

## 77. Adolf Kaufmann: Zur Synthese der Chininsäure.

(Eingegangen am 20. Januar 1922.)

Aus der Chemischen Abteilung des Institutes für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg sind im letzten Hefte der »Berichte« zwei Abhandlungen von J. Halberkann<sup>1)</sup> erschienen. Welche Idee dem Verfasser bei seinen Arbeiten zugrunde gelegen hat, geht aus den einleitenden Sätzen seines ersten Artikels hervor. Halberkann schreibt darin wörtlich:

»Bei Verwendung der Chininsäure zu Synthesen ist wohl ausschließlich mit der aus dem Chinin oder Chinidin gewonnenen Säure gearbeitet worden, weil es bisher an brauchbaren Aufbaumethoden mit genügender Ausbeute mangelt. Auch das Verfahren der Umlagerung des *p*-Methoxy-chinoliniumcyanids in das Cyan-4-chinolan, dessen Oxydation mittels Jods und Abspaltung von Jodmethyl dürfte praktisch nicht befriedigen«<sup>2)</sup>.

Bedauerlicherweise haben aber die zahlreichen Versuche Halberkanns, auf anderem Wege zur Chininsäure zu gelangen, diese (vermeintlichen) Schwierigkeiten keineswegs behoben. Wie Halberkann zu dieser Beurteilung meiner Synthese kommt, ist mir unverständlich. Aus den im Verein mit meinen Schülern in den Jahren 1912/13 publizierten Arbeiten geht doch auch für Fernstehende hervor, daß diese Synthese in kürzester Frist uns hunderte von Grammen der Cinchonin- und Chininsäure an Hand gegeben hat, und gerade die Tatsache, daß wir so zahlreiche Derivate der 6-Äthoxy-cinchoninsäure beschrieben — die aus einem Naturprodukt überhaupt nicht zugänglich ist —, hätte Hrn. Halberkann vor seiner irrtümlichen Meinung bewahren sollen<sup>3)</sup>. Dagegen habe ich selbst gegenüber Hrn. Rabe vor drei Jahren geschrieben:

»Solange aber Rabe keine neue Methode zur Darstellung der Cinchoninsäure und deren *p*-Alkoxyderivate bekannt gibt und sich der unsrigen nicht bedienen will, muß wohl angenommen werden, daß er sich die Ausgangsprodukte zu seinen China-Alkaloid-Synthesen durch Oxydation oder Aufspaltung gerade dieser Alkaloide bereitet«.

Die neuesten Arbeiten aus dem Hamburger Institut sind die Bestätigung dessen, was ich damals geschrieben habe, wobei ich allerdings nicht ermitteln kann, wieweit die Versuche Halberkanns mit

<sup>1)</sup> B. 54, 3079 und 3090 [1921].

<sup>2)</sup> »A. Kaufmann und seine Schüler«, B. 42, 3775 [1909]; 44, 2061 [1911]; 45, 1800 [1912]; 51, 116 [1918].

<sup>3)</sup> Bei unseren Synthesen wurde auch kein Gramm natürlicher Abbau-Produkte zu Hilfe genommen.

der von Rabe schon so lange angekündigten neuen Synthese der Cinchoninsäure Gemeinsames haben.

Die Unzulänglichkeit aller früheren synthetischen Verfahren, die zurzeit schon Pictet und Misner<sup>1)</sup> konstatiert haben, ist durch die Arbeiten Halberkanns nur bestätigt worden, wie dieser übrigens selbst in seinem zweiten Artikel auch unumwunden zugibt.

In der folgenden Übersicht sei die neueste Reaktionsfolge Halberkanns meiner Synthese gegenübergestellt:

Halberkann	Kaufmann
1. <i>p</i> -Anisidin (100 g)	1. <i>p</i> -Anisidin (100 g)
+	+
Mesoxalsäure-ester	Glycerin (nach Skraup)
↓	↓
<i>p</i> -Methoxy-dioxindol-carbonsäure-äthylester	<i>p</i> -Methoxy-chinolin
33% (der Theorie?) = 70 g	90% = ca. 120 g
↓ + KOH	↓ (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + KCN
2. <i>p</i> -Methoxy-dioxindol	2. Cyan- <i>p</i> -methoxy-chinolan
90% (?) Ausbeute = ca. 45 g	132 g
↓ FeCl <sub>3</sub>	↓ Jod
3. <i>p</i> -Methoxy-isatin	3. Cyan- <i>p</i> -methoxy-chinolin-Jodmethylat
↓	74% = 157 g
+ Brenztraubensäure (nach Pfitzinger)	↓ CH <sub>3</sub> J
4. Methoxy-6-chinolin-dicarbonsäure 2.4	4. 4-Cyan-6-methoxy-chinolin
90% (?) Theorie = ca. 50 g	70% = 69 g
↓ - CO <sub>2</sub>	
5. Chininsäure	
90% (?) Theorie = ca. 36 g	

Nachdem sich nun doch herausgestellt hatte, daß die Ausbeute an Methoxy-5-dioxindol-carbonsäure-äthylester nicht über 33—37% betrug und sich nicht verbessern ließ<sup>2)</sup>, hätte eine einfache Rechnung dazu führen müssen, daß selbst bei nahezu quantitativem Verlauf der folgenden Reaktionen die schließliche Ausbeute an Chininsäure immer noch etwa zur Hälfte unter derjenigen bleiben mußte, die nachgewiesenermaßen nach meinem bekannten Verfahren erhältlich ist. Leider vergißt Halberkann in seinen Abhandlungen von dem quantitativen Ergebnis seiner Reaktionen zu sprechen. Aber selbst wenn man sie zu 90% der Theorie annehmen will, würden aus 100 g

<sup>1)</sup> B. 45, 1800 [1912].

<sup>2)</sup> Halberkann, loc. cit., S. 3080. Andererseits bezieht sich diese Angabe nur auf zur Weiterverarbeitung genügend reines Rohprodukt (S. 3082).

Anisidin nicht über 36 g Chininsäure gewonnen, während nach meiner Synthese jeder angehende Praktikant aus der gleichen Menge Anisidin mindestens die doppelte Menge Säure erhalten wird.

Mit dieser Entgegnung soll nicht gesagt sein, daß es nicht erstrebenswert ist, nach einer billigeren und einfacheren Cinchoninsäure-Synthese zu suchen. Mesoxalsäure ester und Brenztraubensäure werden aber kaum billiger zu stehen kommen als Glycerin und Alkalicyanid, und darum schon scheint mir der von Halberkann gezeichnete Weg von vornherein aussichtslos. Mit um so mehr Spannung sehe ich deshalb der angekündigten neuen Synthese von Rabe entgegen.

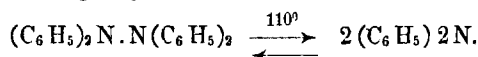
Genf, Universitätslaboratorium, Januar 1922.

### 78. Stefan Goldschmidt und Karl Euler: Zweiwertiger Stickstoff: Über Diaryl-acyl-hydrazyle. (III. Mitteilung über Amin-Oxydation.)

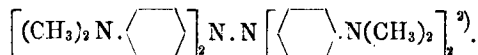
[Aus dem Chem. Institut der Universität Würzburg]

(Eingegangen am 18. Januar 1922.)

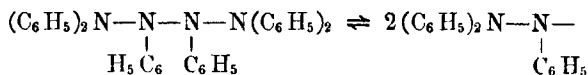
Man kennt heute 2 Verbindungstypen, die in Lösung die Tendenz haben, in Derivate des zweiwertigen Stickstoffs zu dissoziieren. Der eine Typ leitet sich ab vom Tetraphenyl-hydrazin, von dem uns durch die grundlegenden Untersuchungen von Wieland bekannt geworden ist, daß es bei der Temperatur des siedenden Toluols bereits merklich in Diphenyl-stickstoff dissoziiert<sup>1)</sup>.



Ein auch bei gewöhnlicher Temperatur in Lösungsmitteln bis zu 20 % dissoziierender Vertreter dieser Reihe ist das Tetra-*p*-dimethylamino-tetraphenylhydrazin,



Eine ganz andere Reihe konnte der eine von uns<sup>2)</sup> vor etwa 2 Jahren mit dem Hexaphenyl-tetrazan eröffnen, das in festem Zustande als Tetrazan, in Lösung dagegen weitgehend in 2 Moleküle Triphenyl-hydrazyl dissoziiert entsprechend der Gleichung:



<sup>1)</sup> Wieland, A. 381, 200; 392, 156.

<sup>2)</sup> B. 48, 1078 [1915].

<sup>3)</sup> Goldschmidt, B. 53, 44 [1920].