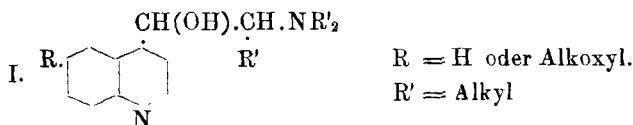


11. Adolf Kaufmann: Über die Synthese der Cinchoninsäuren.

(Eingegangen am 6. Oktober 1917.)

Die Cinchonin- und Chininsäure resp. deren Nitril oder Ester sind in den letzten Jahren zu den Ausgangsprodukten aller Arbeiten über den Aufbau der China-Alkaloide oder ihnen nah verwandter Basen geworden. Auf einer bequemen Synthese der Cyan-chinoline¹⁾ fußend, habe ich mit Peyer²⁾ die entsprechenden Säuren, mit Peyer und Kunkler³⁾ die 4-Chinolyl-ketone und schließlich die den Chinaalkaloiden nah verwandten 4-(α -Oxy- β -dialkyl-amino-alkyl)-chinoline der Formel I dargestellt⁴⁾:



Paul Rabe, der mir so gerne die Berechtigung zur Erforschung dieses Gebietes absprechen möchte, hat nachher mit seinen Schülern durch das Studium einiger Nebenreaktionen und Umwege unsere Untersuchungen vervollständigt⁵⁾. Neben den von uns empfohlenen Cyan-chinolinen benutzt Rabe zu seinen Synthesen auch die Ester der Cinchoninsäuren als Ausgangsmaterial, wobei er konsequent unterläßt anzugeben, wie er diese gewinnt.

Zwar steht in einer seiner Abhandlungen⁶⁾, daß die Cinchoninsäure bereits von Knorr⁷⁾ synthetisiert worden sei und deshalb ein Erfolg in meiner Cyan-chinolin-Synthese nicht erblickt werden könne. Prüft man aber diese Angabe nach, so findet man, daß Knorr allerdings Cinchoninsäure erhalten hat, indem er das aus dem Acetessigsäure-anilid mit Vitriolöl erhaltene Oxy-methyl-chinolin vorerst mit Zinkstaub reduzierte und dann durch Oxydation des gewonnenen Methyl-chinolins zur Cinchoninsäure die Konstitution seines Chinolinderivats als Oxy-lepidin ermittelt hat. Es ist aber doch anzunehmen, daß ebensowenig wie Knorr es getan, Rabe mit dieser Methode das Problem der künstlichen Darstellung von Cinchoninsäuren als gelöst betrachtet. Noch merkwürdiger aber ist der Hinweis von Rabe auf die Synthese Pfitzingers⁸⁾ zur Darstellung α -substituierter Cincho-

¹⁾ B. 42, 3776 [1909]; 44, 2058 [1911]. ²⁾ B. 45, 1805 [1912].

³⁾ B. 45, 3090 [1912]; 46, 57 [1913]. ⁴⁾ B. 46, 1823 [1913].

⁵⁾ B. 46, 1026, 1032 [1913]; 50, 144 [1917].

⁶⁾ B. 46, 1026 Fußnote. ⁷⁾ A. 236, 87 [1886].

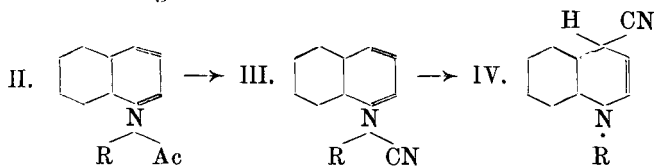
⁸⁾ J. pr. [2] 56, 283 [1897].

ninsäuren. Denn Pfitzinger schreibt dort selbst ausdrücklich: »Es gelang mir trotz zahlreicher Versuche überhaupt nicht, den Acetaldehyd mit der Isatinsäure zu Cinchoninsäure zu kondensieren.« Zum Aufbau der Chinaalkaloide bedürfen wir aber, wie Rabe wohl weiß, nicht α -substituierter Chinoline, sondern gerade der Cinchoninsäure und ihrer *p*-Alkoxyderivate, und solange also Rabe keine neue Methode zu deren Herstellung bekannt gibt und sich der unsrigen nicht bedienen will, muß wohl angenommen werden, daß er sich die Ausgangsprodukte zu seinen Chinaalkaloid-Synthesen durch Oxydation oder Aufspaltung gerade dieser Alkaloide selbst bereitet, ein Verfahren, in dem ich meinerseits nach Rabescher Ausdrucksweise »keinen Erfolg« erblicken kann.

Die Unzulänglichkeit aller früheren Verfahren zur Synthese der Chininsäure haben übrigens an Hand eigener Versuche A. Pictet und Misner¹⁾ dargetan und diesem Umstande zugeschrieben, »daß der künstliche Aufbau der Chinaalkaloide, von Chinolinen ausgehend, bisher nicht in Angriff genommen wurde.« Seither sind nicht unbedeutende Resultate in dieser Richtung erzielt worden, und es empfiehlt sich wohl auf die Grundlage dieser Arbeiten, die Synthese der Cyan-chinoline, zurückzukommen und mit einigen, für die Erzielung konstanter Ausbeuten wichtiger Veränderungen in der Aufarbeitung der Reaktionsprodukte zu beschreiben.

Cyan-chinolane.

Gemeinsam mit A. Albertini²⁾ habe ich früher nachgewiesen, daß die quartären Salze des Chinolins II in wäßriger, kalter Lösung mit Cyankalium behandelt, durch Umlagerung der primär gebildeten Chinoliniumcyanide III in ätherlösliche, wohlkristallisierende 4-Cyan-chinolane IV übergehen:



Die Isolierung dieser sehr zersetzlichen Nitrile gelingt in den allermeisten Fällen aber nur, wenn der Reaktionsmischung Äther zugesetzt wird, der das Produkt alsbald extrahiert oder doch die Krystallisation desselben veranlaßt. Hat diese einmal eingesetzt, so ist eine Verharzung der Substanz nicht mehr zu befürchten, während

¹⁾ B. 45, 1800 [1912]. ²⁾ B. 42, 3775 [1909].

unter anderen Bedingungen — ohne Äther — nur gelbe, bald dunkel werdende und nicht erstarrende Öle ausfallen¹⁾).

Das aus 80 g *p*-Methoxy-chinolin und 65 g Dimethylsulfat erhaltene Anlagerungsprodukt wird in 200 ccm kaltem Wasser gelöst, die Lösung in einer gut verschließenden, weithalsigen Flasche mit 50 ccm Äther überschichtet, dann auf einmal eine Lösung von 37.5 g 96-proz. Cyankalium in 75 ccm Wasser zugegeben und auf der Maschine geschüttelt. Nach kurzer Zeit beginnt sich ein dicker Krystallbrei auszuschcheiden. Nach zwei Stunden wird er abgesaugt, gründlich mit Wasser und darauf einige Male mit Äther ausgewaschen, bis dieser nicht mehr braun durchläuft und die Krystalle gelblich-rosa gefärbt sind. Sie werden im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Die Ausbeute beträgt 88—90 g. Das Produkt schmilzt bei 82°.

0.1324 g Sbst.: 0.3504 g CO₂, 0.0695 g H₂O. — 0.1253 g Sbst.: 16.5 ccm N (19°, 717 mm).

C₁₂H₁₂ON₂. Ber. C 72.0, H 6.0, N 14.0.

Gef. » 72.2, » 5.9, » 14.3.

Dieses Verfahren ist der von Kaufmann und Albertini früher empfohlenen Darstellung vorzuziehen. Es erspart die großen Mengen Äther, die zur vollständigen Lösung des Cyanchinolans notwendig sind. Auch die früher beschriebenen Nitrile sind in derselben Weise isolierbar. Die Ausbeute ist je nach dem Substituenten im Chinolinkerne etwas verschieden; sie blieb aber beim unsubstituierten Chinolin mit 75 % am niedrigsten.

Von den von meinen Mitarbeitern früher dargestellten Nitrilen sei noch mit einigen Worten der Nitro-cyan-chinolane gedacht.

Beim Versetzen einer wäßrigen Lösung von 5-Nitro-chinolin-jodmethylat²⁾ mit Cyankalium und einigen ccm Äther habe ich seinerzeit zuerst, schon nach wenigen Minuten die Abscheidung prachtvoll ausgebildeter Krystalle aus der Ätherschicht beobachten können, die sich in der Folge als die des 5-Nitro-*N*-methyl-4-cyan-chinolans erwiesen. In der Tat zeichnet sich der Körper durch eine enorme Krystallisationsfähigkeit aus, und diese Umsetzung eignet sich deshalb vortrefflich zum Vorlesungsversuch. Das Nitroderivat ist in Äther ziemlich schwer löslich und schießt daraus in mächtigen, hellgelben Würfeln oder langen Säulen an, die unter Verkohlung nach vorheriger allmählicher Zersetzung bei 78° zerfallen.

¹⁾ B. 32, 3119 [1899].

²⁾ Thèse M. Holsboer, Genève 1908.

Die Analyse dieser und der folgenden Nitrokörper gibt nur beim guten Mischen der Substanz mit Kupferoxyd und sorgfältigem langsamem Verbrennen brauchbare Werte.

0.1427 g Sbst.: 0.3207 g CO₂, 0.0575 g H₂O. — 0.1413 g Sbst.: 25 ccm N (16°, 728 mm).

C₁₁H₉O₂N₃. Ber. C 61.4, H 4.2, N 19.5.
Gef. » 61.3, » 4.5, » 19.8.

Analog verhält sich das 8-Nitro-*N*-methyl-4-cyan-chinolan. Es krystallisiert in prächtigen, gelben Prismen, die bei 90—92° unter Verkohlung verpuffen.

0.1551 g Sbst.: 0.3487 g CO₂, 0.0612 g H₂O. — 0.1107 g Sbst.: 18.5 ccm N (18°, 734 mm).

C₁₁H₉O₂N₃. Ber. C 61.4, H 4.2, N 19.5.
Gef. » 61.3, » 4.4, » 18.7.

Das 6-Nitro-*N*-methyl-4-cyan-chinolan ist in Äther nahezu unlöslich. Trotzdem empfiehlt sich auch hier der Zusatz von wenig Äther zur Reaktionsmischung, da davon Verunreinigungen in Lösung gehalten werden, während das Nitril sofort als hellgelbes Krystallpulver ausfällt. Es schmilzt, ebenfalls unter vollständiger Verkohlung, bei 108°.

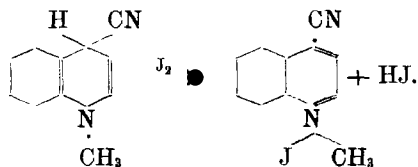
0.1445 g Sbst.: 0.3259 g CO₂, 0.0563 g H₂O.

C₁₁H₉O₂N₃. Ber. C 61.4, H 4.2.
Gef. » 61.5, » 4.4.

Alle drei Nitroderivate riechen deutlich nach Blausäure. Sie zeigen in erhöhtem Maße die leichte Oxydierbarkeit dieser Körperklasse. An der Luft werden sie oberflächlich sehr bald braun, dann schwarz. Es kommt auch vor, daß sie, aus dem Vakuumexsiccator an die Luft gebracht, unter spontaner Zersetzung verpuffen.

Oxydation der Cyan-chinolane durch Jodlösung.

Die Oxydation des Methyl-cyan-chinolans habe ich zuerst mit Widmer¹⁾ beschrieben:



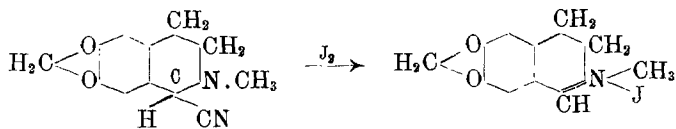
Zur Neutralisation der entstehenden Jodwasserstoffsäure wurde dort Zusatz von Natriumacetat empfohlen. Später glaubten wir

¹⁾ B. 44, 2061 [1911].

das Verfahren noch einfacher gestalten zu können, indem wir die Isolierung der Cyanchinolane umgingen und direkt deren Ätherlösungen der Jodoxydation unterwarfen¹⁾. Dabei war aber fast unmöglich, nur die genau notwendige Menge Jod zuzusetzen, und es bildeten sich deshalb in der Regel neben den Jodalkylaten auch mehr oder weniger große Mengen von Perjodiden, die durch schweflige Säure reduziert wurden. Nachdem es nun keine Schwierigkeit mehr macht, jedes Cyanchinolan in fester Form zu isolieren, kann man auch bei der Oxydation die genau berechnete Menge Jod in Anwendung bringen und dadurch ein perjodidfreies Jodmethylat erhalten. Ferner zeigte sich auch, daß Natriumacetat als jodwasserstoffbindendes Mittel häufig die Abscheidung schwarzer Schmierer hervorruft, besonders wenn größere Mengen oxydiert werden sollten. Sehr gleichmäßige Resultate erzielt man dagegen, wenn man an Stelle von Natriumacetat Pyridin verwendet.

Das Chinolan wird in der doppelten Gewichtsmenge trocknen technischen Pyridins gelöst und diese Lösung auf einen Schuß unter Umschwenken in eine kalte Lösung von der berechneten Menge Jod (2 Atome) im achtfachen Gewicht 98-proz. Alkohol eingegossen. Die nun eintretende Selbsterwärmung wird nicht durch äußere Kühlung gemäßigt. Sehr bald beginnt das Reaktionsprodukt in roten Kristallen sich auszuscheiden. Nach dem Stehen über Nacht wird es abgesaugt, mit Alkohol ausgewaschen, bis dieser fast farblos abläuft, und auf dem Dampfbade getrocknet. Die nach diesem Verfahren erhaltenen Produkte sind frei von Perjodiden und zur Verarbeitung auf Cyanchinoline ohne weiteres geeignet. Die Ausbeuten sind bei den Homologen verschieden, von der Größe der in Arbeit genommenen Mengen jedoch unabhängig. Methyl-cyan-chinolan gibt über 90 % der Theorie, das 6-Methoxy-Derivat 74 %, das Äthoxy-Homologe 65 % der Theorie an reinem Jodmethylat.

Bei einigen anderen Derivaten verläuft die Reaktion jedoch in anderem Sinne, indem unter Abspaltung der Cyangruppe das ursprüngliche Jodmethylat regeneriert wird. So erhielt ich aus Hydrastinin mit Cyankalium in üblicher Weise ein ätherlösliches Cyanid, das auch nach längerem Stehen nicht erstarrte, beim Behandeln mit Jodlösung aber das Hydrastininjodid zurückbildete:

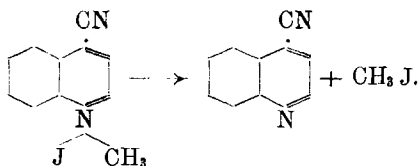


¹⁾ B. 45, 1807 [1912].

Die gleiche Beobachtung hatte ich schon früher mit Otto Zeller bei der Oxydation der oben beschriebenen Nitro-cyan-chinolane gemacht¹⁾. Statt der gesuchten Jodmethylate von Nitrocinchoninsäurenitrilen bildeten sich die durch Perjodide verunreinigten quaternären Jodide der Nitrochinoline zurück, neben kleinen Mengen jodfreier, weißer Substanz, die wir nicht näher untersuchten. Auch Brom in Chloroformlösung wirkt auf die Nitro-cyan-chinolane unter Bildung halogenfreier, farbloser Körper ein.

Spaltung der Cyan-chinolin-jodmethylate in Cyan-chinolin und Jodmethyl durch Erhitzen.

Zur Regenerierung der tertiären Base aus ihren Jodalkylaten haben wir vor einigen Jahren²⁾ Erhitzen der quartären Salze unter vermindertem Druck — im Wohlschen Vakuum — vorgeschlagen und damit auch noch bei recht empfindlichen Substanzen gute Resultate erzielt³⁾. Die Methode ist leider aber auch im Laboratorium nicht gerade bequem. Für die Abspaltung des Jodmethyls aus dem Cyan-chinolin-jodmethylat ist jedoch Destillation im Vakuum nicht einmal nötig. Schon beim einfachen Erhitzen des Salzes über freier Flamme geht das Jodmethyl rasch über, und das Nitril kann nachher unter gewöhnlichem Druck abdestilliert werden:



Man gewinnt es als eine durch Jod etwas bräunlich gefärbte strahlig-krySTALLINISCHE Masse, die bei nochmaliger Destillation über wenig Magnesium schön weiß wird. Die Ausbeute an Nitril beträgt bei kleineren Versuchen über 90 %⁴⁾, bei Verarbeitung größerer Mengen etwa 80 % der Theorie. Im Vakuum sinkt die Ausbeute allerdings auch bei großen Quantitäten nicht unter 90 %.

Weit empfindlicher zeigen sich beim Erhitzen die Jodmethylate der *p*-Alkoxy-cyan-chinoline. Methoxy-cyan-chinolin-jodmethylat V. namentlich spaltet auch im Vakuum nur unter teilweiser

¹⁾ s. B. 45, 1805 [1912] Fußnote.

²⁾ B. 46, 50 [1913].

³⁾ s. z. B. B. 45, 1418 [1912].

⁴⁾ B. 42, 2062 [1909].

