal, welches vorher mit Chlorwasserstoff gesättigt worden ist, versetzt, und 5 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Dann wird das rote, dickflüssige Reaktionsprodukt mit Natronlauge übersättigt und mit Benzol geschüttelt. Die benzolische Lösung wird mit Tierkohle gekocht und mit Petroleumäther versetzt, wobei etwas unverändertes Anisidin ausfällt. Die filtrierte Lösung liefert dann durch Konzentration den Chininsäureester in Form kleiner, bei 69° schmelzender Nadeln (ca. 1 g).

0.3268 g Sbst.: 18.2 ccm N (20°, 718 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>. Ber. N 6.08. Gef. N 6.01.

Das Chlorhydrat des Esters bildet gelbliche, flache Nadeln, die bei 160° unter Zersetzung schmelzen. Das Platindoppelsalz fällt zuerst ölig aus, verwandelt sich aber bald in Aggregate kleiner, orangeroter Nadeln; nach Umkrystallisieren aus Salzsäure schmilzt es bei 228° unter Zersetzung. Diese Eigenschaften stimmen mit denen, die Hirsch<sup>1)</sup> am Äthylester der Chininsäure aus Chinin beobachtete, überein.

Den Ester haben wir durch Kochen mit verdünnter Kalilauge verseift und die entstandene Lösung mit Schwefelsäure neutralisiert und zur Trockne eingedampft. Durch Extraktion des Rückstandes mit Alkohol wurde die Chininsäure in Form kleiner, hellgelber Prismen erhalten, die den Schmp. 280° zeigten.

0.2123 g Sbst.: 0.5069 g CO<sub>2</sub>, 0.0879 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. C 65.02, H 4.43.  
Gef. » 65.12, » 4.60.

<sup>1)</sup> M. 17, 327 [1896].

Zur Vergleichung bereiteten wir die Chininsäure durch Oxydation des Chinins mittels Chromsäure, sowie ihren Äthylester durch Behandlung der alkoholischen Lösung mit Chlorwasserstoff. Die so gewonnenen Verbindungen erwiesen sich als vollkommen identisch mit den synthetisch dargestellten; die Schmelzpunkte der Säuren, Ester und Salze waren dieselben und erfuhren bei ihren Gemischen keine Erniedrigung.

#### $\beta$ -Chlor-lepidin.

30 g Anilin wurden mit den äquimolekularen Mengen Methylal und Monochloraceton gemengt und mit überschüssiger, konzentrierter Salzsäure auf dem Wasserbad erwärmt. Nach kurzer Zeit erfolgt eine heftige Reaktion. Ist diese beendet, so wird noch 4 Stunden erwärmt, aus dem Produkt das nicht in Reaktion getretene Chloraceton mit Wasserdämpfen abgeblasen, dann Natronlauge zugegeben und die Dampfdestillation fortgesetzt, wobei ein Gemisch flüssiger Basen übergeht. Diese werden mit Äther extrahiert und die ätherische Lösung mit alkoholischer Pikrinsäure versetzt. Aus dem entstandenen Niederschlag wird das Anilinpikrat durch Waschen mit Alkohol entfernt und das rückständige Salz durch Natron zersetzt. Es scheidet sich eine ölige, nach Chinolin riechende Base ab, die nach einigen Stunden erstarrt. Durch Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol erhält man lange, seidenglänzende Nadeln, die glatt bei  $55^{\circ}$  schmelzen. Ausbeute 2 g.

0.2178 g Sbst.: 0.1721 g AgCl.

$C_{10}H_9NCl$ . Ber. Cl 19.98. Gef. Cl 19.55.

Das Pikrat ist in Wasser sehr wenig löslich und bildet gelbe Nadeln vom Schmp.  $208.5^{\circ}$ . Das Golddoppelsalz, aus warmer Salzsäure umkrystallisiert, schmilzt bei  $163^{\circ}$ .

Diese Zahlen genügen, um die erhaltene Base mit dem von Magnanini<sup>1)</sup> aus Skatol, Chloroform und Natriumäthylat dargestellten  $\beta$ -Chlor-lepidin zu identifizieren (Schmelzpunkt der Base  $54-55^{\circ}$ , des Pikrats  $208-208.5^{\circ}$ , des Chloraurats  $164^{\circ}$ ).

Genf, Organisches Laboratorium der Universität.

<sup>1)</sup> B. 20, 2612 [1887].