

27. Richard Weller: Über die Einwirkung von Brom auf Dihydro-chinin und Dihydro-cuprein¹⁾.

(Eingegangen am 1. November 1920)

A. Christensen²⁾ hat in verschiedenen Arbeiten die Einwirkung von Brom auf Chinaalkaloide und in einer weiteren Arbeit³⁾ auch die Einwirkung von Chlor auf Chinin untersucht.

Brom wirkt auf Chinin, Cinchonin und Cinchonidin derart ein, daß sich zunächst durch Absättigung der Vinylgruppe Alkaloiddibromide und bei weiterer Einwirkung Alkaloiddibromidperbromide bilden.

Bei der Einwirkung von Chlor als Chlorwasser auf Chinin erhielt er, je nachdem, ob er 1, 2 oder 3 Mol. Chlor anwandte, Chininoxychlorid, $C_{20}H_{24}Cl(OH)N_2O_2$, 5-Chlorcupreinoxychlorid, $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2 + 4H_2O$, unter Abspaltung von Methylalkohol, und 5-Dichlor-6-ketocinchonin-oxychlorid, $C_{19}H_{21}Cl_2N_2O_2$ unter Eintritt eines weiteren Chloratoms und Aufhebung der Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 der Chinolingruppe.

Die Einwirkung von Brom auf Dihydro-chinaalkaloide war bisher in der Literatur nicht beschrieben. Der Aufklärung der Frage, inwiefern die Gruppe $CH_2.CH_3$ in der Seitenkette eine Änderung der Reaktion gegenüber der Gruppe $CH=CH_2$ bzw. $C.HCl.CH_2.OH$ hervorruft, sollen die nachstehenden Untersuchungen dienen: über die Einwirkung des Broms auf Salze des Dihydro-chinins und Dihydro-cupreins, sodann über den Einfluß des Wassers auf die so gebildeten Dibromide und schließlich über die Abspaltung des Halogens aus den entstandenen Monobromderivaten.

Dihydrochinin-Sulfat, $(C_{20}H_{26}N_2O_2)_2H_2SO_4 + 6H_2O$, wurde durch doppelte Umsetzung in das bereits bekannte Dihydrochinin-bromhydrat übergeführt und aus diesem mit Brom in abs. Alkohol das orangegelbe Dihydrochinin-dibromid-bromhydrat gewonnen.

$C_{20}H_{26}N_2O_2Br_2, HBr$. Ber. Br 42.3. Gef. Br 42.72.

Beim Bromieren des Dihydrochinin-Sulfates mit Brom und abs. Alkohol wurde ein ebenfalls orangegelbes Dihydrochinin-dibromid-Sulfat erhalten.

$(C_{20}H_{26}N_2O_2Br_2)_2, H_2SO_4$. Ber. Br 29.9, H_2SO_4 9.16.

Gef. » 29.56, » I. 9.01, II. 9.08.

¹⁾ Auszug aus der Inaugural-Dissertation, Frankfurt a. M., 1919.

²⁾ J. pr. [2] 63, 313; 68, 425; 69, 193.

³⁾ B. Dtsch. Pharm. Ges. 1915, 266ff.

Aus Dihydrochinin-Chlorhydrat auf dem gleichen Wege das entsprechende Dihydrochinin-dibromid-Chlorhydrat,

$C_{20}H_{26}N_2O_2Br_2, HCl$. Ber. Halogensilber 98.85. Gef. Halogensilber 98.76, und aus Dihydrocuprein (Base), je nach Zusatz von 1 Mol. Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure und nachfolgender Bromierung, Dihydrocuprein-dibromid-Chlorhydrat bzw. -Bromhydrat.

$C_{19}H_{24}N_2O_2Br_2, HCl$. Ber. Halogensilber 101.57. Gef. Halogensilber 101.37.

$C_{19}H_{24}N_2O_2Br_2, HBr$. Ber. Br 43.4. Gef. Br 43.16.

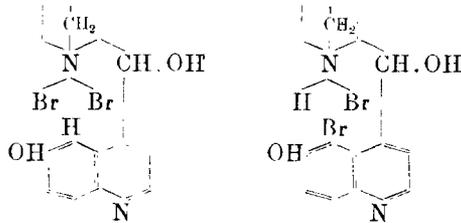
Sämtliche Dibromide sind gelbe bis orangegelbe, gut krystallisierte Körper ohne Krystallwasser, deren Schmelzpunkte wegen Zersetzung nicht festzustellen waren. Die Dibromide des Dihydrochinins sind in Alkalien unlöslich. Zur Reindarstellung für die Analysen wurde aus abs. Alkohol umkrystallisiert. Die Halogenbestimmungen wurden durch Erwärmen mit Ammoniak und Silbernitrat und darauffolgendes Ansäuern vorgenommen.

Über die Einwirkung von Wasser auf seine Perbromide bemerkt Christensen, daß sie sich in kaltem Wasser allmählich lösten und daß sich aus dieser Lösung ein geringer, orangefarbiger Niederschlag abscheide. Er nimmt an, daß die zwei Atome ionisierbaren Broms beim Behandeln mit Wasser in Bromwasserstoff übergehen, und daß die Auflösung des Chinindibromid-Bromhydrat-Perbromids, $C_{20}H_{24}N_2O_2Br_2, 2HBr, Br_2$, ein anderes Alkaloid enthalte, dem vielleicht die Formel $C_{20}H_{22}N_2O_2Br_2$ zukäme. Hierüber seien jedoch noch Untersuchungen im Gange.

Dieser Annahme Christensens, daß beide Atome ionisierbaren Broms in Bromwasserstoff übergehen, kann ich nach den Ergebnissen meiner Untersuchungen über den Einfluß des Wassers auf die Dibromide der Dihydrochinaalkaloide nicht beipflichten. Die Arbeitsmethode war auch etwas anders, insofern als Christensen die Körper mit Wasser stehen ließ, während ich sie mit Wasser in verschlossener Flasche im Wasserbade bis zur Lösung erwärmte, worauf sich beim Erkalten schön krystallisierte Körper abschieden, Monobromderivate, je nach dem in Arbeit genommenen Dibromid, salzsaures-bromwasserstoffsäures, zweifach-bromwasserstoffsäures und schwefelsäures-bromwasserstoffsäures oder, falls neutralisiert wurde, bromwasserstoffsäures Monobromderivat. Beim Neutralisieren wurde zuerst die Salzsäure und Schwefelsäure, dann erst die Bromwasserstoffsäure weggenommen.

Wie die Bezeichnung Monobromderivat besagt, wurde nur ein ionisierbares Bromatom in Bromwasserstoff verwandelt, während das

andere ein Wasserstoffatom im Benzolring der Chinolingroupe und zwar das in 5-Stellung substituierte:



Durch Oxydation mit Salpetersäure nach Weidel und v. Schmidt¹⁾ wurde die von diesen Forschern beschriebene Cinchomeronsäure erhalten, ein Beweis, daß das Bromatom nicht in den Pyridinring, sondern in den Benzolring eingetreten sein muß.

Merkwürdigerweise erhält man sowohl aus den Dibromiden des Dihydro-chinins, als auch aus denen des Dihydro-cupreins beim Behandeln mit Wasser und nachfolgender Neutralisation den gleichen Körper: Brom-dihydro-cuprein-Bromhydrat, $C_{19}H_{23}N_2O_2Br$, $HBr + 3\frac{1}{2} aq.$ Dies ergab sowohl die Übereinstimmung der Analysen der aus den Dibromiden des Dihydrochinins und des Dihydrocupreins gewonnenen Monobromderivate, als auch die Alkalllöslichkeit des aus den Dibromiden des Dihydrochinins gewonnenen Körpers. Durch die Elementaranalyse wurde festgestellt, daß das aus den Dihydrochinindibromiden erhaltene Monobromderivat ein C-Atom weniger enthält als das entsprechende Dibromid. Das Methyl der Methoxygruppe im Chinolinteil der Dihydrochinindibromide muß also durch die Behandlung mit Wasser abgespalten worden sein.

Brom-dihydrocuprein-Dibromhydrat (aus Dihydrocuprein-dibromid-Bromhydrat), $C_{19}H_{23}N_2O_2Br$, $2HBr + 2\frac{1}{2} aq.$ Schmp. 248—253°.

Ber. Br 40.13, H_2O 7.52.

Gef. » 40.11, » 7.66.

Brom-dihydrocuprein-Bromhydrat-Sulfat (aus Dihydrochinindibromid-Sulfat), $(C_{19}H_{23}N_2O_2Br, HBr)_2H_2SO_4 + H_2O.$ Schmp. 224—226°.

Ber. Br 30.19, H_2O 1.7, H_2SO_4 9.24.

Gef. » 30.0, » 1.89, » 9.0.

Brom-dihydrocuprein-Bromhydrat-Chlorhydrat, $C_{19}H_{23}N_2O_2Br$, $HBr, HCl + 4 aq.$ Schmp. 245—248°.

1 Aus Dihydrochinindibromid-Chlorhydrat.

Ber. Halogensilber 88.97, H_2O 12.4.

Gef. » 88.74, » 12.24.

¹⁾ B. 12, 1146 [1879].

2. Aus Dihydro-cuprein-dibromid-Chlorhydrat.

Ber. Halogensilber 88,97, H₂O 12,4.

Gef. » 89,03, I. 12,1, II. 12,04.

Brom-dihydrocuprein-Bromhydrat, C₁₉H₂₃N₂O₂Br, HBr + 3 aq.
Schmp. 91-92°.

1. Aus Dihydrochinin-dibromid-Chlorhydrat.

Ber. C 48,3, H 5,09, Br 29,91, H₂O 11,73.

Gef. 48,1, » 5,21, » 29,97, » 11,5.

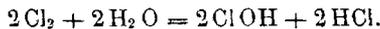
2. Aus Brom-dihydrocuprein-Bromhydrat-Chlorhydrat.

Ber. C 48,3, H 5,09, N 5,93, Br 29,91, H₂O 11,73.

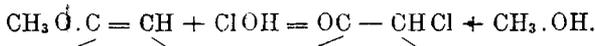
Gef. » 48,21, » 5,26, » 6,29, » I. 29,79, II. 30,03, » 11,63.

Bei der Einwirkung von Brom auf Chinin hat Christensen eine derartige Abspaltung des Methyls der Methoxygruppe und Eintritt von Halogen in die 5-Stellung des Chinolin-Anteiles nicht beobachtet, wenigstens finden sich keine Angaben darüber, wohl aber bei der Einwirkung von Chlor auf Chinin (l. c.).

Er nimmt an, daß das Chlor als unterchlorige Säure auf das Chinin wirkt:



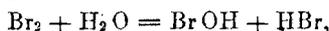
Während ein Mol dieser Säure auf die Vinylgruppe einwirke, addiere sich das andere am Benzolring bei den doppelt gebundenen Kohlenstoffatomen »5« und »6« unter Aufhebung der Doppelbindung und Abspaltung von CH₃.OH, wodurch eine Ketoverbindung gebildet worden sein könnte:



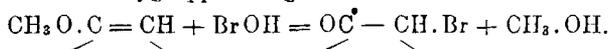
Durch Acetylieren der Verbindung hat er aber drei Hydroxylgruppen festgestellt, was er durch die Annahme erklärt, daß die Ketoverbindung in das Enol: HO.C = C.Cl übergeht, wobei wieder eine Doppelbindung und ein drittes Hydroxyl vorhanden ist.

Die Richtigkeit dieser Anschauung beweist er durch Behandeln von *p*-Methoxy-chinolin mit Chlor als Chlorwasser und Darstellung der freien Base durch Natriumacetat, wobei er 5-Chlor-6-oxy-chinolin erhält.

Die Einwirkung des Wassers auf die Dibromide des Dihydrochinins könnte sich in der gleichen Weise vollziehen, indem zunächst unterbromige Säure gebildet wird:



worauf sich BrOH an das 5-Kohlenstoffatom unter Abspaltung des Methyls der Methoxygruppe anlagert:



Da die erhaltene Verbindung mit den üblichen Keto-Reagenzien nicht reagiert, ferner in Alkali löslich ist, muß das eventuell zunächst gebildete Keton sich in das Enol $\text{HO.C}=\text{C.Br}$ umgelagert haben.

Zum Vergleich wurde die Einwirkung von Brom auf *p*-Methoxy-chinolin untersucht, dabei aber festgestellt, daß, im Gegensatz zu Christensens Beobachtungen bei der Einwirkung von Chlor auf diesen Körper, keine Umwandlung der Methoxygruppe in eine Oxygruppe eintritt.

Die Salze des Monobrom-dihydrocupreins sind gut kristallisierte Körper, die sauren sind gefärbt, das neutrale ist schneeweiß, wasserfrei orangegelb. Die Schmelzpunkte sind nicht scharf. Trotz besetzter *ortho*-Stellung zur Hydroxylgruppe kuppeln die Körper mit Diazoverbindungen.

Zur Darstellung der freien Base wurde zunächst nach Christensen¹⁾ verfahren, indem zur wäßrigen Lösung der Salze Natriumacetat-Lösung zugegeben wurde. Statt der freien Base erhielt man jedoch nur das neutrale Salz, das bromwasserstoffsäure Brom-dihydrocuprein. Es hat also lediglich ein Aussalzen stattgefunden.

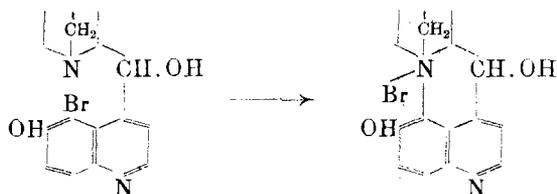
Die Darstellung gelang dann durch Zugabe von 1 Mol. alkoholischer $\frac{1}{1}$ -Kalilauge zur alkoholischen Lösung des bromwasserstoffsäuren Brom-dihydrocupreins unter guter Eiskühlung.

Brom-dihydrocuprein, $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br} + \text{H}_2\text{O}$.

Ber. Br 19.54, H_2O 4.4,

Gef. » 19.0, » 4.55.

Das Halogen der in kaltem Wasser schwerlöslichen freien Base ist durch Silbernitrat nicht nachweisbar. Durch Kochen der Base mit Wasser bis zur Lösung oder trocknes Erwärmen auf $120\text{--}130^\circ$ wird das substituierte Brom in ionisiertes umgewandelt, wahrscheinlich durch Umlagerung der Base in das Bromid einer Ammoniumbase:



Zur Charakterisierung dieses Körpers als Bromid einer Ammoniumbase diene die Bezeichnung: Dihydro-cupreoniumbromid. Für die neue Bindung im Molekül spricht die Tatsache, daß das Di-

¹⁾ B. Dtsch. Pharm. Ges. 1915, 266, 276.

hydrocupreoniumbromid mit Diazoverbindungen nicht mehr kuppelt. Gleichzeitig ist dies Nichtkuppeln ein Beweis für die Annahme, daß das Bromatom tatsächlich in der 5-Stellung des Chinolin-Kernes gestanden hat.

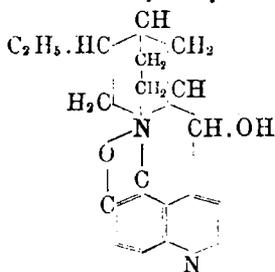
Abspaltung des Halogens.

In seiner Arbeit »Über das Thalleiochin«¹⁾ hat Christensen durch Ammoniakwasser aus 5-Chlor-6-oxy-cinchonin Hydrochlorid-Dichlorhydrat das in α -Stellung zur Hydroxylgruppe im Chinolinkern stehende Chloratom als Salzsäure abgespalten und dabei einen graugelben Körper erhalten, den er aber scheinbar nicht eingehender untersucht hat.

Ich habe bei der Behandlung von Lösungen von Brom-dihydrocuprein-Salzen in Natronlauge mit Salmiak ebenfalls einen graugelben, bromfreien Körper erhalten, der, abgesehen von den Unterschieden in den Seitenketten, der Christensenschen Verbindung zu entsprechen scheint. Erhalten wurde er durch Erwärmen einer mit Salmiak versetzten Lösung von Brom-dihydrocuprein-Salzen in Natronlauge. Außer in Säuren ist dieser neue Körper in den meisten Lösungsmitteln fast unlöslich, auch in Alkalien, was das Fehlen eines phenolischen Hydroxyls beweist. Vermutlich hat sich hier wie bei

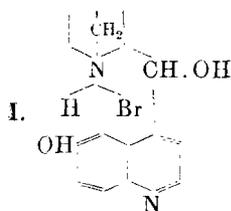
Christensen ein Anhydrid gebildet, da auch kein Keton-Nachweis gelang. Ein Reduktionsversuch mit Wasserstoff und Palladium blieb erfolglos, Permanganat in neutraler Lösung würde nicht entfärbt, Oxydation mit Salpetersäure lieferte Cinchomeronsäure, Kochen mit wäßriger Kalilauge hatte kein Ergebnis, ebenso Kuppelungsversuche. Letztere Tatsache deutet auf die oben beim Dihydrocupreoniumbromid besprochene neue Bindung hin. Auf Grund der Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen käme diesem Körper nebenstehende Konstitutionsformel zu.

Seine Lösung in Säuren entfärbt Permanganat. Man kann hieraus schließen, daß durch die Säure die Sauerstoffbrücke gesprengt wird, wodurch sich am 6-Kohlenstoffatom wieder eine Hydroxylgruppe bildet. Die Darstellung von Salzen des Körpers bereitete Schwierigkeiten, mit zweibasischen Säuren wurden überhaupt keine erhalten, die mit einbasischen waren teilweise schwer zur Krystallisation zu bringen. Alle seine Salze waren alkalilöslich, ein Beweis für das Vorhandensein des phenolischen Hydroxyls.

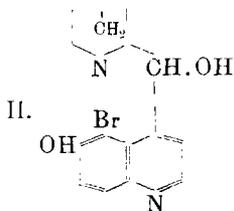


¹⁾ B. Dtsch. Pharm. Ges. 1916, 246 ff.

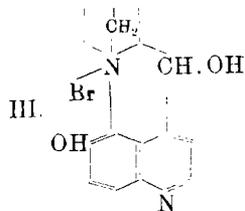
Den einzelnen Phasen der Bildung dieses Körpers aus den Dihydro-cuprein-Salzen entsprechen folgende Formeln:



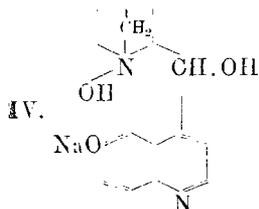
bromwasserstoffsaurer
Brom-dihydrocuprein.



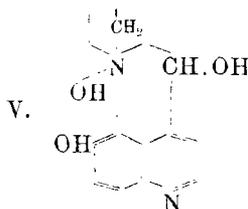
Brom-dihydrocuprein.



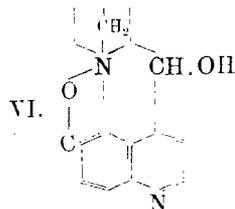
Dihydro-cupreonium-
bromid.



Na-Salz des Dihydro-
cupreoniumhydroxyds.



Dihydro-cupreonium-
hydroxyd.



Dihydro-cupreonium-
oxyd.

IV. und V. wurden nicht isoliert, sondern direkt auf den neuen Körper VI. verarbeitet, dem in folgerichtiger Fortentwicklung der Nomenklatur die Bezeichnung: »Dihydro-cupreoniumoxyd« beigelegt werden soll, wodurch seine Eigenschaft sowohl als Abkömmling einer Ammoniumbase, als auch die eines Oxydes genügend gekennzeichnet wird.

Dihydro-cupreoniumoxyd, $C_{19}H_{22}N_2O_2$. Schmp. 228—230°.

Ber. C 73.55, H 7.1, N 9.03.

Gef. » I. 73.44, II. 73.77, » I. 7.33, II. 7.31, » 9.62.

Von Salzen wurden dargestellt:

Dihydro-cupreoniumsalicylat, $C_{19}H_{22}N_2O_2 \cdot C_6H_4(OH).COOH$.
Schmp. 173—175°.

Ber. Salicylsäure 30.8. Gef. Salicylsäure 30.71.

Dihydro-cupreoniumbromid, $C_{19}H_{23}N_2O_2Br + 2aq$. Schmp. 89—92°.

1. Aus Brom-dihydrocuprein.

Ber. Br 18.78, H_2O 8.45.

Gef. » 18.6, » 8.55.

2. Aus Dihydro-cupreoniumoxyd.

Ber. Br 18.78, H_2O 8.45.

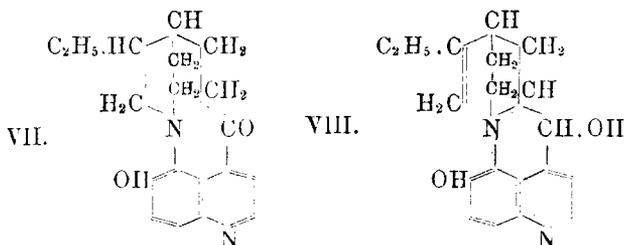
Gef. » 18.55, » 8.7.

Dihydro cupreoniumchlorid, $C_{19}H_{23}N_2O_2Cl$. Schmp. 255—258°.

Ber. Cl 10.25. Gef. 10.29.

Beim Kochen mit alkoholischem Kali erhält man nach Zusatz von Salmiak und Umkrystallisieren aus abs. Alkohol klare, von ihrem Ausgangsmaterial wesentlich verschiedene Krystalle, in vielen Lösungsmitteln löslich, besonders in Alkalien. Ihre Lösung entfärbt Permanganat. Sie liefern gut krystallisierte Salze mit ein- und zwei-basischen Säuren. Acetylieren und Benzoylieren ergab das Vorhandensein von zwei verschiedenen Hydroxylgruppen, wohl den gleichen wie beim Dihydro-cuprein.

Durch die Einwirkung des Alkalis auf das Dihydro-cupreonium-



oxyd konnte ein Toxin von Formel VII. erwartet werden; in dem Körper sind jedoch, wie eben erwähnt, zwei verschiedene Hydroxylgruppen nachgewiesen worden, während die Reaktionen auf Keto-gruppen und die Toxin-Reaktion nach Emil Fischer mit Diazobenzol-sulfonsäure und Natriumamalgam ausblieben. Eine Toxinbildung kommt also nicht in Frage. Es könnte daher für den Körper Konstitutionsformel VIII. angenommen werden.

Ein Versuch, die neue Doppelbindung durch Anlagerung von Wasserstoff mittels Palladiumchlorürs nachzuweisen, gelang indes nicht. Der Schmp. des neuen Körpers liegt bei 240–242°.

$C_{19}H_{22}N_2O_2$. Ber. C 73.55, H 7.1, N 9.03.
Gef. » I. 73.33, II. 73.42, » I. 7.36, II. 7.36, » I. 9.4, II. 9.49.

An Salzen wurden dargestellt:

Chlorid, $C_{19}H_{22}N_2O_2 \cdot 2HCl + 3aq$. Schmp. 98–102°.

Ber. Cl 16.25, H_2O 12.36.

Gef. » I. 16.49, II. 16.10, » 12.47.

Sulfat, $(C_{19}H_{22}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$.

Ber. H_2SO_4 13.66. Gef. H_2SO_4 13.44.

Oxalat, $C_{19}H_{22}N_2O_2 \cdot C_2H_2O_4$. Schmp. 203–204°.

Ber. $C_2H_2O_4$ 22.5. Gef. $C_2H_2O_4$ 22.27.

Pikrat (aus dem Versuch zu acetylieren), $C_{19}H_{21}N_2O_2(OC.CH_3)_2$,
 $C_6H_5(NO_2)_2OH$. Schmp. 159—161°.

Ber. C 55.78, H 4.69, N 12.05.

Gef. » I. 55.75, II. 55.4, » I. 4.71, II. 4.61, » I. 12.49, II. 12.41.

Benzoylverbindung, $C_{19}H_{21}N_2O_2(CO.C_6H_5)$. Schmp. 121 - 125°.

Ber. C 75.36. H 6.28, N 6.76.

Gef. » 75.51, » 6.22, » 6.93.

Aus dem Laborat. der Vereinigten Chinin-Fabriken Zimmer & Co.,
 Frankfurt a. M.

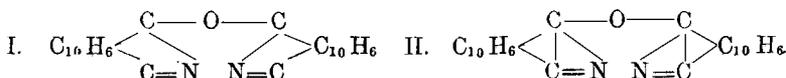
28. A. Schönberg und F. Nedzati: Aufklärung des Anhydrids des Acenaphthenchinon-imids als Diacenaphthylenazotid (Acenaphthylen-1.2-azin).

(I. Mitteilung über *o*-Chinone und 1.2-Diketone.)

[Aus dem Organischen Laboratorium der Techn. Hochschule Berlin.]

(Eingegangen am 5. November 1920.)

In einer Untersuchung über das Acenaphthen, in welcher Graebe¹⁾ aus Gründen der Konstitutionsaufklärung auf die Feststellung der Ähnlichkeit zwischen Phenanthren und Acenaphthen besonderen Wert legt, wird eine Verbindung $C_{24}H_{12}ON_2$ beschrieben, welche Graebe wegen ihrer formalen Ähnlichkeit mit dem Anhydrid des Phenanthrenchinon-imids als Anhydrid des Acenaphthenchinon-imids ansieht. Für dieses Anhydrid schlägt Graebe ohne Konstitutionsbeweis die Formel I. vor, welche wohl aber sinngemäß



in II. zu ergänzen ist, gleichzeitig wird für das Phenanthrenchinonimid-anhydrid von Zincke²⁾, dessen Konstitution bis heute noch unaufgeklärt ist, eine entsprechende Formel vorgeschlagen.

Graebe gibt über die Eigenschaften des Acenaphthenchinonimid-anhydrids lediglich an, daß es über 300° schmilzt und in den üblichen Lösungsmitteln schwer löslich ist. Besonders fehlen Angaben über die Krystallform, die bei den anderen von ihm beschriebenen Verbindungen gemacht sind. In der Tat fanden wir, daß die Verbindung nach der Vorschrift von Graebe nicht krystallisiert zu erhalten ist, es gelang uns jedoch nach Reinigung der Substanz blutrote, mehrere Zentimeter lange Prismen zu erhalten.

¹⁾ A. 276, 9 [1893]. ²⁾ B. 12, 1643 [1879].