

247. Ernst Späth und Otto Brunner: Über die Angostura-Alkaloide, I.: Synthese des Cusparins.

[Aus d. I. u. II. Chem. Laborat. d. Universität in Wien.]

(Eingegangen am 22. Mai 1924.)

Die aus Südamerika eingeführten und dort als Heilmittel benutzten Angostura-Rinden wurden seit Ende des 18. Jahrhunderts auch in Europa vielfach als Fiebermittel verwendet. Da aber in mehreren Fällen Verwechslungen mit den Strychnos-Rinden zu Vergiftungen Anlaß gaben, wurden sie in den meisten Ländern als Arzneimittel wieder aufgelassen. Hingegen finden die Angostura-Rinden zur Herstellung von bitteren Likören noch immer ausgedehnte Verwendung. Diese Rinden enthalten neben ätherischen Ölen, Bitterstoffen und anderen Verbindungen auch Alkaloide, die aber nur bei der echten Angostura-Rinde, der Rinde von *Cusparia trifoliata* Engler (*Galipea officinalis* Hancock) genauer untersucht worden sind. Körner und Böhringer¹⁾ isolierten 1883 zuerst aus der Angostura-Rinde zwei einheitliche Alkaloide, das Cusparin, $C_{19}H_{17}NO_3$, und das Galipin, $C_{20}H_{21}NO_3$. Beckurts und Mitarbeiter²⁾ gaben dem Cusparin die Formel $C_{20}H_{19}NO_3$ und erhielten noch zwei neue Alkaloide, das Cusparidin, $C_{19}H_{17}NO_3$, und das Galipidin, $C_{19}H_{19}NO_3$. Durch die Methoxylbestimmung konnten im Galipin 3 Methoxylgruppen festgestellt werden, im Cusparin jedoch nur eine einzige, während die Funktion der beiden übrigen Sauerstoffatome nicht aufgeklärt werden konnte. Bei der Kalischmelze gaben beide Alkaloide Protocatechusäure. H. Beckurts' Schüler J. Tröger³⁾ setzte in einer Reihe sorgfältiger und mühsamer Arbeiten diese Untersuchungen fort. Er stellte hierbei fest, daß das Galipidin und das Cusparidin von Beckurts Gemische von Galipin und Cusparin vorstellten, und daß dem letzteren Alkaloid im Gegensatz zu den Ergebnissen von Beckurts und in Übereinstimmung mit denen von Körner und Böhringer die Formel $C_{19}H_{17}NO_3$ zukommt. Beim oxydativen Abbau erhielt Tröger aus Galipin mehrere Säuren, darunter Veratrumsäure, Anissäure, eine Säure $C_8H_5NO_6$, die als 2.3.4-Pyridin-tricarbonsäure angesprochen wurde, und eine charakteristische, schwer lösliche Säure vom Schmp. 262—264°. Letztere Verbindung war anscheinend identisch mit einer durch Oxydation des Cusparins mit Salpetersäure erhaltenen Abbausäure von der Formel $C_{10}H_7NO_8 \cdot H_2O$. Bei der vorsichtigen Oxydation des Galipins bekam Tröger eine Säure der Formel $C_{11}H_9NO_8$, die er als Methoxy-chinolin-carbonsäure mit unbekannter Stellung der Substituenten ansah. Die durch Verseifung daraus erhaltene Oxy-chinolin-carbonsäure gab beim Erhitzen unter Abspaltung von Kohlendioxyd eine Verbindung C_9H_7ON , welche bei der Zinkstaub-Destillation Chinolin lieferte.

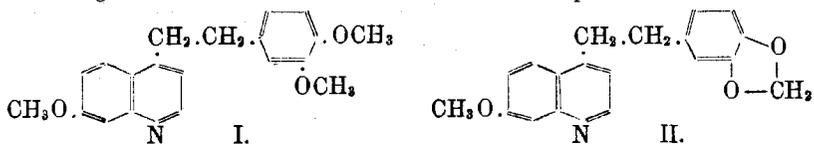
Aus diesem Grunde und wegen des Auftretens von Anissäure und Veratrumsäure schloß Tröger auf die Konstitution I des Galipins. In dieser Formel war der Chinolinkern durch eine pyrogene Reaktion nachgewiesen, die Lage der Methoxylgruppe in der Stelle 7 des Chinolinkernes durch das

¹⁾ G. 13, 363.

²⁾ Ar. 229, 591 [1891], 233, 410 [1895], 243, 470 [1905].

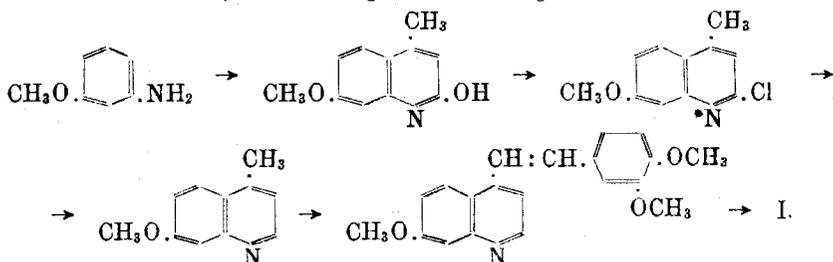
³⁾ Ar. 248, 1 [1910], 249, 174 [1911], 250, 494 [1912], 251, 246 [1913], 252, 459 [1914], 258, 250 [1920].

Auftreten von Anissäure wahrscheinlich gemacht und durch das Entstehen von Veratrumsäure bei der Oxydation ein irgendwo an das Chinolin angegliederter Veratrylkomplex bewiesen. Wie man leicht erkennt, sind unter der Voraussetzung, daß die genannten Ergebnisse richtig sind, noch immer eine sehr große Anzahl von Formeln für das Galipin denkbar.



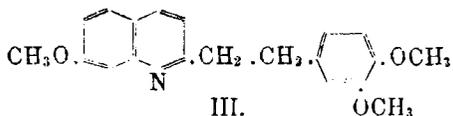
Wir haben nun versucht, eine Entscheidung unter den möglichen Konstitutionsformeln des Cusparins und Galipins zu erbringen. Zunächst sieht man, daß die Bruttoformeln der beiden Alkaloide sich um den Rest CH_4 unterscheiden. Das Ergebnis der Methoxylbestimmungen, das vielfach ähnliche Verhalten, sowie das gemeinsame Vorkommen in derselben Pflanze regte zur Vermutung an, daß beiden Alkaloiden derselbe Komplex zugrunde liege, und daß nur im Cusparin an Stelle zweier Methoxygruppen des Galipins eine Methylendioxygruppe vorhanden sei. Damit stand im Einklang, daß bei der Kalischmelze beider Verbindungen Protocatechusäure entsteht. Waren diese Überlegungen und die Konstitution des Galipins nach Tröger richtig, so konnte man für das Cusparin Formel II annehmen. Nach Tröger könnte man allerdings vermuten, daß im Cusparin zufolge des Verhaltens bei der Einwirkung von Salpetersäure ein anderes Gebilde vorliegt als im Galipin.

Nun haben wir die Konstitution des Galipins von Tröger auf ihre Richtigkeit in der Weise geprüft, daß wir eine Verbindung von der Formel I synthetisch aufbauten, was in folgender Weise geschah:



m-Anisidin gab durch Kondensation mit Acetessigesäure und Erhitzen mit Schwefelsäure 2-Oxy-4-methyl-7-methoxychinolin, das durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid in 2-Chlor-4-methyl-7-methoxychinolin umgewandelt wurde. Diese Verbindung wurde katalytisch entchlort und dann mit Veratrumaldehyd kondensiert. Die daraus durch katalytische Reduktion erhaltene Base I hätte identisch sein sollen mit Galipin, war aber ohne Zweifel hiervon verschieden. Da die Synthese aus durchsichtigen Reaktionen besteht, war sicher anzunehmen, daß die Trögersche Konstitution (I) das Galipins unrichtig ist.

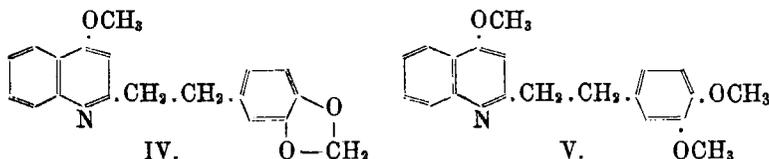
Wir haben nun die ähnlich gebaute Verbindung III, die immerhin denkbar schien, synthetisch dargestellt. Aus *m*-Anisidin und Acetessigesäure wurde das 2-Methyl-4-oxy-7-methoxychinolin gewonnen und dieser Körper genau so, wie wir oben beschrieben haben, in die Base III umgewandelt. Doch auch diese Verbindung war vom Galipin verschieden.



Da demnach die analytischen Grundlagen der Angostura-Alkaloide noch unsicher waren, versuchten wir, an Stelle der Totalsynthese wenigstens ein markantes Spaltprodukt, und zwar die von Tröger durch Oxydation von Galipin erhaltene Säure der Formel $C_{11}H_9NO_3$, welche als Methoxy-chinolin-carbonsäure angesprochen worden war, synthetisch darzustellen. Da zu erwarten war, daß der Veratrylkomplex am Pyridinring des Chinolins angefügt sei, war unter der Annahme, daß bei der Oxydation des Galipins Anissäure entsteht, wahrscheinlich, daß die Methoxy-chinolin-carbonsäure 7-Methoxy-chinolin-2(3 oder 4)-carbonsäure vorstellt. Die erste Verbindung erhielten wir aus 7-Methoxy-chinolin nach der Synthese von Reißert als eine bei 154° schmelzende Säure, während Tröger bei der Abbausäure den Schmp. $190-191^\circ$ angibt. Die 7-Methoxy-chinolin-4-carbonsäure gewannen wir aus 7-Methoxy-chinolin, Dimethylsulfat und Cyankalium als eine bei 273° schmelzende Verbindung, die wegen des großen Unterschiedes in den Schmelzpunkten von der Trögerschen Säure verschieden sein mußte.

Eine gewisse Klärung brachte die nähere Deutung des leichten Überganges von Cusparin-(Galipin-)jodmethylat in das sog. Methyl-cusparin (Methyl-galipin), wobei schon von Tröger Bildung eines Phenol-betaines gegen die Stellung 7 angenommen wurde. Uns schien es aber wahrscheinlicher, daß bei dieser Reaktion ein ähnlicher Vorgang eintritt, wie beim Übergang der α - oder γ -Methoxy-chinoline in die *N*-Methyl- α - (oder γ -)chinolone. War diese Annahme richtig, so mußte die Trögersche Abbausäure die Methoxygruppe nicht im Benzolkern besitzen, wie das Auftreten von Anissäure zu beweisen schien, sondern sie mußte entweder in der 2- oder in der 4-Stelle des Pyridinkernes eingefügt sein. Die 2-Methoxy-chinolin-4-carbonsäure ist bekannt und von der Trögerschen Abbausäure verschieden. Die 4-Methoxy-chinolin-2-carbonsäure war bisher nicht bekannt. Wir haben diese Verbindung aus 4-Chlor-chinolin-2-carbonsäure, die der eine von uns seinerzeit aus der Kynurensäure dargestellt hatte, durch Einwirkung von Natriummethylat erhalten. Die so gewonnene Säure war im Schmp. 192° und in den sonstigen zur Beobachtung gebrachten Eigenschaften mit der Abbausäure von Tröger identisch. Eine sichere Identifizierung konnte allerdings aus Mangel an Material nicht vorgenommen werden. Ein Vergleich der demethylierten Abbausäure zeigte nach deren Veresterung mit Methylalkohol die Identität dieses Esters (Schmp. 217°) mit Kynurensäure-methylester.

Immerhin waren wir imstande, auf diesen Ergebnissen weiter aufzubauen und die Synthese des Cusparins vorzunehmen. Waren nämlich diese Überlegungen richtig, so konnten dem Cusparin und Galipin nur mehr die Formeln IV und V zukommen. Wir haben die Verbindung IV synthetisch dargestellt, was leicht gelang. Zu diesem Zwecke wurde 2-Methyl-4-methoxy-chinolin mit Piperonal kondensiert und das erhaltene, gelblich gefärbte Produkt, welches intensiv orange gefärbte Salze bildet, in essigsaurer Lösung katalytisch reduziert, bis die Lösung farblos war.



Die daraus erhaltene Base war in allen Eigenschaften mit dem Cusparin identisch. Auch die zum Vergleiche herangezogenen Chlorhydrate, Oxalate, sowie das durch Einwirkung von Jodmethyl und Lauge erhaltene *N*-Methyl- γ -chinolon stimmten in Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt mit den entsprechenden natürlichen Produkten vollkommen überein. Durch diese Synthese ist also Formel IV für das Cusparin eindeutig erwiesen. Auch geht aus diesem Ergebnis klar hervor, daß die bei der Oxydation erhaltene Abbausäure eine 4-Methoxy-chinolin-2-carbonsäure gewesen sein muß, während das von Träger angegebene Auftreten von Anissäure nur auf einem Irrtum beruhen kann.

Wir haben auch die Synthese des Galipins durchgeführt und werden demnächst darüber berichten.

Beschreibung der Versuche.

2-Oxy-4-methyl-7-methoxy-chinolin.

10 g *m*-Anisidin wurden mit 20 ccm Acetessigester $2\frac{1}{2}$ Min. am Drahtnetz gekocht. Nach dem Erkalten wurde unter Kühlung allmählich mit 50 ccm konz. Schwefelsäure vermischt und darauf 20 Min. auf dem Wasserbade erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in 200 ccm Wasser eingetragen und sodann eine konz. Lösung von Natriumcarbonat in kleinen Portionen hinzugefügt, bis die Kohlensäure-Entwicklung aufgehört hatte. Hierbei schied sich ein fast weißer Niederschlag aus, der 6.1 g wog. Der Schmelzpunkt des Rohproduktes lag bei 189—191° nach vorangehendem Sintern bei 184°. Durch Umlösen aus verd. Äthylalkohol stieg der Schmp. auf 205—206°. Auch durch Bildung des in Salzsäure schwer löslichen Chlorhydrates läßt sich eine leichte Reinigung der Verbindung erreichen.

0.1492 g Sbst.: 0.3827 g CO₂, 0.0750 g H₂O.

C₁₁H₁₁O₂N. Ber. C 69.82, H 5.86. Gef. C 69.98, H 5.63.

2-Chlor-4-methyl-7-methoxy-chinolin.

Beim $\frac{1}{4}$ -stdg. Erhitzen des 2-Oxy-4-methyl-7-methoxy-chinolins mit Phosphorpentachlorid auf 135—140° blieb die Substanz fast unverändert. Wir kamen aber in folgender Weise zum Ziel: 1 g des Oxy-chinolins wurde mit 2.7 g PCl₅ und 1.3 ccm POCl₃ am Rückflußkühler im Ölbad durch 1 Stde. auf 160° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Benzol gelöst und mit verd. Sodalösung bis zum Aufhören der Kohlensäure-Entwicklung durchgeschüttelt. Die Benzollösung wurde dann abgetrennt; beim Abdestillieren des Benzols hinterblieb ein bräunliches Öl, das bald zu einer hellgelblichen Masse erstarrte. Durch Umlösen aus Petroläther erhält man das Produkt in rein weißen Krystallen. Schmp. 112.5—113°. Ausbeute an reinem Produkt: 0.7 g.

0.01585 g Sbst.: 0.01075 g AgCl (nach Carius).

C₁₁H₁₀ONCl. Ber. Cl 17.08. Gef. Cl 16.78.

4-Methyl-7-methoxy-chinolin.

1.8 g 2-Chlor-4-methyl-7-methoxy-chinolin wurden mit 10 ccm Eisessig und 20 ccm Wasser versetzt, die berechnete Menge Natriumacetat zugegeben

und mit Palladium-Tierkohle bei 70—75° katalytisch entchlort. Nach Verbrauch der berechneten Menge Wasserstoff blieb die Wasserstoff-Aufnahme vollständig stehen. Es wurde nun mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht und das Chinolin mit Wasserdampf abgeblasen. Das Destillat wurde mit 2 ccm konz. Salzsäure versetzt und zur Entfernung evtl. noch vorhandenen Chlor-chinolins einmal mit Äther ausgeschüttelt. Dann erst wurde alkalisch gemacht und ausgeäthert. Das 4-Methyl-7-methoxy-chinolin wurde so als ein schwach gelbliches, zähflüssiges Öl erhalten, welches 1.25 g wog.

Das Pikrat dieser Verbindung bildet in Alkohol sehr schwer lösliche, hellgelbe Nadeln und schmilzt im Vakuumröhrchen bei 223.5—224° unter Braunfärbung.

0.04631 g Pikrat: 0.0272 g AgJ (nach Zeisel). — 0.0824 g Pikrat: 0.0480 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{11}H_{11}ON, C_6H_3O_7N_3$. Ber. CH_3O 7.71. Gef. CH_3O 7.76, 7.70.

Darstellung des

4-[β -(3', 4'-Dimethoxy-phenyl)-äthyl]-7-methoxy-chinolins (I).

0.63 g 4-Methyl-7-methoxy-chinolin wurden nach sorgfältigem Trocknen im Vakuum mit der gleichen Menge Veratrumaldehyd und 0.42 g wasserfreiem Chlorzink im evakuierten Einschmelzrohr 8 Stdn. auf 160° erhitzt. Das Produkt wurde in Alkohol gelöst, filtriert, mit Salzsäure versetzt und durch Zugabe von Wasser das intensiv orangerot gefärbte, schwerer lösliche Chlorhydrat gefällt. Dieses wurde durch Behandeln mit Äther von gleichzeitig gefälltem Veratrumaldehyd befreit und aus verd. Salzsäure umgelöst. Ausbeute an reinem Produkt: 0.46 g.

0.0402 g Chlorhydrat: 0.0773 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{17}H_{10}(OCH_3)_3N, HCl$. Ber. CH_3O 26.02. Gef. CH_3O 25.41.

0.41 g des Chlorhydrates wurden in 10 ccm Eisessig und 10 ccm Wasser mit Palladium-Tierkohle-Katalysator bei Zimmertemperatur reduziert, bis vollständige Entfärbung eingetreten war. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Essigsäure nachgewaschen, das Filtrat alkalisch gemacht und die Base nach dem Krystallisieren abgesaugt. Umgelöst aus Petroläther bildet sie weiße Krystalle, welche bei 126° schmelzen. Der Misch-Schmelzpunkt mit natürlichem Galipin zeigte starke Depression.

0.0335 g Sbst.: 0.0736 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{17}H_{12}(OCH_3)_3N$. Ber. CH_3O 28.79. Gef. CH_3O 29.03.

Darstellung des 2-Methyl-4-oxy-7-methoxy-chinolins.

Hierbei wurde im großen und ganzen entsprechend den Angaben von Knorr bzw. Conrad und Limpach⁴⁾ verfahren.

15 g *m*-Anisidin wurden mit 20 ccm Acetessigester in einem Destillationskolben etwa $\frac{1}{4}$ Stde. mit kaltem Wasser gekühlt und dann bei gewöhnlicher Temperatur 1 Tag stehen gelassen. Das gebildete Wasser und Anteile des unveränderten Ausgangsmaterials wurden durch Erhitzen auf 100° und Evakuieren entfernt. Der Inhalt des Reaktionskolbens wurde nun rasch auf 220° erhitzt, dann die Temperatur allmählich auf 230° gesteigert und so lange erhalten, bis keine Flüssigkeit mehr überdestillierte. Schließlich wurde noch 3 Min. auf 250° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in 100 ccm Äthylalkohol gelöst, in eine Lösung von 20 g Ätznatron in 200 ccm Wasser eingetragen und so lange gekocht, bis der weggehende Dampf nur

⁴⁾ Knorr, B. 20, 1397 [1887]; A. 236, 69; Conrad und Limpach, B. 20, 911 [1887].

mehr wenig Alkohol enthielt. Das klare, alkalische Filtrat, das ein Volumen von ca. 160 ccm hatte, wurde zum Kochen erhitzt, darauf 55 ccm konz. Salzsäure hinzugegeben, neuerlich filtriert und nach Hinzufügen von weiteren 25 ccm konz. Salzsäure erkalten gelassen. Hierbei schied sich das in Salzsäure schwer lösliche Chlorhydrat des 2-Methyl-4-oxy-7-methoxy-chinolins in Krystallen aus. Diese wurden in 130 ccm heißen Wassers, zu welchen 18 ccm konz. Salzsäure gegeben worden waren, heiß gelöst, von etwas Harz filtriert und noch heiß mit 40 ccm konz. Salzsäure versetzt. Nach kurzem Stehen schieden sich zu Kugeln vereinigte Nadeln aus, die nach längerem Stehen abgesaugt wurden. Die Ausbeute an diesem Produkt betrug 5.36 g. Das Chlorhydrat schmilzt bei 269° unter Aufschäumen und Schwärzung. Die freie Base wurde durch Umlösen aus heißem Wasser in Nadeln erhalten, welche bei 252—253° schmolzen und Krystallwasser enthielten.

0.4906 g Sbst. bei 110°: 0.0398 g Gewichtsverlust.

$C_{11}H_{11}O_2N + H_2O$. Ber. H_2O 8.70. Gef. H_2O 8.11.

0.1390 g wasserfreie Sbst.: 0.3572 g CO_2 , 0.0771 g H_2O . — 0.1359 g Sbst.: 0.1674 g AgI (nach Zeisel).

$C_{10}H_8O(OCH_3)_2N$. Ber. C 69.82, H 5.86, OCH_3 16.40. Gef. C 70.12, H 6.21, OCH_3 16.27.

2-Methyl-4-chlor-7-methoxy-chinolin.

5.2 g des fein gepulverten und völlig getrockneten 2-Methyl-4-oxy-7-methoxy-chinolins wurden mit 8.3 g PCl_5 und 2.5 ccm $POCl_3$ gut vermischt und im Schwefelsäurebad langsam erhitzt. Bei 70—80° trat allmählich Reaktion und Verflüssigung ein. Die Temperatur wurde bis 115° gesteigert und dann langsam abkühlen gelassen. Die Dauer des Erhitzens von 80—115° betrug 15 Min. Das vorsichtig mit Wasser zersetzte Reaktionsgemisch wurde mit Kaliumcarbonat versetzt und darauf das Chlor-chinolin mit Wasserdampf übergetrieben. Die übergelassenen Öltröpfchen erstarrten bald, wogen 4.8 g und schmolzen bei 81—82°.

0.0792 g Sbst.: 0.0539 g AgCl (nach Carius).

$C_{11}H_{10}ONCl$. Ber. Cl 17.08. Gef. Cl 16.81.

2-Methyl-7-methoxy-chinolin.

1 g 2-Methyl-4-chlor-7-methoxy-chinolin wurde in 20 ccm Wasser und 10 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe der berechneten Menge Natriumacetat mit Palladium-Tierkohle bei ca. 70° katalytisch hydriert. Hierzu wurden 128 ccm Wasserstoff (bei 745 mm und 18°) verbraucht, während die Theorie 117 ccm verlangt. Nach 1 Stde. war die Wasserstoff-Aufnahme beendet. Nach dem Alkalisieren mit Soda wurde das Chinolin mit Wasserdampf abgeblasen, das Destillat mit Lauge versetzt und ausgeäthert. Es wurden so 0.7 g eines schwach gelblichen Öles gewonnen, welches sich leicht in Wasser löst.

Das Pikrat dieser Verbindung schmilzt im Vakuumröhrchen scharf bei 217° unter momentaner Schwärzung nach vorangehendem Sintern bei 201°.

0.1478 g Pikrat: 0.0866 g AgI (nach Zeisel).

$C_{11}H_{11}ON, C_6H_3O_7N_3$. Ber. CH_3O 7.71. Gef. CH_3O 7.74.

Darstellung des

2-[β -(3',4'-Dimethoxy-phenyl)-äthyl]-7-methoxy-chinolins (III)

0.6 g 2-Methyl-7-methoxy-chinolin wurden mit 0.6 g Veratrumaldehyd und 0.2 g wasserfreiem Chlorzink im Ölbad auf 125° 6-mal 20 Min. erhitzt. Nach je 20 Min. wurde das bei der Reaktion gebildete Wasser durch Evakuieren und gleichzeitiges Erhitzen am lebhaft siedenden

Wasserbad vertrieben. Das Kondensationsprodukt wurde in Methylalkohol gelöst und in verd. Salzsäure einfiltriert. Dabei schied sich das Chlorhydrat der Dehydroverbindung in orange-gelben Nadeln ab, die nach dem Abdunsten des Alkohols im Vakuum abgesaugt und mit Äther gewaschen wurden. Ausbeute: 0.605 g.

0.1012 g Chlorhydrat: 0.1899 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{17}H_{10}(OCH_3)_3N, HCl$. Ber. ClH_3O 26.01. Gef. CH_3O 24.80.

0.5 g dieses Chlorhydrats wurden mit 10 ccm Eisessig und 10 ccm Wasser versetzt und mit Palladium-Tierkohle bei 60—70° bis zur Entfärbung katalytisch reduziert. Nach dem Abfiltrieren wurde alkalisch gemacht, die Base zur Krystallisation gebracht und abgesaugt. Nach dem Umlösen aus Petroläther schmolzen die so erhaltenen weißen Nadeln bei 82.5—83°. Der Misch-Schmelzpunkt mit natürlichem Galipin zeigte starke Depression.

0.0274 g Sbst.: 0.0605 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{17}H_{12}(OCH_3)_3N$. Ber. ClH_3O 28.79. Gef. ClH_3O 29.18.

Darstellung von 7-Methoxy-chinolin.

19.5 g *m*-Anisidin wurden mit 12.5 g reinem *p*-Nitro-phenol, 80 g Glycerin und 31 g konz. Schwefelsäure zunächst 2 Stdn. am Rückflußkühler in mäßigem Sieden erhalten. Darauf wurden noch 12.5 g konz. Schwefelsäure hinzugefügt und weitere 2 Stdn. gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde nun mit Wasser verdünnt und Wasserdampf durchgeblasen, wobei nur sehr wenig einer öligen Substanz überging. Darauf wurde mit 65 g Ätznatron alkalisch gemacht und mittels Wasserdampfs das gebildete 7-Methoxy-chinolin übergetrieben. Es wurde mit Äther aufgenommen und im Vakuum destilliert. Bei 143—145° und 11 mm Druck (Thermometer bis 60° im Dampf) ging nahezu alles als farblose Flüssigkeit über, die erst in den letzten Partien einen gelblichen Stich zeigte. Die Ausbeute betrug 11 g.

7-Methoxy-chinolin-2-carbonsäure.

Diese Säure wurde nach der Synthese von Reißert⁵⁾ durch Behandlung des 7-Methoxy-chinolins mit Benzoylchlorid und Cyankalium und Verseifung des so entstandenen Nitrils mit konz. Salzsäure erhalten. Sie bildete lange, gelbliche, seidengänzende Nadeln, welche bei 154° schmolzen.

0.0475 g Sbst.: 0.1122 g CO_2 , 0.0213 g H_2O . — 0.0310 g Sbst.: 0.0350 g AgJ (nach Zeisel). $C_{10}H_7O_2N(OCH_3)$. Ber. C 65.00, H 4.47, ClH_3O 15.28. Gef. C 64.44, H 5.02, CH_3O 14.92.

7-Methoxy-chinolin-4-carbonsäure.

11 g 7-Methoxy-chinolin wurden mit 20 ccm Benzol und 7 ccm frisch destilliertem Dimethylsulfat vermischt. Nach kurzer Zeit erwärmt sich die Flüssigkeit, trübt sich und scheidet ein gelbliches Öl ab, welches bald krystallinisch erstarrte. Nach dem Abflauen der Reaktion wurde noch 20 Min. am Wasserbad erhitzt und schließlich durch Evakuieren und Erwärmen das Benzol vertrieben. Der trockne krystallinische Rückstand, der jedenfalls das Anlagerungsprodukt von Dimethylsulfat an 7-Methoxy-chinolin vorstellt, wurde sogleich weiterverarbeitet.

Er wurde in 40 ccm Wasser gelöst, in die stark grün fluorescierende Lösung, die mit 40 ccm Äther überschichtet war, 7 g Cyankalium eingetragen und $\frac{1}{2}$ Stde. auf der Maschine geschüttelt. Darauf wurde die ätherische Lösung abgetrennt, mit 25 ccm Pyridin versetzt und auf einen Guß eine Lösung von 16 g Jod in 128 ccm Äthylalkohol

⁵⁾ Reißert, B. 38, 1610 [1905].

eingetragen. Bald schied sich ein brauner Niederschlag aus, der nach 1 Stde. abgesaugt wurde. Der Niederschlag wurde in etwa 100 ccm Wasser bis fast zum Sieden erhitzt und allmählich Natriumbisulfit in kleinen Portionen hinzugegeben, bis der Niederschlag gelöst und die Farbe der Flüssigkeit rein rot war. Das klare Filtrat wurde mit Jodkalium versetzt, wobei sich schöne rote Nadeln ausschieden. Beim Erhitzen färbt sich die Substanz oberhalb 120° allmählich braun und schmilzt bei 200° unter vorangehender Schwärzung und unter Aufschäumen. Beim Umlösen aus Wasser erhält man ein bei 204—205° schmelzendes Produkt, indem vorher Schwärzung und gleichzeitig Aufschäumen eintritt. Der Schmelzpunkt ist von der Geschwindigkeit des Erhitzens etwas abhängig. Die Ausbeute betrug etwa 70% vom angewandten Sulfo-methylat.

0.2037 g Sbst.: 0.1440 g AgJ. — $C_{12}H_{11}ON_2J$. Ber. J 38.92. Gef. J 38.21.

Es liegt also das Jodmethylat des 4-Cyan-7-methoxy-chinolins vor. Diese Verbindung gab aber trotz Anwendung verschiedener Methoden nur schlechte Ausbeuten an 4-Cyan-7-methoxy-chinolin. Wahrscheinlich tritt gleichzeitig eine Nebenreaktion in dem Sinne auf, daß Methyl von der Methoxygruppe und Jod vom Stickstoff unter Bildung von Jodmethyl und Entstehung eines Phenol-betains zusammenzutreten.

Destilliert man das Jodmethylat im Vakuum, so sublimiert ein kleiner Teil, während die Hauptmenge aber als schwer flüchtige Masse im Kölbchen zurückbleibt. Aus 1 g Jodmethylat wurden so 0.03 g Nitril erhalten, welche bei 149—152° schmolzen. Durch Umlösen aus wäßrigem Alkohol stieg der Schmp. auf 153—154°.

Versuche zur Erhöhung der Ausbeute an Nitril, die wir durch Erhitzen des Chlormethylates mit Benzoesäure-äthylester und Benzoesäure-amylolester und darauffolgende Destillation erreichen wollten, führten ebenfalls zu keinem besseren Ergebnis.

Zur Analyse wurde die Substanz durch Sublimation im Hochvakuum, die bereits bei 100° erfolgt, vorbereitet.

3.486 mg Nitril: 0.452 ccm N (17°, 750 mm). — 4.139 mg Nitril: 0.525 ccm N (17°, 750 mm).

$C_{11}H_9ON_2$. Ber. N 15.22. Gef. N 14.79, 14.45.

Das Nitril wurde zur Verseifung mehrmals mit konz. Salzsäure am Wasserbad abgedampft, dann mit Ammoniak zur Trockne gebracht. Aus dem Ammoniumsalz wurde durch Aufnehmen mit wenig Wasser und Einleiten von Schwefeldioxyd die Säure in Freiheit gesetzt, die nach längerem Stehen auskristallisierte. Nach dem Abdampfen wurde mit sehr wenig Wasser verrieben und abgesaugt. Es hinterließ ein Niederschlag, der bei 264—265° schmolz und die Säure vorstellte. Durch verd. Kalilauge ging er leicht in Lösung und konnte daraus durch vorsichtiges Versetzen mit konz. Salzsäure wieder ausgefällt werden. Die Säure läßt sich bei ca. 160° im Hochvakuum sublimieren und leicht reinigen. Die so erhaltene Substanz schmolz in einem auf 260° vorerwärmten Schmelzpunktsapparat scharf bei 273° unter momentaner Schwarzfärbung und Aufschäumen. Die Verbindung hat jedenfalls die Konstitution einer 7-Methoxy-chinolin-4-carbonsäure.

1.721 mg im Hochvakuum sublimierte Säure: 2.005 mg AgJ (nach Zeisel).

$C_{10}H_6O_2(OCH_3)N$. Ber. CH_3O 15.28. Gef. CH_3O 15.39.

Synthese des Cusparins.

4 g 2-Methyl-4-methoxy-chinolin wurden mit 3.6 g Piperonal und 1.25 g wasserfreiem Chlorzink im Ölbad auf 125° erhitzt und nach je 20 Min. durch Evakuieren und gleichzeitiges Erhitzen am lebhaft siedenden Wasserbad das gebildete Wasser entfernt. Dieser Vorgang wurde so oft

wiederholt, bis keine Wasserbildung mehr zu konstatieren war. Dann wurde mit Methylalkohol ausgezogen und in verd. Salzsäure einfiltriert. Es schied sich sofort das Chlorhydrat des Dehydro-cusparins in orangefarbenen Nadeln ab, die abgesaugt und im Vakuum getrocknet wurden. Schmp. des Chlorhydrates: 193—195° (im Vakuum). Die Ausbeute betrug 5.2 g. Zur Darstellung der freien Base wurde das Chlorhydrat in Alkohol gelöst und in Lauge einfiltriert. Die so abgeschiedene Base wurde abgesaugt. Sie schmolz bei 186°.

Zur Analyse wurde das Chlorhydrat nach dem Trocknen im Vakuum bei 100° in Wasser heiß gelöst, mit reinem Natriumcarbonat die Base gefällt, abfiltriert und im Filtrat nach dem Ansäuern mit Salzsäure das Halogen bestimmt.

0.3240 g Chlorhydrat: 0.1370 g AgCl.

$C_{19}H_{15}O_3N, HCl$. Ber. Cl 10.38. Gef. Cl 10.46.

1.8 g der Dehydrobase wurden mit 5 ccm Eisessig und 5 ccm Wasser versetzt und mit Palladium-Tierkohle katalytisch bis zur vollständigen Entfärbung der gelben Lösung reduziert. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Lauge alkalisch gemacht und ausgeäthert. Das so erhaltene Produkt (1.55 g) wurde mit Wasser und Salzsäure bis zur vollständigen Lösung erhitzt und heiß filtriert. Beim Erkalten schied sich dann das Chlorhydrat in schönen, weißen Nadeln ab. Durch Lösen des Chlorhydrats in heißem Wasser und Fällern mit Lauge konnte die freie Base erhalten werden, die noch mehrmals aus Petroläther umgelöst wurde. So behandelt, schmolz der Körper bei 91.5—92°.

0.2745 g Chlorhydrat: 0.1140 g AgCl.

$C_{19}H_{17}O_3N, HCl$. Ber. Cl 10.32. Gef. Cl 10.27.

0.0679 g freie Base: 0.0516 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{18}H_{14}(OCH_3)_2N$. Ber. CH_3O 10.10. Gef. CH_3O 10.05.

Nachstehende Tabelle zeigt die Identität dieser Verbindung mit natürlichem Cusparin auf Grund der Schmelzpunkte und Misch-Schmelzpunkte:

	Synthetisches Produkt	Natürliches Produkt	Misch-Schmp.
	o	o	o
Freie Base	91.5—92	91—92	91—92
Chlorhydrat { bei raschem Erhitzen	185—187	183—184	185—186
{ > langsamem >	193—194	189—191	190—193
Oxalat (unter Gasentwicklung) . .	152—156	155—158	153—158
Methyl-cusparin	193—194	190—191	192—193

248. Knut Sjöberg: Über einige neue Produkte der enzymatischen Spaltung der Stärke.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Stockholm.]

(Eingegangen am 4. Juni 1924.)

Bei der Hydrolyse der Stärke mit Malz-Amylase erhält man gewöhnlich nicht 100% Maltose, sondern die Spaltung hört früher auf, im allgemeinen wenn so viel Zucker gebildet worden ist, als 60—80% Maltose-Bildung entspricht. Dies ist eine alte Beobachtung; die Ursache ist mehrmals diskutiert worden, ohne daß die Frage ganz gelöst worden ist. In der Regel hat man sich vorgestellt, daß hier ein Gleichgewicht Mal-