

**260. Paul Rabe: Zur Kenntnis der Chinaalkaloide.
XVI. Synthetische Vorversuche.**

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 3. Juli 1912.)

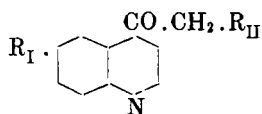
Die im letzten Hefte dieser »Berichte« erschienenen Veröffentlichungen¹⁾ aus dem Organischen Laboratorium der Universität Genf, sowie eine Habilitationsschrift²⁾ der Universität Breslau beschäftigen sich mit Vorversuchen zum Aufbau der Chinaalkaloide. Solchen Vorversuchen konnte ein sicheres Ziel erst gesteckt werden, seitdem im hiesigen Institute dreierlei erarbeitet wurde: die Stellung des Carbons in den Chinatoxinen³⁾, die Herausschälung des Chinoclidin-Ringes aus den Alkaloiden⁴⁾ und endlich die Rückverwandlung von Chinatoxinen in Chinaalkaloide⁵⁾.

Dem in der 15. Mitteilung angedeuteten Programm⁶⁾ folgend, publiziere ich aus den Arbeiten meiner Schüler einige Versuche, um ihnen deren ungestörte Fortsetzung zu sichern.

I. Über γ -Chinolyl-benzyl-ke-ton.

(Mitbearbeitet von Hrn. Richard Pasternack.)

Die Chinatoxine leiten sich von dem γ -Chinolylketon der allgemeinen Formel



ab. Um jene komplizierten Ketone aufzubauen, haben wir uns zunächst mit der Einwirkung von Benzylchlorid auf Cinchoninsäureester nach der Methode von Grignard befaßt. Dabei erhielten wir das γ -Chinolyl-benzyl-ke-ton, $(C_9H_6N) \cdot CO \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$, und als Reaktionsprodukt höherer Ordnung das γ -Chinolyl-dibenzyl-carbinol, $(C_9H_6N) \cdot C(OH)(CH_2 \cdot C_6H_5)_2$.

¹⁾ A. Kaufmann und Valette, B. **45**, 1736 [1912]; A. Pictet und Misner, B. **45**, 1800 [1912]; A. Kaufmann und Peyer, B. **45**, 1805 [1912].

²⁾ E. Königs, Über synthetische Versuche in der Chinareihe, Breslau 1912.

³⁾ A. **350**, 180 [1906]. ⁴⁾ B. **41**, 62 [1908]; A. **365**, 353 [1909].

⁵⁾ B. **44**, 2088 [1911] und weitere, noch nicht veröffentlichte Versuche.

⁶⁾ B. **44**, 2089 [1911].

γ -Chinolyl-benzyl-ke-ton.

Eine Mischung von 20.1 g Cinchoninsäureäthylester (1 Mol.) und 75 ccm absolutem Äther lief im dünnen Strahle und unter Umschütteln zu einer Benzylmagnesiumchloridlösung, bereitet aus 5.2 g Magnesium, 25.4 g Benzylchlorid (2 Mol.) und 75 ccm absolutem Äther. Es entstand ein allmählich körnig werdender, gelbbrauner Niederschlag. — Nachdem durch vorsichtigen Zusatz von Wasser die Magnesiumverbindung zerlegt und mit Schwefelsäure bis zur neutralen Reaktion auf Lackmus versetzt war, wurde ausgeäthert. Der Ätherrückstand wurde durch Wasserdampfdestillation von unverbrauchtem Benzylchlorid und gebildetem Dibenzyl befreit, wieder in Äther aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und bei starkem Minderdruck destilliert. Die bei ca. 240—260° und 16—17 mm Druck übergehenden Anteile enthalten die gesuchte Verbindung. Die rothbraune, dickflüssige Fraktion durchsetzt sich beim längeren Stehen mit strahlenförmig angeordneten Krystallen. Sie wurden entweder durch Abpressen oder besser noch mittels einer Mischung aus Äther und Ligroin (Sdp. 35—40°) von der anhaftenden Mutterlauge befreit und schließlich aus Äther umgelöst. Ausbeute 2 g.

0.2862 g Sbst.: 0.8690 g CO₂, 0.1383 g H₂O. — 0.1690 g Sbst.: 8.2 ccm N (16°, 753 mm).

C₁₇H₁₃ON. Ber. C 82.55, H 5.30, N 5.68.

Gef. » 82.81, » 5.37, » 5.68.

Das Chinolyl-benzyl-ke-ton kommt aus Äther in farblosen, rhombischen Krystallen, schmilzt bei 91° und löst sich leicht in Äther und in Alkohol, schwer in Ligroin, nicht in kaltem Wasser.

Das Pikrat schmilzt bei 192°.

Das Jodmethylat erscheint aus Jodmethyl in dunkelorange gefärbten Blättchen vom unscharfen Schmp. 162—164°. Die trockne Verbindung ist haltbar; dagegen zerfällt sie beim Stehen ihrer alkoholischen Lösung an der Luft oder beim Kochen mit Wasser unter Bildung von Benzaldehyd.

0.2083 g Sbst.: 0.1277 g AgJ.

C₁₇H₁₃ON, CH₃J. Ber. J 32.99. Gef. J 33.12.

Das Oxim des Chinolyl-benzyl-ke-tons stellt man zweckmäßig durch mehrstündiges Kochen einer methylalkoholischen Lösung äquivalenter Mengen von Keton und salzsaurem Hydroxylamin dar. Beim Eindunsten der Lösung scheidet sich sein Hydrochlorid in farblosen Kryställchen vom Schmp. 245° ab.

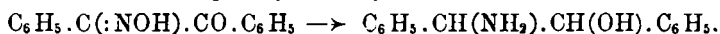
0.2554 g Sbst. gaben nach Carius 0.0922 g AgCl.

C₁₇H₁₄ON₂, HCl. Ber. Cl 11.89. Gef. Cl 11.86.

Das freie Oxim wurde mit Hilfe von Soda und Äther aus obigem Hydrochlorid als eine amorphe Masse gewonnen.

Isonitrosoverbindung des Chinolyl-benzyl-ke-tons, C₉H₆N.CO C(:N.OH).C₆H₅. Zu seiner Bereitung blieben äquimolekulare Mengen Keton, Natriumäthylat und Äthylnitrit bei 0° während 12 Stunden sich selbst überlassen. Nach Verduunsten des Alkohols ließ sich mit absolutem Äther ein

Reduktion des Isonitroso-[phenyl-benzyl-ketons] zum
1.2-Diphenyl-1-oxy-2-amino-äthan,



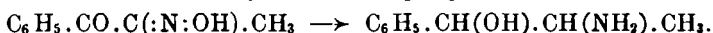
Das durch Einleiten von Wasserstoff in 32 ccm einprozentiger Palladiumchlorürlösung und 16 ccm einprozentiger Gummi-arabicumlösung bereitete Palladium-Sol wurde mit einer Auflösung von 8 g Isonitroso-desoxybenzoin in 150 ccm 33-proz. Alkohols und 10 ccm 20-proz. Salzsäure vereinigt. Bei dem Behandeln dieses Gemisches mit Wasserstoff auf der Schüttelmaschine unter einem Überdruck von 1 Atm. wurden nur etwa $\frac{2}{3}$ der berechneten Menge Wasserstoff verschluckt. Bei der Aufarbeitung resultierten neben 2 g Ausgangsmaterial 5 g des schon bekannten Diphenyl-oxäthylamins (α , β -Diphenyl- β -amino-äthylalkohol) vom Schmp. 165°).

0.3818 g Sbst.: 1.1084 g CO₂, 0.2392 g H₂O.

C₁₄H₁₅ON. Ber. C 78.87, H 7.04.

Gef. » 79.17, » 7.01.

Reduktion des Isonitroso-[phenyl-äthyl-ketons] zum
1-Phenyl-2-amino-propan-1-ol,



5.7 g Isonitroso-phenyläthylketon, 85 ccm Alkohol, 57 ccm Wasser und 7.1 ccm 30-proz. Salzsäure wurden mit einer kolloidalen Palladiumlösung, bereitet aus 23 ccm 1-proz. Palladiumchlorürlösung und 11 ccm 2-proz. Gummi-arabicumlösung versetzt und mit Wasserstoff auf der Schüttelmaschine anfangs bei einem Überdruck von einer, später von 2 Atm. solange behandelt, bis kein Wasserstoff mehr verschwand.

Zur Aufarbeitung der Reaktionsflüssigkeit wurde aufgeköcht, vom flockig ausgeschiedenen Palladium abfiltriert und mehrmals zur Entfernung eines Nebenproduktes (siehe unten) mit Äther extrahiert. Dann wurde mit Alkali übersättigt und das gebildete Hydramin mit Äther gesammelt. Das aus dem Äther hinterbleibende Öl (1.4 g) erstarrte rasch beim Abkühlen und erwies sich als Phenylaminopropanol.

0.1356 g Sbst.: 0.3540 g CO₂, 0.1085 g H₂O. — 0.1518 g Sbst.: 12.2 ccm N (15°, 747 mm).

C₉H₁₃ON. Ber. C 71.52, H 8.61, N 9.37.

Gef. » 71.20, » 8.89, » 9.36.

Das 1-Phenyl-2-amino-propan-1-ol (α -Phenyl- β -methyl- β -amino-äthylalkohol), durch Umkrystallisieren aus Wasser gereinigt

¹⁾ H. Goldschmidt und Polonowska, B. 20, 492 [1887]; 21, 483 [1888]. Das Iso-Diphenyl-oxäthylamin vom Schmp. 129°, E. Erlenmeyer jun., A. 307, 99 [1899], wurde nicht aufgefunden.

gut ausgebildete, büschelförmige, farblose Nadelchen, schmilzt bei 103°. Es ist in Äther und Alkohol sehr leicht löslich, in Benzol schwerer löslich, in Wasser bei Zimmertemperatur etwa im Verhältnis 1:50 löslich. Mit Wasserdämpfen verflüchtigt es sich nicht.

Dieses schon früher von uns flüchtig erwähnte¹⁾ Hydramin hat inzwischen F. W. Calliess²⁾ durch Reduktion des α -Amino-propionphenons erhalten. Sein Präparat muß aber weniger rein als das unserige gewesen sein. Denn es bestand aus gelblich gefärbten Krystallen vom Schmp. 101°.

Seine Angaben über das Hydrochlorid und über das Chloroplatinat können wir bestätigen. Wir fügen hinzu, daß sich das Hydrochlorid aus einem Gemisch von 1 Volumen Alkohol und 3 Volumen Essigäther umkrystallisieren läßt, und daß das Chloroplatinat sich aus der konzentrierten, wäßrigen Lösung in Form langer, gelber Nadeln abscheidet, die nach dem Trocknen bei 100° (wobei, wie auch Calliess berichtet, 2 Mol. Krystallwasser abgegeben werden) bei 208—210° unter Zersetzung schmelzen.

Das Jodmethylat, in der üblichen Weise mit Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung unter allmählichem Zusatz der nötigen Menge Natrium-methylat bereitet, schied sich aus der stark eingeeengten Lösung in Form farbloser Nadeln ab. Es läßt sich durch Umlösen aus Wasser reinigen. 10 ccm kalten Wassers lösen etwa 1 g Jodmethylat. — Schmp. 225°.

0.3953 g Sbst.: 0.2912 g AgJ.

$C_{12}H_{20}ONJ$. Ber. J 39.54. Gef. J 39.81.

In dem oben erwähnten Nebenprodukte (1.2 g) scheint Phenyl-oxy-isonitroso-propan (Oxim des Phenyl-acetylcarbinols), $C_6H_5.CH(OH).C(:N.OH).CH_3$, vorzuliegen, entstanden durch einseitige Reduktion des Isonitroso-phenyläthylketons. Es kam aus Wasser in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 112°, war indifferent gegenüber rotem und blauem Lackmuspapier und reduzierte Fehlingsche Lösung erst nach dem Kochen mit Schwefelsäure.

0.1680 g Sbst.: 0.4023 g CO_2 , 0.1029 g H_2O . — 0.1079 g Sbst.: 0.2570 g CO_2 , 0.0657 g H_2O . — 0.1699 g Sbst.: 13.3 ccm N (20°, 756 mm).

$C_9H_{11}O_2N$. Ber. C 65.45, H 6.67, N 8.49.

Gef. » 65.31, 64.96, » 6.85, 6.81, » 9.07.

III. Über eine neue Methode zur Darstellung von 1.2-Aminoketonen aus Ketonen.

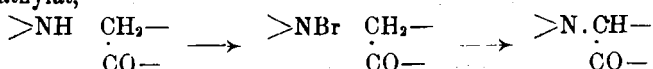
(Mitbearbeitet von Hrn. Peter Rieper.)

Die partielle Synthese³⁾ des Cinchonins aus Cinchotoxin beruht auf der Verwendung eines Halogen-imins als Zwischenprodukt.

¹⁾ B. 44, 827, Fußnote 1 [1911]. ²⁾ Ar. 250, 150 [1912].

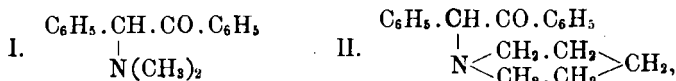
³⁾ Rabe, B. 44, 2088 [1911].

Das *N*-Brom-cinchotoxin verliert nämlich unter dem Einfluß von Natriumäthylat,



intramolekular Bromwasserstoff unter Rückbildung des bicyclischen Chinuclidin-Ringes.

Wir sind damit beschäftigt, diese Reaktion auf ihre Verallgemeinerung hin zu prüfen¹⁾. Es wurde zunächst festgestellt, daß das Phenylbenzylketon (Desoxybenzoin) mit *N*-Chlordimethylamin in Dimethylamino-benzyl-phenyl-keton (I) und mit *N*-Chlorpiperidin in Piperidino-benzyl-phenyl-keton (II):



unter intermolekularer Abspaltung von Chlorwasserstoff übergeht.

Dimethylamino-benzyl-phenyl-keton.

Zu einer Auflösung von 27.5 g Phenylbenzylketon in 150 g Natriumäthylatlösung, enthaltend 2.95 g Natrium, tropfte unter Umschütteln eine alkoholische Lösung von 10.0 g Chlordimethylamin (1 Mol. Chlorkörper auf 1.1 Mol. Keton). Die Umsetzung trat sofort ein und wurde durch Erhitzen auf dem Wasserbade zu Ende geführt. Nach Beseitigung des ausgeschiedenen Chlornatriums wurde die rötlich gefärbte Lösung eingengt, der Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure bis zur sauren Reaktion auf Kongopapier versetzt und das überschüssige Keton mit Äther beseitigt. Aus der sauren Lösung schied endlich Natronlauge das gebildete Amin aus. Es wurde mittels Äther gesammelt, über Kaliumcarbonat getrocknet und bei starkem Minderdruck fraktioniert. Ausbeute 10.5 g.

0.2493 g Sbst.: 0.7360 g CO₂, 0.1640 g H₂O. — 0.2639 g Sbst.: 14.0 cem N (21°, 751 mm).

C₁₆H₁₇ON. Ber. C 80.33, H 7.11, N 5.86.

Gef. » 80.51, » 7.36, » 6.08.

Das Dimethylamino-benzyl-phenyl-keton, ein grünlich-gelbes, dickflüssiges Öl von charakteristischem Geruch, siedet bei 193° (F. g. i. D.) und 15 mm Druck. In Wasser sehr schwer, in den gebräuchlichen organischen Solvenzien leicht löslich. An der Luft zersetzt es sich, wobei der Geruch nach Benzaldehyd auftritt.

Das Jodmethylat schied sich beim Stehen einer Auflösung desamins in überschüssigem Jodmethyl in derben, farblosen Krystallen vom Schmp. 153° ab.

¹⁾ Nicht nur *N*-Halogenamine, sondern auch *N*-Halogenamide sollen geprüft werden.

0.1985 g Sbst.: 0.1222 g AgJ.

$C_{16}H_{17}ON, CH_3J$. Ber. J 33.33. Gef. J 33.28.

Das Hydrochlorid, mit ätherischer Salzsäure bereitet: farblose, in Wasser spielend lösliche Krystalle, die unscharf zwischen 206° und 210° unter Zersetzung schmelzen.

0.2070 g Sbst.: 0.1061 g AgCl.

$C_{16}H_{17}ON, HCl$. Ber. Cl 12.88. Gef. Cl 12.67.

Das Chloroplatinat, aus obigem Salz in verdünnt-alkoholischer Lösung dargestellt: goldgelbe, hexagonale Blättchen vom Zersetzungspunkt 199°

0.2002 g Sbst.: 0.0439 g Pt.

$(C_{16}H_{17}ON)_2H_2PtCl_6$. Ber. Pt 21.96. Gef. Pt 21.93.

Das Pikrat eignet sich nicht zur Identifizierung. Aus stark konzentrierter, alkoholischer Lösung: gelbe, tafelförmige Prismen vom Zersetzungspunkt 148° .

Das Pikrolonat ist sehr schwer löslich in Alkohol und in Wasser. Aus Alkohol orange gefärbte, vierseitige, rechtwinklige, tafelförmige Prismen vom Schmp. 174° und Zersetzungspunkt 180° .

0.3234 g Sbst.: 39.9 ccm N (23° , 754 mm).

$C_{16}H_{17}ON, C_{10}H_8O_5N_4$. Ber. N 13.93. Gef. N 14.12.

Piperidino-benzyl-phenyl-keton.

Die Darstellung dieses 1.2-Aminoketons entspricht der oben gegebenen Vorschrift. Wir gingen aus von 14 g Keton, 9 g *N*-Chlorpiperidin und 1.7 g Natrium und erhielten 3 g des gewünschten Körpers. Seine Isolierung gestaltet sich einfacher, da er sich aus seiner konzentrierten, ätherischen Lösung in langgestreckten, seidenglänzenden, feinen Prismen vom Schmp. 82° abscheidet.

0.2693 g Sbst.: 11.9 ccm N (23° , 752 mm).

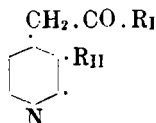
$C_{19}H_{21}ON$. Ber. N 5.02. Gef. N 5.04.

Sein Jodmethylat, in Jodmethyl bereitet und mit Äther ausgefällt: gelbliche, amorphe Masse vom Schmp. 182° .

IV. Über eine Synthese des 2.6-Dimethyl-pyridin-3-carbonsäureesters.

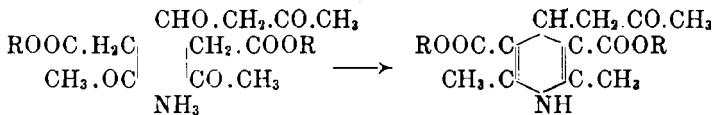
(Mitbearbeitet von Hrn. Ernst Milarch.)

Die Rückverwandlung des Cinchotoxins in das Cinchonin legt den Aufbau von γ -substituierten Pyridinen der allgemeinen Formel

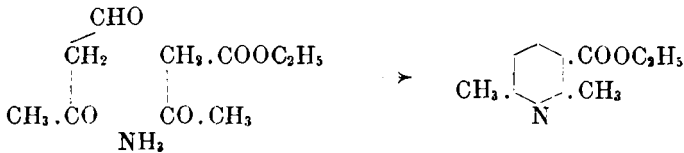


nahe. Dementsprechend haben wir versucht, ob sich nicht je ein

Molekül Formyl-aceton (Oxymethylen-aceton) und Ammoniak mit 2 Mol. Acetessigester im Sinne des Schemas:



zu einem γ -Acetonyl-dihydropyridin vereinigen. Aber so sehr auch die Reaktionsbedingungen variiert¹⁾ wurden, immer beteiligte sich nur 1 Mol. Acetessigester, indem sich der in der Literatur²⁾ flüchtig beschriebene 2.6-Dimethyl-pyridin-3-carbonsäure-äthylester,



bildete³⁾.

Kondensation von Formylaceton, Acetessigester und Ammoniak. Zu einer Mischung von 139 g Natrium-Formylaceton und 334 g Acetessigester fügt man 1000 ccm alkoholisches Ammoniak, enthaltend 74 g Ammoniak, und weiter 77.2 g Eisessig hinzu. Es tritt heftige Erwärmung ein, die Flüssigkeit färbt sich gelb und nimmt eine breiige Konsistenz an. Zur Vollendung der Reaktion erhitzt man auf dem Wasserbade am Rückflußkühler unter häufigem Umschütteln etwa 4 Stunden, setzt dann Wasser hinzu, treibt den Alkohol mit Wasserdampf ab und extrahiert schließlich mit Äther. Der Ätherrückstand wird zur Zerlegung von gebildetem Amino-crotonsäureester mit verdünnter Schwefelsäure auf dem kochenden Wasserbade behandelt. Aus der stark sauren Lösung entfernt man den größten Teil des Acetessigesters durch Ausschütteln mit Äther und setzt den Pyridincarbonsäureester durch Lauge in Freiheit. Er wird in Äther aufgenommen, durch wiederholtes Ausschütteln mit starker Natronlauge vom Rest des beigemengten Acetessigesters befreit, über Kaliumcarbonat getrocknet und endlich bei etwa 18 mm Druck mehrmals destilliert. Ausbeute 60 g.

1) Unter anderem benutzten wir an Stelle von Acetessigester den Amino-crotonsäureester.

2) Weiß, B. 19, 1305 [1886]; Knoevenagel und Fuchs, B. 36, 2857 [1903].

3) Die drei Komponenten könnten theoretisch auch zum isomeren 2.4-Dimethylpyridin-3-carbonsäureester zusammentreten. Dieser Ester war aber im Reaktionsprodukte nicht aufzufinden.

Der 2.6-Dimethyl-pyridin-3-carbonsäure-äthylester, ein schwach gelblich gefärbtes Öl, besitzt einen eigenartigen, anhaftenden Geruch und ist mit Wasserdämpfen, wenn auch schwer, flüchtig. Er siedet bei 129—130° (F. g. i. D.) und 18 mm Druck oder bei 244—245° (F. g. i. D.) und 747 mm Druck¹⁾.

Physikalische Konstanten: Volumgewicht $d_4^{20} = 1.060$; Brechungsexponent $n_D^{20} = 1.5070$. Mol.-Refr. M_{Na} gefunden = 50.25; für $C_{10}H_{13}O_2N\sqrt{2}$ berechnet²⁾ = 49.71.

0.2240 g Sbst.: 0.5498 g CO_2 , 0.1446 g H_2O . — 0.1820 g Sbst.: 12.8 ccm N (17°, 747 mm).

$C_{10}H_{13}O_2N$. Ber. C 67.04, H 7.26, N 7.82.

Gef. » 66.90, » 7.23, » 8.13.

Pikrat: Aus Alkohol, in dem es schwer löslich ist, in Form gelber Nadeln vom Schmp. 137°.

Pikrolonat: Aus alkoholischer Lösung gelbe Nadeln vom Schmp. 142° unter Zersetzung.

Bei der Eliminierung der Carbäthoxylgruppe entstand lediglich 2.6-Dimethyl-pyridin³⁾. Denn das Abbauprodukt siedete bei 142—143° unter 730 mm Druck, sein Quecksilberdoppelsalz schmolz bei 186°, sein Chloraurat bei 124.5°, sein Chlorplatinat bei 208°; bei der Oxydation endlich entstand die Pyridin-2.6-dicarbonensäure⁴⁾ vom Schmp. 230°⁵⁾.

270. J. v. Braun und H. Deutsch: Synthesen in der fettaromatischen Reihe. V. ω, ω' -Diaryl-paraffine.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Breslau.]

(Eingegangen am 4. Juli 1912.)

Vor mehreren Jahren hat der eine von uns gezeigt⁶⁾, daß die Einwirkung von Natrium auf geiodete Phenyläther, $C_6H_5O \cdot (CH_2)_x \cdot J$, die vom γ -Phenoxy-propyljodid, $C_6H_5O \cdot (CH_2)_3 \cdot J$, ab im Sinne der Würtzischen Reaktion verläuft, nicht nur die zu erwartenden Diphenoxy-Verbindungen, $C_6H_5O \cdot (CH_2)_x \cdot (CH_2)_x \cdot OC_6H_5$, liefert,

¹⁾ Weiß, B. **19**, 1305 [1886] gibt den Siedepunkt bei 240° unter Atmosphärendruck an; Knoevenagel und Fuchs, B. **36**, 2857 [1903] fanden 140—142° unter 30 mm Druck.

²⁾ Ph. Ch. **75**, 605 [1911]; **79**, 484 [1912].

³⁾ Ladenburg und Roth, A. **247**, 28 [1888].

⁴⁾ Ladenburg und Roth, A. **247**, 33 [1888].

⁵⁾ Weitere Belege findet man in der Dissertationsschrift von Ernst Milarch, Jena 1911.

⁶⁾ B. **42**, 4541 [1909].