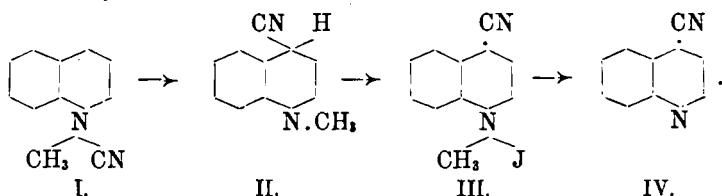


**231. Adolf Kaufmann und Heinrich Peyer:
Cyan-cyclaminane ¹⁾ V; über die Synthese der Cinchonin- und
Chininsäure.**

(Eingegangen am 31. Mai 1912.)

Vor einiger Zeit wurde von A. Kaufmann und R. Widmer²⁾ auf die Wichtigkeit hingewiesen, die der Auffindung einer neuen Methode zur synthetischen Darstellung von 4-Chinolinderivaten infolge ihrer Beziehungen zu den China-Alkaloiden beigemessen werden darf. Die voranstehende Abhandlung von A. Pictet und R. Misner gibt uns Veranlassung, über die ersten Resultate in dieser Richtung kurz zu berichten.

Es ist schon damals gezeigt worden, daß das durch Umlagerung aus dem Chinolin-methylcyanid I entstehende Methyl-cyan-chinolan II durch alkoholische Jodlösung glatt zu dem Jodmethylat des 4-Cyan-chinolins III oxydiert wird. Letzteres spaltet sich bei der Destillation in Jodmethyl und Cinchoninsäurenitril IV.



Es blieb zu untersuchen, ob die Reaktion eine allgemeine ist³⁾, und vornehmlich, ob es möglich sei, auf dieselbe Weise das 6-Methoxychinolin in Chininsäurenitril zu verwandeln.

Die Versuche haben unsere Erwartungen in befriedigender Weise bestätigt.

Das 6-Methoxychinolin-methylsulfat gibt mit Cyankalium ein Cyan-chinolan, das durch Jod in das Jodmethylat des 6-Methoxy-4-cyan-chinolins übergeführt werden kann. Die Abspaltung des Jodalkyls wird vorteilhaft im Vakuum vorgenommen, um das gebildete Chininsäurenitril vor jeglicher weiterer Zersetzung zu schützen.

Nach H. Meyer⁴⁾ ist nun das Cinchoninsäurenitril — aus der Cinchoninsäure erhalten — gegen verseifende Agenzien sehr beständig,

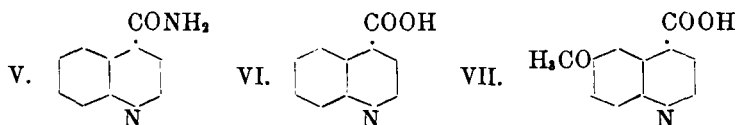
¹⁾ 4 Mitteilung, B. 44, 2058 [1911].

²⁾ Ibid.

³⁾ Die angegebenen Reaktionen lassen sich nicht ohne weiteres auf alle Chinolinderivate übertragen, indem z. B. trotz zahlreicher Versuche von cand. Otto Zeller die Oxydation der Nitro cyan-chinolane vermittle Halogen bis jetzt nicht gelungen ist.

⁴⁾ M. 23, 904 [1902].

welche Eigenschaft von diesem Autor auf »sterische Hinderung« zurückgeführt wird. Es stellte sich jedoch heraus, daß das Nitril sowohl mit Säuren als mit Alkalien, am besten nach der Methode von Radiszewski bei Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd, über das Säureamid V zu der Cinchoninsäure VI verseift wird. Mit dem 6-Methoxy-4-cyan-chinolin führt das letztere Verfahren direkt zur Chininsäure VII, und die Ausbeute ist fast quantitativ.

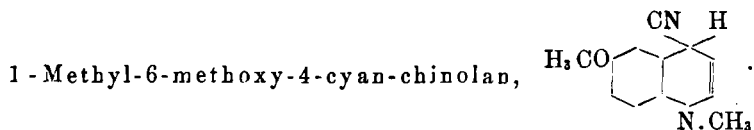


Beide synthetisierten Säuren erwiesen sich mit der aus den Alkaloiden gewonnenen Chinin- und Cinchoninsäure identisch.

Doch ist dadurch der Wert der Cyan-chinoline als Zwischenprodukte zu Chinaalkaloid-synthesen nicht erschöpft. In einer späteren Abhandlung soll gezeigt werden, in welcher Weise sich die Nitrilgruppe zur wichtigen Verlängerung der Chinolin-seitenkette eignet.

Experimentelles.

(Nach Versuchen von R. Widmer und Heinrich Peyer.)



6-Methoxy-chinolin (Kahlbaum) wurde in der gleichen Menge trockenem Benzol gelöst, die Lösung am Rückflußkühler im Sieden erhalten und allmählich mit der berechneten Menge Dimethylsulfat versetzt. Das Additionsprodukt scheidet sich alsbald als Öl ab, das beim Abkühlen zu einer krystallinischen Masse erstarrt. Sie ist hygroskopisch, sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol. Die wäßrige Lösung gibt auf Zusatz von Jodkalium einen gelben, flockigen Niederschlag, der aus Wasser-Alkohol in prachtvoll gelben Säulen anschießt. Das Produkt ist identisch mit dem von Skraup¹⁾ beschriebenen Jodmethylat des 6-Methoxy-chinolins. Es schmilzt bei 235° unter Zersetzung.

1-Methyl-6-methoxy-4-cyan-chinolan erhält man nach der früher²⁾ für das einfache Chinolinderivat angegebenen Methode, indem 100 g des 6-Methoxy-chinolin-methylsulfomethylates in

¹⁾ M. 6, 766 [1885].

²⁾ B. 42, 3779 [1909].

250 ccm Wasser gelöst, mit 500 ccm Äther überschichtet und mit einem Überschuß an Kaliumcyanid (30 g) versetzt werden. Nach 2 $\frac{1}{2}$ -stündigem Schütteln ist die Ätherlösung olivgrün gefärbt. Sie wird von der wäßrigen Schicht abgetrennt, wobei sie durch den Luftzutritt sofort gelbe Farbe annimmt, und mit Pottasche oder Natriumsulfat getrocknet. Ein kleiner Teil dieser Lösung wurde in der Kälte an der Pumpe konzentriert. Es scheiden sich bald gelbliche, gut ausgebildete Krystalle ab, die aber die gleiche Zersetzlichkeit wie die früher beschriebenen Homologen aufweisen, namentlich an der Luft bald braun, dann schwarz werden und sich dabei oxydieren. Der Körper schmilzt bei ca. 80—81°.

Oxydation des Cyan-chinolans: 6-Methoxy-4-cyan-chinolin-jodmethylat.

Der größere Teil der ätherischen 1-Methyl-6-methoxy-4-cyan-chinolan-Lösung wurde direkt der Oxydation mittels alkoholischer Jodlösung unterworfen, die in ca. 700 ccm heißem Alkohol 80 g Jod gelöst enthielt. Nachdem man noch 35 g feingepulvertes Natriumacetat zugesetzt hat, wird unmittelbar hierauf der Ätherauszug des Cyan-chinolans ununterbrochen und unter stetigem Rühren eingeführt. Das neue Jodmethylat scheidet sich sofort als roter Niederschlag ab. Er wird in heißem Wasser gelöst und eventuell gebildete, schwerlösliche Perjodide mit schwefliger Säure reduziert. Beim Erkalten erhält man je nach der Konzentration feine, seideglänzende, orangefarbene Nadeln oder dunkelkirschrote, derbe Prismen.

0.1239 g Sbst.: 0.2006 g CO₂, 0.0365 g H₂O — 0.0998 g Sbst.: 8.3 ccm N (18°, 697 mm). — 0.1478 g Sbst.: 0.1063 g AgJ.

C₁₂H₁₁N₂OJ. Ber. C 44.2, H 3.4, N 8.6, J 38.9.

Gef. » 44.1, » 3.3, » 8.7, » 38.9.

6-Methoxy-4-cyan-chinolin-jodmethylat schmilzt bei ca. 198°. Die Ausbeute an dem Salz betrug ca. 70 % der Theorie.

Abspaltung von Jodmethyl: 6-Methoxy-4-cyan-chinolin.

Das eben beschriebene Jodmethylat schmilzt unter Zersetzung, indem es sich in Chininsäurenitril und Jodmethyl spaltet. Um eine weitere Zersetzung des Nitrils möglichst zu verhüten, wurde die Abspaltung des Methyljodids im Vakuum ausgeführt. Auch empfiehlt es sich, die Operation nur in kleineren Mengen vorzunehmen. Das Chininsäurenitril ist weniger leicht flüchtig als das Cinchoninsäurenitril und sublimiert nur in geringer Menge in die Vorlage hinein. Der braunschwarze Rückstand wird gepulvert und mit siedendem Benzol extrahiert, in dem das Nitril mit gelber Farbe und stark grüner

Fluorescenz leicht löslich ist. Es krystallisiert in gelben, wolligen Nadeln; ist leicht löslich in Alkohol, Chloroform, Toluol, weniger in Ligroin und Äther, unlöslich in Wasser. Es schmilzt bei 157°.

0.1324 g Sbst.: 0.3504 g CO₂, 0.0556 g H₂O. — 0.1253 g Sbst.: 17.4 ccm N (19.5°, 717 mm).

C₁₁H₈N₂O. Ber. C 71.7, H 4.3, N 15.2.

Gef. » 72.2, » 4.6, » 15.3.

Verseifung der Nitrile.

1. Cinchoninsäureamid und Cinchoninsäure (Formel V und VI). In Ergänzung der früheren Angaben über das Cinchoninsäurenitril¹⁾ sei vor allem erwähnt, daß der von H. Meyer²⁾ und auch uns zuerst beobachtete Schmelzpunkt bei 95° zu niedrig angegeben ist. Nach Sublimation und nachheriger Krystallisation aus Äther oder Ligroin schmilzt vielmehr das Nitril scharf bei 102°. Es ist überdies leicht flüchtig mit Wasserdämpfen. Mit Pikrinsäure gibt es ein bei 177° schmelzendes Pikrat, das aus Alkohol in gelben Prismen anschießt.

0.1511 g Sbst.: 0.2799 g CO₂, 0.0350 g H₂O. — 0.1294 g Sbst.: 21.2 ccm N (17°, 711 mm).

C₁₆H₉N₃O₇. Ber. C 50.1, H 2.3, N 18.3.

Gef. » 50.5, » 2.6, » 17.6.

H. Meyer beschreibt das Nitril als außerordentlich schwer verseifbar und führt diese Eigenschaft auf »sterische Hinderung« zurück, indem er das Cinchoninsäurenitril mit dem ähnlich gebauten α -Cyanaphthalin vergleicht, das ebenfalls nur schwer in die Säure übergeht. Als Beweis führt Meyer an, mit konzentrierter Salzsäure beim Erhitzen auf 180° überhaupt keine Cinchoninsäure und beim Erhitzen mit Kalilauge auf 160° nur Spuren derselben erhalten zu haben. Nun hat Hr. Dr. F. Liebl, dem wir für die Ausführung der ersten Versuche zu bestem Dank verpflichtet sind, in allen Fällen — auch in der Kälte — eine Verseifung konstatieren können.

a) Verseifung mit konzentrierter Salzsäure in der Kälte.

1 g Cyanchinolin wurde in 30 ccm konzentrierter Salzsäure gelöst und drei Tage lang bei einer Temperatur von 15—20° stehen gelassen. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde Lauge zugesetzt. Der entstehende Niederschlag ist unverändertes Cyanchinolin, das durch Krystallisation aus Alkohol rein in weißen Nadeln vom Schmp. 102° zurückgewonnen wurde. Bei der Konzentration der Mutterlaugen erhält man ca. 0.1 g eines zweiten Produktes. Es erscheint aus heißem Wasser oder verdünntem Alkohol in langen Nadeln, die

¹⁾ B. 44, 2062 [1911].

²⁾ M. 23, 904 [1902].

bei 181° schmelzen und identisch sind mit dem zuerst von Kolf und Leent¹⁾, dann von Wenzel²⁾ durch Einwirkung von alkoholischem Ammoniak unter Druck auf den Cinchoninsäureäthylester erhaltenen Cinchoninsäureamid.

b) Salzsäure in der Hitze.

Beim Erhitzen der gleichen Menge unter Druck auf 160—180° während zweier Stunden wurde kein unverändertes Cyan-chinolin mehr zurückgewonnen. Dagegen wurden aus der alkalisch gemachten Flüssigkeit 0.7 g Cinchoninsäureamid isoliert. Dann wurde die Lauge mit Essigsäure genau neutralisiert und mit Kupferacetatlösung versetzt. Nach einigem Stehen hatten sich 0.4 g des sehr charakteristischen violettblauen Kupfersalzes der Cinchoninsäure abgeschieden.

c) Vermittels konzentrierter Schwefelsäure.

Aus 5 g Cinchoninsäurenitril in 20 ccm konzentrierter Schwefelsäure wurden bei einer Temperatur von 120° nach 1-stündigem Erhitzen, Eintragen in Wasser und Neutralisieren mit Lauge 4.1 g Säureamid gewonnen, entsprechend 76 % der Theorie; der Rest war in die Cinchoninsäure übergeführt worden.

d) Mit alkoholischer Kalilauge und Wasserstoffsperoxyd nach Radiszewski.

3 g des Nitrils wurden in 130 ccm Alkohol gelöst. Bei einer Temperatur von 60° wurde unter lebhaftem Rühren vorerst eine konzentrierte, wäßrige Lösung von 4 g Kaliumhydroxyd, dann allmählich ca. 100 ccm 3-prozentige Wasserstoffsperoxydlösung zugesetzt. Nachdem die Sauerstoffentwicklung nachgelassen hatte, wurde der Alkohol abdestilliert. Aus der Lauge konnten 2.4 g = 72 % der Theorie an reinem Cinchoninsäureamid isoliert werden.

Nach dem Verfahren von Bouveault durch Zersetzung des Cinchoninsäureamids mit salpetriger Säure läßt sich ferner die Cinchoninsäure in sehr guter Ausbeute darstellen. Die synthetisch erhaltene Säure erwies sich in allen ihren Eigenschaften mit der durch Oxydation aus dem Cinchonin gewonnenen identisch.

2. Chininsäure (Formel VII). Noch leichter als das Cinchoninsäurenitril ist das 6-Methoxy-4-cyan-chinolin verseifbar. Die besten Resultate wurden nach dem Verfahren von Radiszewski erhalten. Das Nitril geht bei dieser Behandlung direkt und fast quantitativ in die Chininsäure über. Bei einer Reaktionstemperatur von 60—70° konnten nur Spuren des Amids nachgewiesen werden. Die durch Verseifung dargestellte Säure schmilzt bei 280°.

0.1412 g Sbst.: 0.33 g CO₂, 0.0574 g H₂O. — 0.1310 g Sbst.: 8.1 ccm N (19°, 717 mm).

C₁₁H₉NO₃. Ber. C 65.0, H 4.4, N 6.9.
Gef. » 64.6, » 4.5, » 6.8.

¹⁾ R. 8, 218.

²⁾ M. 15, 457.

Die Säure zeigt in verdünnter, alkoholischer Lösung blauviolette Fluorescenz, die auf Zusatz einiger Tropfen Schwefelsäure verschwindet. Sie löst sich in Mineralsäuren mit gelber Farbe, in Alkalien farblos auf. Eine Mischprobe mit Chininsäure, die durch Oxydation von Chinin dargestellt war, gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Genf, Organisches Laboratorium der Universität.

232. P. Pfeiffer: Reaktionsunterschiede stereoisomerer Äthylenhalogenide. I.

(Eingegangen am 22. Mai 1912.)

Bekanntlich verlangt die van 't Hoff'sche Theorie, daß die Äthylenhalogenide, $R.CHX.CHX.R'$, bedingt durch das Vorhandensein zweier asymmetrischer Kohlenstoffatome, in zwei isomeren, inaktiven Formen auftreten, die beide in optisch-aktive Komponenten zerlegbar sind. Auch bei symmetrisch gebauten Verbindungen, $R.CHX.CHX.R$, ist nach van 't Hoff die Existenz zweier inaktiver Formen zu erwarten, von denen aber in diesem Falle eine Form ein durch intramolekulare Kompensation inaktives System darstellt, also nicht spaltbar ist.

In der Tat sind nun schon bei einer ganzen Reihe von Äthylenhalogeniden die von der Theorie vorausgesehenen isomeren, inaktiven Formen aufgefunden worden; auch konnte die Spaltung von Halogeniden in optische Antipoden in einzelnen Fällen durchgeführt werden¹⁾. Ferner hat man entsprechend der Theorie ausnahmslos konstatiert, daß die inaktiven Isomeren ganz charakteristische Unterschiede in ihrem physikalischen und chemischen Verhalten zeigen. So differieren sie wesentlich in Schmelzpunkt und Löslichkeit; auch lassen sie sich bei vorsichtiger Einwirkung von Alkali mehr oder weniger glatt in isomere Monohalogenäthylene, $R.CX:CH.R'$, überführen, indem die eine Form in der Hauptsache die *cis*-, die andere die *trans*-Modifikation gibt.

Bei dem näheren Studium der Beziehungen zwischen Äthan- und Äthylenverbindungen sind wir nun auf einen ganz charakteristischen Reaktionsunterschied gewisser stereoisomerer Äthylenhalogenide gestoßen, der sich nicht ohne weiteres aus der van 't Hoff'schen Theorie ableiten läßt; es hat sich auch hier wiederum gezeigt, daß sich asym-

¹⁾ Hirsch, B. 27, 888 [1894]; Liebermann, B. 26, 246 [1893]; 27, 2039 [1894]; Holmberg, C. 1911, II, 1432.