

Zur Isomerisierung des dimeren Cyanids A: Man kocht 0.1 g A 2 Stdn. in Eisessig-Lösung. Beim Erkalten Ausscheidung weißer Nadeln von B, Schmp. 215°.

Entbromierung des Tetrabromids des dimeren Cyanids A durch einständiges Kochen mit Eisessig und Zinkstaub. Beim Erkalten des Filtrats Abscheidung des Dimeren B. Schmp. 215° (aus Chloroform).

Zur Depolymerisation der Dimeren: Als Reagens für die eingetretene Depolymerisation, also für das monomere Cyanid, diente sein Verhalten gegen konz. Schwefelsäure. Es löst sich darin, im Gegensatz zu den Dimeren, mit grüner Farbe, die nach Verlauf einiger Stunden in Dunkelrot umschlägt. Diese kalt hergestellte Lösung erfährt beim Eingießen in Wasser einen Farbumschlag nach Gelb. Wird dagegen die dunkelrote schwefelsaure Lösung 45 Min. im Wasserbade erwärmt, so entsteht beim Eingießen in Wasser eine klare bordeauxrote Lösung mit blaugrüner Fluoreszenz.

19. G. Giemsa und K. Bonath: Über China-Alkaloide, VI. Mitteilung: Über die Einwirkung von Schwefelsäure (D. 1.84) bei 100° auf Hydrocinchonin, Hydrochinin, Hydrochinidin und Chinin. Über Apo-chinin¹⁾.

(Eingegangen am 17. November 1924.)

Erwärmt man die neutralen Sulfate der China-Alkaloide auf 140°, so erhält man die sogenannten Toxine²⁾. Die basischen Sulfate ergeben diese Isomerisierung nicht³⁾. Mit verd. Schwefelsäure in der Wärme entstehen hauptsächlich Isomere⁴⁾, und man beobachtet mit zunehmender Konzentration der Säure die Bildung von Sulfonsäuren⁵⁾. Konz. bzw. rauchende Schwefelsäure wirkt auf die Alkaloide gleichfalls unter Bildung von Sulfonsäuren ein⁶⁾. Böttcher und Horowitz⁴⁾ erwähnen, daß Schwefelsäure der Dichte 1.84 bei 3-stdg. Erwärmen auf 100° dieselben Resultate wie Säure vom spez. Gew. 1.6 ergibt, nur daß die Ausbeuten an Isomeren schlechtere sind.

Setzt man nun die Erwärmung mit der Säure (D. 1.84) 8—10 Stdn fort, so werden die Alkaloide fast quantitativ in Sulfonsäuren übergeführt. Während Hydrocinchonin hierbei, abgesehen von der Sulfierung, garnicht verändert wird, bilden sich bei den Phenoläthern der China-Alkaloide gleichzeitig durch Verseifung der 6'-ständigen Alkoxygruppen die Phenole, und man erkennt das Ende dieser Umwandlung am völligen Verschwinden der blauen Fluoreszenz der verd. Lösung im Kegel einer Bogenlampe. Die gebildeten Sulfonsäuren lassen sich durch Kochen mit verd. Schwefelsäure oder besser mit Salzsäure der Dichte 1.126 leicht verseifen.

Die aus Hydrochinin entstehende Hydrocuprein-sulfonsäure ist wie die meisten bekannten Sulfonsäuren aus der Chininreihe eine einsäurige Base. Sie kuppelt, wie das aus ihr durch Verseifen dargestellte Phenol, mit Diazobenzol-sulfonsäure in alkalischer Lösung, unter Bildung eines roten Farbstoffes.

Bei der Verseifung von Hydrochinin durch H₂SO₄ (D. 1.84) entstehen, wie zu erwarten⁷⁾, nur in untergeordnetem Maße Isomere des Hydrocupreins.

¹⁾ vergl. auch Dissertation von Klaus Bonath, Halle a. d. S. 1924.

²⁾ Pasteur, C. r. 73, 110. ³⁾ Hesse, A. 243, 148.

⁴⁾ Skraup, M. 22, 171; Böttcher und Horowitz, M. 33, 561; Pfannl und Paneth, M. 32, 241.

⁵⁾ vergl. Anm. 4 und Widmar, M. 22, 976.

⁶⁾ Hesse, A. 276, 121, 241, 283, 300, 54.

⁷⁾ P. Rabe, B. 43, 3308 [1910], 45, 2927 [1912].

Außerdem wird ein geringer Teil des Alkaloids oxydiert, was man an dem Auftreten von SO_2 während der Reaktion erkennt. Die Hauptmenge des Verseifungsproduktes ist einheitlich und besteht aus Hydro-cuprein. Sowohl die nur über das neutrale Hydrochlorid, wie die außerdem über das basische Tartrat gereinigte Base zeigten völlig gleiche Eigenschaften. Wurde das neutrale salzsaure Salz aus Alkohol durch vorsichtigen Zusatz von Äther fraktioniert krystallisiert, so erhielt man aus den einzelnen Fraktionen stets dasselbe Phenol. Zur Identifizierung wurde unter anderem⁸⁾ die optische Drehung und der Krystallwassergehalt verschiedener Salze untersucht und völlige Übereinstimmung mit den entsprechenden Daten des Hydro-cupreins festgestellt:

$$[\alpha]_D^{28} = -159.2 \quad (c = 1.373) \text{ gef. in absol. Alkohol,}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -154.8 \quad (c = 1.0044),$$

$$[\alpha]_D^{20} = -155.5 \quad (c = 0.7944)^9).$$

Salze	Mol. H_2O	% H_2O ber.	% H_2O gef.
Neutr. Hydrochlorid ¹⁰⁾	1	4.47	4.66
Neutr. Sulfat ¹¹⁾	4	14.94	15.09
Bas. Sulfat ¹²⁾	0	0	0.31
Bas. Tartrat ¹³⁾	2	4.45	4.37

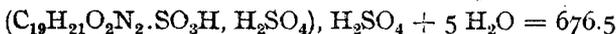
Bei der Methylierung entstand Hydro-chinin. Das so erhaltene Produkt stimmte mit dem aus Chinin durch Hydrierung erhaltenen vollständig überein.

Beim Hydro-chinidin liegen die Verhältnisse ganz ähnlich.

Die auf diese Weise erzielten Ausbeuten an Hydro-cuprein bzw. Hydro-cupreidin sind fast quantitativ.

Gegenüber der Verseifung mittels Halogenwasserstoffsäuren, die ein Operieren im Einschmelzrohr erforderlich macht, bietet die Methode den Vorteil, daß hier im offenen Gefäß gearbeitet werden kann.

Verschiedene Versuche, in analoger Weise aus dem Chinin zum Cuprein zu gelangen¹⁴⁾, schlugen ohne Ausnahme fehl. Wir erhielten aber auch kein Apo-chinin¹⁵⁾, das bekanntlich bei der Verseifung durch HCl entsteht, sondern ein schwefelhaltiges Produkt. Es lagert sich an die Vinylgruppe Schwefelsäure an, und in der üblichen Weise wird eine Sulfonsäure gebildet. Die Sulfongruppe läßt sich mit HCl (D. 1.26) leicht verseifen, während die andere schwefelhaltige Gruppe äußerst fest haftet. Die Sulfonsäure enthält 3 Gruppen im Molekül, die Säurecharakter besitzen: die Phenol-, die Sulfonsäure-Gruppe und die an die Vinyl-Kette angelagerte Schwefelsäure. So überraschte es, daß die Sulfonsäure als zweisäurige Base zu fungieren vermag. Das im Gang der Darstellung (s. Versuchsteil) erhaltene Sulfat enthält 14.1% durch Bariumchlorid fällbare Schwefelsäure, was der Formel



entspricht. Ebenso bildet sie mit der berechneten Menge verd. Salzsäure ein neutrales Salz.

⁸⁾ s. Dissertation. ⁹⁾ B. 51, 1329 [1918]. ¹⁰⁾ A. 241, 282.

¹¹⁾ B. 51, 1330 [1918]. ¹²⁾ A. 241, 281. ¹³⁾ A. 241, 282.

¹⁴⁾ vergl. Dissertation von Klaus Bonath, Halle a. d. S. 1924.

¹⁵⁾ Hesse, A. 205, 322.

Im Gegensatz dazu hat die aus der Sulfonsäure durch Verseifen der $-SO_3H$ -Gruppe entstandene Base diese Fähigkeit nicht. Das näher untersuchte salzsaure Salz der letzteren enthält nämlich nur 5,9% HCl, was einem Gehalt von $1\frac{1}{2}$ Mol. HCl auf 1 Mol. der Chinabase entspricht. Es scheint also, als ob die Basizität des Cupreins durch die Addition der Schwefelsäure an die Vinyl-Gruppe abgeschwächt ist. Die Base hat die Zusammensetzung ($C_{10}H_{22}O_2N_2, H_2SO_4$) und würde nach der von P. Rabe¹⁶⁾ vorgeschlagenen Nomenklatur mit (Oxy-9-oxy-6'-rubyl-3)-äthylschwefelsäure bezeichnet werden müssen.

Wir haben in letzter Zeit auch damit begonnen, uns mit dem Apo-chinin näher zu beschäftigen, dessen Struktur, sowie seine genetischen Beziehungen zum Chinin wir noch als recht ungeklärt erachten. Ist es doch eine weit verbreitete Annahme, daß Cuprein beim Methylieren erst in Apo-chinin übergeht, woraus zu schließen wäre, daß sich nicht Chinin und Cuprein, sondern Chinin und Apo-chinin wie Anisol zu Phenol verhalten¹⁷⁾. Die einzige Stütze für diese Vorstellung liefert offenbar die Tatsache, daß man vom Chinin durch Verseifen mit Salzsäure eben nicht zum Cuprein, sondern zum Apo-chinin gelangt. Gegen die Richtigkeit dieser Auffassung sprechen jedoch Versuche von Lippmann und Fleißner¹⁸⁾, bei denen durch Äthylierung von Apo-chinin ein Äthyläther erhalten wurde, der vom Chinäthylin durchaus verschieden ist. Bei der durch Bonath durchgeführten Wiederholung dieser Äthylierung, jedoch mit Hilfe von Diäthylsulfat bei etwa 70°, wurde dasselbe Resultat erzielt. Ferner gelangten Giemsa und Halberkann¹⁹⁾ durch eine in der Kälte durchgeführte Methylierung von Cuprein in Amylalkohol mit ätherischer Diazomethan-Lösung zum Chinin, -d. h. unter Bedingungen, unter denen eine Umlagerung von Cuprein in Apo-chinin kaum erfolgen dürfte. Es sei noch hinzugefügt, daß sich Apo-chinin, wie aus dem Versuchsteil hervorgeht, im Gegensatz zum Cuprein mit Wasserstoff und Nickel als Katalysator nicht hydrieren läßt. Es dürfte also wahrscheinlich die Vinyl-Gruppe in 3-Stellung in Mitleidenschaft gezogen sein und das Apo-chinin kein optisch Isomeres des Cupreins sein. Mit der Weiterverfolgung dieser Fragen sind wir zurzeit beschäftigt.

Beschreibung der Versuche.

1. Hydro-cuprein-sulfonsäure.

10 g Hydro-chinin wurden in 50 g Schwefelsäure (D. 1.84) gelöst. Durch Einstellen in ein kochendes Wasserbad wurde die Lösung so lange erwärmt, bis die Fluorescenz bei starker Verdünnung im Lichtkegel einer Bogenlampe vollständig verschwunden war. Dies dauerte etwa 8—10 Stdn. Nach dem Erkalten wurde die Lösung auf etwa 100 g Eis gegossen und mit 25-proz. Ammoniak annähernd neutralisiert. Die Flüssigkeit erwärmte sich etwas, und beim Stehen in Eis schied sich das Sulfat der Sulfonsäure als dicker Brei ab, der aus äußerst feinen zu Rosetten vereinigten Nadeln bestand. Der Rest wurde aus der Mutterlauge durch vollkommenes Neutralisieren in der Kälte als freie Sulfonsäure erhalten, die amorph war und leicht schmierte.

¹⁶⁾ B. 55, 522 [1922].

¹⁷⁾ E. Commanducci: Die Konstitution der China-Alkaloide, Verlag Ferd. Enke, Stuttgart 1911, S. 2; vergl. auch: Abderhalden: Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Abt. I, Chem. Methoden, Teil 9: Alkaloide, S. 247.

¹⁸⁾ M. 16, 34. ¹⁹⁾ B. 51, 1330 [1918].

Wurde die noch feuchte Sulfonsäure in der Kälte mit Methylalkohol übergossen, so löste sie sich auf, um sich bald wieder in Form eines weißen, krystallinen Niederschlages abzuschneiden. Die so gewonnene Säure wurde in trockenem Zustand aus viel heißem Methylalkohol umkrystallisiert. Man erhält sie in schön ausgebildeten Nadeln, die kein Krystallwasser enthalten und bei 270° schmelzen. Sie ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln schwer- bis unlöslich, ebenso in Wasser. Leicht löst sie sich unter Salzbildung in verd. Säuren oder Alkalien. Sie fluoresciert weder, noch gibt sie die Chinin-Reaktion mit Bromwasser und Ammoniak. Gegen Permanganat ist sie unbeständig.

0.1877 g Sbst.: 0.3984 g CO₂, 0.1064 g H₂O. — 0.1473 g Sbst.: 0.0966 g BaSO₄.
C₁₉H₂₃O₂N₂.SO₃H (392.4). Ber.: C 58.2, H 6.17, S 8.17. Gef. C 58.0, H 6.34, S 9.10.

$[\alpha]_D^{23} = -93.3$ ($c = 0.487$, in absol. Alkohol, dem 25% 10-proz. alkoholischen Ammoniaks zugesetzt waren).

Das Sulfat wurde wie oben beschrieben erhalten. Es wurde aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert und bildet dann lichtgrüne Nadeln, die 4 Mol. Krystallwasser enthalten, Schmp. 231°.

0.3542 g Sbst.: 0.0266 g Wasserabnahme.

(C₁₉H₂₃O₂N₂.SO₃H)₂.H₂SO₄ + 4 H₂O (934.8). Ber. H₂O 7.52. Gef. H₂O 7.51.

Das Wasser wurde an der Luft nur zum Teil wieder aufgenommen.

0.4395 g Sbst.: 0.1121 g BaSO₄. — Ber. H₂SO₄ 10.25. Gef. H₂SO₄ 10.22.

Das salpetersaure Salz krystallisierte aus der warmen Lösung der Sulfonsäure in sehr verd. Salpetersäure in langen, feinen Nadeln aus.

2. Hydro-cupreidin-sulfonsäure.

5 g Hydro-chinidin-Chlorhydrat wurden in 25 g Schwefelsäure (D. 1.84) gelöst und bis zum Verschwinden der Fluoreszenz auf 100° erwärmt. Es trat nur geringe Braunfärbung ein. Es wurde verdünnt und neutralisiert, wie unter 1 angegeben. Das Sulfat der Sulfonsäure schied sich meist in langen, äußerst feinen, nur unter starker Vergrößerung erkennbaren Nadeln ab. Sie sind recht schwer in Wasser löslich, lassen sich aber daraus umkrystallisieren.

Zur Gewinnung der freien Sulfonsäure aus dem Sulfat wurde dieses in wenig überschüssiger Natronlauge gelöst und entweder mit verd. Essigsäure fast neutralisiert, oder mit konz. Ammoniumchlorid-Lösung ausgefällt. Nach der ersten Methode erhielten wir die Säure sofort krystallinisch. Sie ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln schwer- bis unlöslich, etwas leichter in heißem 50-proz. Alkohol und krystallisiert daraus in makroskopischen Nadeln. Zur Reinigung wurde sie mit 50-proz. Alkohol ausgekocht. Sie schmilzt dann bei 270°. Die krystallisierte Sulfonsäure hatte den Schmp. 282°.

Trocken ist die Säure stark elektrisch erregbar. Sie ist — offenbar infolge ihrer schweren Löslichkeit in Wasser — geschmacklos und enthält kein Krystallwasser.

Das Sulfat krystallisiert mit 5 Mol. Wasser und hat die typische hellgrüne Farbe.

0.2937 g Sbst.: 0.0163 g Wasserabnahme, 0.0761 g BaSO₄.

(C₁₉H₂₃O₂N₂.SO₃H)₂.H₂SO₄ + 3 H₂O (936.8). Ber. H₂O 5.76, H₂SO₄ 10.45.

Gef. „ 5.56, „ 10.88.

Das Krystallwasser wird an der Luft wieder aufgenommen: Wasseraufnahme 0.0153 g.

3. Hydro-cinchonin und Schwefelsäure (D. 1.84).

Der Versuch wurde, wie unter 1 angegeben, angesetzt. Da das Ende der Reaktion nicht durch das Verschwinden der Fluoreszenz festgestellt

werden konnte, wurde etwa 10 Stdn. erwärmt. Es wurde dann bis fast zum Kongopunkt neutralisiert. Beim Erkalten erstarrte die ganze Flüssigkeit zu einer Gallerte, die sich über Nacht im Eisschrank in Nadelchen umlagerte. Sie wurden aus Wasser umkrystallisiert und waren nur ganz wenig grünlich gefärbt. Sie erwiesen sich als Sulfat der Hydro-cinchonin-sulfonsäure.

0.8729 g Sbst.: 0.1308 g Wasserabnahme, 0.1265 g Wasseraufnahme.

$(C_{19}H_{23}ON_2 \cdot SO_3H)_2 \cdot H_2SO_4 + 8 H_2O$ (894.95). Ber. H_2O 14.5. Gef. H_2O 14.98 (14.5).

$[\alpha]_D^{18} = +139$ ($c = 2.86$, in Wasser gelöst).

4. Chinin und Schwefelsäure (D. 1.84).

5 g Chinin wurde in 50 g Schwefelsäure gelöst und unter öfterem Schütteln bis zum Verschwinden der Fluorescenz auf 100^0 erwärmt. Es trat ein stärkerer Geruch nach SO_2 auf als beim Hydro-chinin. Die Lösung wurde auf 2 Tle. Eis gegossen und unter Kühlung soviel Ammoniak (25-proz.) zugesetzt, bis die Flüssigkeit nur noch schwach sauer reagierte. Das schwer lösliche Sulfat der Sulfonsäure schied sich alsbald in etwas schmutzig grauen Nadelchen ab. Erwärmt sich die Flüssigkeit beim Neutralisieren, so verfärbt sie sich leicht rot, was für die Reingewinnung der Sulfonsäure sowie ihres Sulfates hinderlich ist. Durch Umkrystallisieren mit Tierkohle wurde das Sulfat vollständig gereinigt. Die sich aus der Mutterlauge beim vollständigen Neutralisieren weiterhin abscheidende Sulfonsäure, die an der Luft leicht verharzt, wurde direkt zur Verseifung mit konz. Salzsäure benutzt (siehe späteren Versuch). Zur Gewinnung der freien reinen Sulfonsäure empfiehlt es sich, vom Sulfat auszugehen und sie aus der alkalischen Lösung durch Essigsäure oder Ammoniumchlorid zu fällen. Sie ist leicht gelb gefärbt und amorph. In diesem Zustand ist sie leicht löslich in Methyl- und Äthylalkohol und Aceton, schwer- bis unlöslich in Chloroform, Essigester, Benzol, Äther, Petroläther. In Amylalkohol löst sie sich in der Wärme leicht, in der Kälte weniger. Sie reagiert in wäßrig alkoholischer Lösung neutral gegen Lackmus. Sie ist imstande, mit Säuren und Alkalien Salze zu bilden. Man erhält sie krystallin, indem man sie erst mit Benzol auskocht, dann den größten Teil desselben abgießt, etwas absol. Alkohol zusetzt und wieder kocht. Allmählich geht die ganze amorphe Sulfonsäure in Lösung und scheidet sich gleichzeitig in fast weißen Krystallen wieder aus. Schmp. $255-256^0$. Die krystallisierte Sulfonsäure ist auch in Alkohol und Aceton schwer löslich.

Zwei Krystallwasser-Bestimmungen über konz. Schwefelsäure ergaben übereinstimmend einen Wert, der einem Gehalt von $2\frac{1}{2}$ Mol. Wasser auf 1 Mol. Säure entspricht. In einer Luft von 40—50% relat. Feuchtigkeit wurde nur etwas mehr als 1 Mol. wieder aufgenommen.

0.1316 g Sbst.: 0.2272 g CO_2 , 0.0589 g H_2O .

$C_{19}H_{21}O_2N_2 \cdot SO_3H \cdot H_2SO_4$ (488.4). Ber. C 46.8, H 4.95. Gef. C 47.1, H 5.01.

0.3087, 0.2139 g Sbst.: 0.0167, 0.0118 g Wasserabnahme.

Ber. 1 Mol. 3.56, 2 Mol. 6.86, $1\frac{1}{2}$ Mol. 5.25. Gef. H_2O 5.40, 5.52.

Wasseraufnahme 0.0083 g = 4.12%.

Das Sulfat wurde durch Krystallisieren mit Tierkohle aus Wasser gereinigt. Es bildet hellgrüne Nadeln, die 5 Mol. Krystallwasser und auf 1 Mol. Sulfonsäure 1 Mol. Schwefelsäure enthalten. Seine wäßrige Lösung reagiert gegen Methylorange sauer, gegen Kongorot neutral. In Methylalkohol ist es schwer löslich.

0.2829 g Sbst.: 0.0951 g $BaSO_4$.

$(C_{19}H_{21}O_2N_2 \cdot SO_3H \cdot H_2SO_4) \cdot H_2SO_4 + 5 H_2O$ (676.5). Ber. H_2SO_4 14.5. Gef. H_2SO_4 14.1.

0.4170. 0.5719 g Sbst.: 0.0577, 0.0735 g Wasserabnahme, 0.0799 g Wasseraufnahme.

Ber. H_2O 13.3. Gef. H_2O 13.80, 13.88.

Löst man die Sulfonsäure in warmer überschüssiger Salzsäure (1:1), so krystallisiert beim Erkalten das salzsaure Salz in kleinen Nadeln aus. Es verliert über Schwefelsäure 4 Mol. Wasser und färbt sich gelb. Auf 1 Mol. Sulfonsäure kommen 2 Mol. Salzsäure,

0.2991 g Sbst.: 0.0375 g Wasserabnahme. — 0.3223 g Sbst.: 0.1525 g AgCl.

(C₁₉H₂₁O₂N₂.SO₃H, H₂SO₄), 2HCl + 4H₂O (633.4).

Ber. H₂O 11.36, HCl 11.50. Gef. H₂O 12.53, HCl 12.04

5. Hydro-cuprein.

a) Die in Versuch 1 beschriebene Sulfonsäure bzw. ihr Sulfat werden in etwa 4 Tln. Salzsäure (D. 1.126) gelöst und durch 1—1½ stdg. Einstellen in ein kochendes Wasserbad verseift. Beim Erkalten erstarrte die ganze Flüssigkeit zu einem Brei feiner verfilzter Nadeln von neutralem salzsauren Hydro-cuprein. Aus der Mutterlauge ließen sich durch Einengen, Verdünnen und Wiedereinengen noch weitere Mengen des Salzes abscheiden. Wurde das Salz in Wasser gelöst und die Lösung mit überschüssiger Sodalösung versetzt, so schied sich die Base in hellgelben Flocken aus. Sie wurde abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und in heißem absol. Alkohol gelöst. Beim Erkalten krystallisierte sie in derben Nadeln. Die weitere Reinigung geschah nach der Vorschrift von Giemsa und Halberkann²⁰⁾.

b) 10 g Hydro-chinin wurden mit 50 g Schwefelsäure (D. 1.84) wie üblich verseift. Die erkaltete konz. schwefelsaure Lösung wurde mit 19 g Wasser verdünnt, in der Kälte mit 31 g Salzsäure (D. 1.19) versetzt, und durch 1 stdg. Erwärmen auf 100° die Sulfonsäure verseift. Das erkaltete Säuregemisch wurde auf 150 g Eis gegossen und mit 25-proz. Ammoniak vorsichtig neutralisiert. Der gelbe flockige Niederschlag wurde in viel Äther aufgenommen, dieser mit Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Es hinterblieb ein hellgelbes, amorphes, nicht doppelbrechendes Pulver. Die Ausbeute beträgt etwa 96% der Theorie. Aus Alkohol krystallisiert die Base in feinen gelblichen Nadeln vom Schmp. 186°. Ihre Lösung in absol. Alkohol dreht die Ebene des polarisierten Lichtes nach links:

$$[\alpha]_D^{25} = -159.2 \quad (c = 1.373).$$

Molekulargewichts-Bestimmung durch Ermittlung der Gefrierpunkts-Erniedrigung in Anilin.

0.1617 g Sbst.: 20 ccm Anilin, 0.138° Gefrierpunkts-Erniedrigung.

Ber. Mol.-Gew. 312.3. Gef. Mol.-Gew. 332.

Die Methoxyl-Bestimmung des reinen Tartrates ergab, daß keine Methoxyl-Gruppe vorhanden war. Die amorphe wie die krystalline Form der Base enthielten kein Krystallwasser, nur wechselnd 1—2% Feuchtigkeit. Auch in allen anderen Punkten verhält sie sich vollkommen wie Hydro-cuprein.

0.1544, 0.1253 g Sbst.: 0.4112, 0.3344 g CO₂, 0.1066, 0.0864 g H₂O. — 0.2543 g Sbst.: 19.8 ccm N (20°, 760 mm).

C₁₉H₂₄O₂N₂ (312.3). Ber. C 73.05, H 7.75, N 8.92. Gef. C 72.65, 72.81, H 7.27, 7.71, N 9.07.

Das am besten charakterisierte Salz ist das bei der Verseifung der Sulfonsäure erhaltene salzsaure. Aus Wasser oder verd. Salzsäure wurde es in bis zu 5 mm langen, vierseitigen, an den Enden abgeschrägten, hellgelben Prismen erhalten (Sargdeckelform). Oft schied es sich, namentlich aus stark konz. Lösungen, in Nadeln ab, die sich aber beim Stehen umlagerten. Aus Methylalkohol erhielten wir auf Zusatz von Äther bald Nadeln oder Blättchen, Schmp. 224°, oder aus reinem Methylalkohol nach 12 stdg. Stehen im Eisschrank 2—3 mm lange Stäbchen, die an der Luft sehr schnell verwittern und meist schon beim Abfiltrieren ihren Glanz verlieren. Das aus Wasser krystallisierte

²⁰⁾ B. 51, 1325 [1918].

Salz enthält 1 Mol. Krystallwasser, das es über Schwefelsäure abgibt und beim Stehen an der Luft wieder aufnimmt.

0.4987, 0.7897 g Sbst.: 0.0321, 0.0360 g Wasserabnahme, 0.0200 g Wasseraufnahme. ($C_{19}H_{24}O_2N_2$), $(HCl)_2 + H_2O$ (403.3). Ber. H_2O 4.47. Gef. H_2O -Abg. 6.45, 4.66; -Aufn. 4.12.

Das zum Vergleich aus Hydro-cuprein dargestellte Salz enthält 1 Mol. Krystallwasser.

0.3704 g Sbst.: 0.0162 g = 4.37% Wasserabgabe; das Wasser wird an der Luft rasch wieder aufgenommen.

Das basische Sulfat enthielt kein Krystallwasser.

0.6771 g Sbst.: 0.0021 g Wasserabgabe; 0.2154 g $BaSO_4$.

($C_{19}H_{24}O_2N_2$), H_2SO_4 (720.7). Ber. H_2O 0.00, H_2SO_4 13.48. Gef. H_2O 0.31, H_2SO_4 13.41.

Das neutrale Sulfat²¹⁾ enthielt 4 Mol. Wasser.

0.3392 g Sbst.: 0.0521 g Wasserabgabe, 0.1641 g $BaSO_4$.

($C_{19}H_{24}O_2N_2$), $H_2SO_4 + 4 H_2O$ (482.4). Ber. H_2O 14.94, H_2SO_4 20.25.
Gef. „ 15.09, „ 20.30.

Aus überschüssiger warmer verd. Salpetersäure krystallisierte beim Erkalten das neutrale Nitrat aus. Es bildete auffallend regelmäßige, schön ausgebildete, derbe Krystalle, die schwach gelblich gefärbt waren und 1 Mol. Wasser enthielten. Beim Trocknen bei 105° im Vakuum wurden sie — vermutlich unter Bildung eines Nitroproduktes — vollkommen dunkelrot gefärbt, ohne ihren Glanz zu verlieren. Die Krystallwasser-Bestimmung wurde über Schwefelsäure vorgenommen. Der Gehalt an Salpetersäure wurde durch Titration mit $n/20$ -KOH ermittelt. Als Indicator diente Phenolphthalein. Ein sicheres Zeichen für den Endpunkt der Titration ist neben der Rotfärbung von Phenolphthalein ein plötzliches Zusammenschmieren der ausgefallenen Base, sobald ein ganz geringer Alkali-Überschuß vorhanden ist.

0.1499 g Sbst.: 0.0153 g Wasserabnahme, 0.0137 g Wasseraufnahme. — Verbrauch an $n/20$ -KOH: 37.0 ccm.

($C_{19}H_{24}O_2N_2$), $(HNO_3)_2 + H_2O$ (456.4). Ber. H_2O 3.95, HNO_3 27.7.
Gef. „ 3.64, „ 27.8.

Zur Reinigung sehr geeignet ist das in Wasser und Alkohol schwer lösliche basische Tartrat. Es enthält 2 Mol. Krystallwasser. Schmp. 242°.

1.1280 g Sbst.: 0.0538 g Wasserabnahme bei 120°.

($C_{19}H_{24}O_2N_2$), $C_4H_4O_6 + 2 H_2O$ (810.2). Ber. H_2O 4.45. Gef. H_2O 4.77.

0.1365 g Sbst. (ohne Krystallwasser): 0.3249 g CO_2 , 0.0870 g H_2O .

Ber. C 65.2, H 6.98. Gef. C 64.9, H 7.12.

Auf dieselbe Art wie das weinsaure Salz erhält man auch das bernsteinsaure, in weißen Stäbchen vom Schmp. 251°.

6. Hydro-cupreidin.

a) Aus der in Versuch 2 beschriebenen Sulfonsäure wurde das Hydro-cupreidin, wie bei Hydro-cuprein angegeben, erhalten. Das aus der konz. Salzsäure auskrystallisierte neutrale Chlorhydrat wurde in wenig Lauge gelöst und die Base daraus durch Ammoniumchlorid gefällt. Die Krystallisation erfolgte aus Methylalkohol und Wasser.

b) Dasselbe Produkt wurde auch erhalten, wenn man, wie im vorhergehenden Versuch geschildert, die Isolierung der Sulfonsäure vermied und gleich nach der Verseifung der Methoxygruppe durch die konz. Schwefelsäure die gebildete Sulfonsäure durch Zusatz von Wasser und rauchender Salzsäure und abermaliges Erwärmen verseifte. Die durch Soda in der Kälte gefällte Base wurde sofort aus absol. Alkohol krystallisiert. Schmp. 193°. Die Lösung derselben in absol. Alkohol dreht das polarisierte Licht nach rechts.

²¹⁾ Giernsa und Halberkann, B. 51, 1325 [1918].

$$[\alpha]_D^{20} = + 242.5^{\circ} \quad (c = 0.806).$$

Die Base löst sich in Methyl-, Äthyl-, Amylalkohol, in Chloroform, Aceton und Pyridin, in der Wärme leicht in Essigester und Tetralin, woraus sie sich beim Abkühlen amorph wieder abscheidet. Weniger leicht löst sie sich in Äther, Xylol, Benzol und Dekalin. Fast unlöslich ist sie in Petroläther. Säuren und Alkalien lösen sie leicht, weniger Wasser und Sodalösung. Sie kuppelt mit Diazobenzol-sulfonsäure, fluoresciert weder in schwefel- und salpetersaurer Lösung, noch gibt sie mit Bromwasser und Ammoniak Grünfärbung, doch zeigt sie bei letzterer Reaktion, gleich dem Hydro-cuprein, blaue Fluorescenz.

Das neutrale salzsaure Salz wird aus Wasser umkrystallisiert. Es bildet große, gelbe Krystalle, die kein Krystallwasser enthalten.

0.5803 g Sbst.: 0.0020 g Wasserabnahme, 0.4251 g AgCl.

(C₁₈H₂₄O₂N₂), 2 HCl (385.3). Ber. HCl 19.00. Gef. HCl 18.61.

7. Verseifung von Hydro-cinchonin-sulfonsäure.

Beim Verseifen der Hydro-cinchonin-sulfonsäure (s. Versuch 3) wurde Hydro-cinchonin zurückerhalten. Es wurde aus Methylalkohol umkrystallisiert und schmolz bei 268°. Die optische Drehung lag bei:

$$[\alpha]_D^{23} = + 196.5^{\circ} \quad (c = 0.400)^{22}.$$

8. (Oxy-9-oxy-6'-rubyl-3)-äthylschwefelsäure.

a) 1 Teil des Sulfates der in Versuch 4 erhaltenen Sulfonsäure wurde durch 1-stdg. Kochen mit Salzsäure (D. 1.126) verseift, die Salzsäure fast weggekocht und mit etwas Wasser verdünnt, wonach das salzsaure Salz ausfiel. Da die Base auch in kohlensaurem Alkali löslich ist, erhält man sie am besten aus ihren Salzen durch Lösen derselben in Alkali und nachträgliches Neutralisieren mit verd. Essigsäure oder durch Fällen mit Ammoniumchlorid-Lösung als leicht gelbgefärbten, körnigen Niederschlag.

b) Es wurde, wie in Versuch 5b beschrieben, operiert und die Isolierung der Sulfonsäure vermieden. Die so erhaltene Base war jedoch etwas weniger rein als die aus dem Salz gewonnene, außerdem bildete sich bei dieser Methode leicht ein störender roter Farbstoff, weshalb man besser nach a arbeitet.

Die amorphe Base ist leicht löslich in Methyl- und Äthylalkohol und in Aceton, die krystallisierte dagegen wesentlich schwerer. Fast unlöslich ist sie in trockenem — etwas leichter in feuchtem Äther, woraus sie beim Trocknen mit Chlorcalcium zum Teil wieder ausfällt —, ebenso in Xylol, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Benzol, Petroläther, Schwefelkohlenstoff und Wasser. In Säuren und Alkalien, auch in kohlen-sauren, löst sie sich unter Salzbildung leicht. Krystallinisch wurde sie erhalten, wenn man die amorphe Base in wenig heißem Methylalkohol löste und mit heißem Wasser versetzte. Der Schmelzpunkt liegt bei 234°.

Die Base wie ihre Salze geben mit Diazobenzol-sulfonsäure in alkalischer Lösung eine blutrote Färbung. Die schwefel- und salpetersaure Lösung fluoresciert nicht. Die Thalleiochin-Reaktion ist negativ, es tritt dabei eine schwache grüne Fluorescenz auf. Das Produkt enthält kein Krystallwasser. Seine Lösung in absol. Alkohol dreht das polarisierte Licht nach links:

$$[\alpha]_D^{23} = -102.8^{\circ} \quad (c = 0.1558).$$

0.0925 g Sbst.: 0.1916 g CO₂, 0.0502 g H₂O.

C₁₈H₂₄O₂N₂, H₂SO₄ (408.5). Ber. C 55.9, H 5.54. Gef. C 56.3, H 6.05.

²²⁾ Hesse, A. 300, 55.

0.2373 g Sbst.: 0.1350 g BaSO₄ (nach Dennstedt).

Ber. H₂SO₄ 24.0. Gef. H₂SO₄ 23.9.

Das aus stark salzsaurer Lösung abgeschiedene, gut kristallisierte Chlorhydrat enthält nur 3 Mol. HCl auf 2 Mol. der Base. Es enthält wahrscheinlich 9 Mol. Krystallwasser.

0.6418, 0.4884 g Sbst.: 0.0921, 0.0790 g Wasserabnahme, 0.2410, 0.1514 g AgCl.

(C₁₉H₃₂O₄N₂, H₂SO₄)₂, 3 HCl + 9 H₂O (1088.2).

Ber. H₂O 14.9, (8 Mol.: 13.35), HCl 10.06.

Gef. „ 14.35, 14.34, „ 9.55, 9.21.

Das Wasser wird an der Luft wieder aufgenommen.

0.3273 g Sbst.: 0.1256 g AgCl. — Ber. HCl 10.06. Gef. HCl 9.77.

9. Methylhydrocuprein (Hydrochinin).

Das aus Hydrochinin mittels H₂SO₄ erhaltene Hydrocuprein wurde in methylalkohol. Lösung mit der berechneten Menge Nitroso-methylurethan und methylalkoholischer KOH methyliert. Das gebildete Hydrochinin wurde über das basische Sulfat vollständig gereinigt. Schmp. 172° (Misch-Schmelzpunkt ebenda).

$$[\alpha]_D^{18} = -139.5^{\circ} (c = 1.040).$$

0.0925 g Sbst.: 0.2496 g CO₂, 0.0695 g H₂O.

C₂₀H₂₈O₄N₂ (326.3). Ber. C 73.58, H 8.04. Gef. C 73.61, H 8.45.

Das basische Sulfat enthält 6 Mol. Krystallwasser, die es an der Luft vollständig wieder aufnimmt. Auch ein zum Vergleich hergestelltes Sulfat zeigte diese Eigenschaft. Gelegentlich einer früheren Untersuchung²³⁾ war festgestellt worden, daß es 6 Mol. Krystallwasser abgibt, aber nur 4 wieder aufnimmt. Der Unterschied erklärt sich daraus, daß bei den letzten Versuchen die relative Luftfeuchtigkeit besonders hoch war (95 bis 100 %).

0.2671 g Sbst.: 0.0334 g Wasserabnahme; 0.0352 g Wasseraufnahme.

Ber. H₂O 12.6. Gef. H₂O-Abgabe 12.1, -Aufnahme 13.2.

Zum Vergleich hergestelltes basisches Hydrochinin-Sulfat:

0.4992 g Sbst.: 0.0617 g Wasserabgabe, 0.0350 g Wasseraufnahme.

Ber. H₂O 12.6. Gef. H₂O-Abgabe 12.5, -Aufnahme 12.8.

Das Wasser wurde im Vakuum über Schwefelsäure in 24 Stdn. abgegeben und in derselben Zeit an der Luft wieder aufgenommen.

10. Äthylapo-chinin.

1 g Apo-chinin wurde in 20—30 ccm Alkohol gelöst. Dazu etwas mehr als die berechnete Menge starker alkohol. Natronlauge gegeben, mit der etwa doppelt molekulare Menge Diäthylsulfat versetzt und darauf eine Viertelstunde auf dem Wasserbad auf 70—80° erwärmt. Nach dem Verdünnen und Ansäuern mit Schwefelsäure wurde der Alkohol auf dem Wasserbade mit der Windfuge verjagt, die Lösung abgekühlt, im Schütteltrichter in überschüssige Natronlauge gegeben und mit Äther aufgenommen. Der Äther wurde mit Tierkohle versetzt, geschüttelt und nach dem Filtrieren fast abdestilliert. Auf Zusatz von Petroläther schied sich allmählich das Äthylapo-chinin als weißer, amorpher Körper ab, der aus absol. Äther kristallisierte. Schmp. 183°. Das basische Sulfat ist in Wasser leicht löslich.

²³⁾ Giemsa und Halberkann, B. 51, 1331 [1918].

II. Einwirkung von Wasserstoff auf Apo-chinin.

$\frac{1}{2}$ g Apo-chinin wurde in verd. Alkohol, dem wenig verd. Essigsäure zugesetzt war, gelöst und in einer H_2 -Atmosphäre $\frac{1}{2}$ Stde. geschüttelt. Es wurden nur 2 ccm H_2 verbraucht. Auf Zusatz von 0.2 g Cuprein in demselben Lösungsmittel waren nach 5 Min. 4.7 ccm, nach 17 Min. 13.6 ccm und nach 33 Min. 15.4 ccm H_2 verbraucht, was etwa der berechneten Menge H_2 entspricht.

Hamburg, Chem. Abt. d. Inst. für Schiffs- und Tropenkrankheiten.

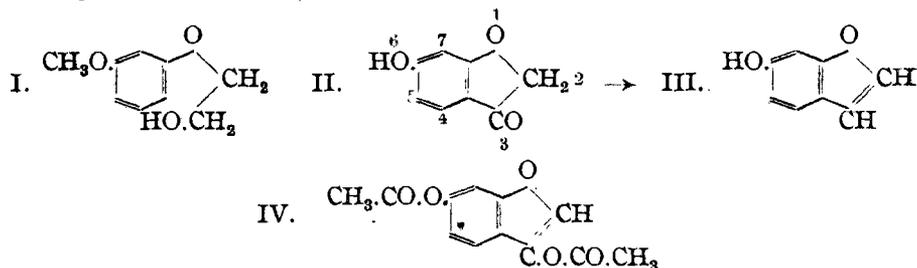
20. Adolf Sonn und Erich Patschke: Über die Darstellung von Bz-Oxy-cumaron-Verbindungen.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Königsberg i. Pr.]

(Eingegangen am 5. November 1924.)

Für die Darstellung von Bz-Oxy-cumaronen und Bz-Oxy-cumaranen eignen sich die Methoden, welche für die Gewinnung der oxyfreien Verbindungen der Cumaron-Gruppe gebräuchlich sind¹⁾, nicht oder nur schlecht²⁾. So ließ sich auch z. B. bei dem β -Oxy-äthyläther des O-Monomethyl-resorcins (I) der Ringschluß nicht in glatter Weise bewerkstelligen. Dagegen gelang es, aus dem leicht zugänglichen 6-Oxy-cumaranon-3 (II)³⁾ über das Oxim und das Amin das 6-Oxy-cumaron (III) in guter Ausbeute zu gewinnen. Bei der katalytischen Hydrierung ging es unter Aufnahme von 2 Atomen Wasserstoff in 6-Oxy-cumaran über⁴⁾.

Ein anderer Weg von einem Oxy-cumaranon zu einem Oxy-cumaron schien damit gegeben, daß man das vollständig acetylierte *enol*-Cumaranon-Derivat reduzierte und aus dem Reduktionsprodukt nach der Verseifung Wasser abspaltete. Die in diesem Sinne mit Diacetyl-6-oxy-cumaranon-3 und Acetyl-6-methoxy-cumaranon-3 angestellten Versuche ergaben als vorläufiges Resultat, daß diese beiden Verbindungen nach der Reduktion leicht 1 Mol. Wasserstoff aufnahmen; doch machte die Überführung der entstandenen öligen Reduktionsprodukte in die Cumarone große Schwierigkeiten, so daß erst später hierüber eingehender berichtet werden kann.



¹⁾ vergl. Meyer-Jacobson II, 3, S. 82 ff.

²⁾ vergl. auch Karrer, Glattfelder und Widmer, Helv. 3, 545 [1920]; Karrer, Rüdinger, Glattfelder und Waitz, Helv. 4, 720 [1921].

³⁾ Sonn, B. 50, 1262 [1917].

⁴⁾ Ob sich Oxy-cumaranone durch katalytische Hydrierung direkt in Oxy-cumarone überführen lassen, wurde noch nicht versucht.