

untersucht und gefunden, daß dieses von Krollpfeiffer empfohlene Lösungsmittel auch bei dieser Körpergruppe ohne Bedenken angewendet werden kann. Darauf haben wir *ms.*-Dihydro-acridin und zum Vergleich auch Diphenylamin und einige seiner Derivate in dem gleichen Mittel spektrochemisch geprüft. Die Einzelheiten dieser Untersuchung sollen an anderer Stelle veröffentlicht werden; hier geben wir nur in der folgenden Zusammenstellung das Zahlenmaterial wieder, das für die Frage nach der Struktur des Acridins in Betracht kommt.

	$R\Sigma_{\alpha}$	$R\Sigma_D$	$R(\Sigma_{\beta}-\Sigma_{\alpha})$
Diphenylamin . . .	+ 1.42	+ 1.55	+ 102 %
Dihydro-acridin . . .	+ 1.57	+ 1.71	+ 81 %
Acridin { Formel I . . .	+ 4.09	+ 4.34	+ 162 %
{ Formel II . . .	+ 3.41	+ 3.64	+ 157 %

Man sieht, daß das Dihydro-acridin, wie zu erwarten war, optisch dem Diphenylamin ähnlich ist, wenn auch das Zerstreuungsvermögen durch den Ringschluß eine merkliche Veränderung erlitten hat. Ähnliche Exaltationen müßte auch ein Acridin nach Formel I haben. In Wirklichkeit berechnen sich aber für diese Formel aus den Beobachtungen Exaltationen von so unmöglicher Höhe, daß dadurch die Unrichtigkeit dieses Schemas zweifellos erwiesen ist. Dagegen sind die für die Formel II berechneten Überschüsse des Brechungs- und Zerstreuungsvermögens mit diesem Symbol im Einklang und annähernd so groß wie die des Anthracens; daraus folgt, daß man auch im Molekül des Acridins ein System von 7 Doppelbindungen anzunehmen hat.

Beiläufig sei bemerkt, daß auch der chemische Charakter des Acridins für die Formel II spricht. Denn wäre es nach Schema I gebaut, so würde es, wie die *meso*-Dihydroverbindung, ein Derivat des Diphenylamins sein und sollte daher gleichfalls eine sehr schwache Base sein. Bekanntlich ist es aber erheblich stärker basisch als das Dihydro-acridin, was durch die Verschiedenartigkeit der Formeln II und III ohne weiteres erklärt wird.

Marburg, Chemisches Institut.

112. Sigmund Fränkel, Charlotte Tritt, Mathilde Mehrer und Otto Herschmann: Über das Chinin-amin.

[Aus d. Laborat. d. Ludwig-Spiegler-Stiftung, Wien.]

(Eingegangen am 26. Januar 1925.)

In unseren früheren Untersuchungen über Chinin-Derivate¹⁾ haben wir die Darstellung von Chininchlorid beschrieben, welche es ermöglichen sollte, in guter Ausbeute durch Umsetzung zu einem Chinin-amin zu gelangen, das an Stelle des alkoholischen Hydroxyls eine Aminogruppe trägt.

Es sind schon vielfach Versuche gemacht worden, Aminogruppen in das Chinin einzuführen. Giemsa und Halberkann²⁾ haben das Cuprein und Hydro-cuprein aminiert. Aus dem Cuprein stellten sie zuerst durch Wechselwirkung molekularer Mengen von Cuprein und diazotiertem Anilin

¹⁾ Sigmund Fränkel, Otto Herschmann und Charlotte Tritt, B. 56, 433 [1923].

²⁾ B. 52, 906 [1919].

in soda-alkalischer Lösung das Cuprein-[azo-benzol]-5 dar. Außerdem kuppelten sie molekulare Mengen Cuprein und diazotierte *p*-Sulfanilsäure und erhielten Cuprein-[azo-benzol-*p*-sulfonsäure]-5. Diese beiden Kuppelungsprodukte lassen sich durch Natriumhydrosulfit, Cuprein-azobenzolsulfonsäure auch mit Zinkstaub und alkohol. Ammoniak, zu Amino-5-cuprein reduzieren. Außer dem Amino-cuprein stellten die beiden Forscher auch Amino-5-chinin dar, vom Amino-cuprein ausgehend, indem sie dieses mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung behandelten. Durch die Einwirkung von überschüssigem Diazomethan in amyalkoholischer Lösung auf Amino-cuprein kann Amino-5-chinin auch erhalten werden, jedoch in geringer Ausbeute. Weiterhin stellten diese Forscher in analoger Weise noch Amino-5-hydrocuprein und Amino-5-hydrochinin dar.

Amino-5-hydrochinin wurde von Jacobs und Heidelberger³⁾ in anderer Weise dargestellt. Sie nennen den Körper 5-Amino-dihydrochinin. Sie gehen von Dihydrochinin aus, gelangen durch Nitrierung zu Nitrodihydrochinin, das sie dann bei 0° mit Zinnchlorür behandeln und so in das Aminoderivat überführen. Der Körper erwies sich mit dem Amin-5-hydrochinin von Giemsa und Halberkann identisch. In derselben Weise stellten sie auch 5-Amino-äthylidihydrochinin dar, das nach der Methode von Giemsa und Halberkann von diesen auch gewonnen wurde. Weiterhin wurde noch 5-Amino-hydrochinin und 5-Amino-äthylencupreidin dargestellt.

Außer diesen Monoaminoderivaten haben Jacobs und Heidelberger auch Diaminoderivate⁴⁾ dargestellt. Der Weg, den sie zur Einführung der zweiten Aminogruppe einschlagen, ist der Methode von Giemsa und Halberkann ähnlich. Die 5-Amino-Derivate werden an dem Kohlenstoff-8 mit diazotiertem Anilin oder diazotierten Anilin-Derivaten gekuppelt⁵⁾. Die so dargestellten 5-Amino-8-azo-Derivate werden dann durch Reduktion in die 5,8-Diaminoverbindungen übergeführt. Während Giemsa und Halberkann die Azoverbindungen in soda-alkalischer Lösung darstellen, arbeiten Jacobs und Heidelberger in essigsaurer Lösung. Auch sie kuppeln das Alkaloid mit diazotiertem Anilin und diazotierter *p*-Sulfanilsäure, stellen aber außerdem noch viele Aminoazo- und Oxyazofarbstoffe dar. Mit diazotiertem Anilin entsteht 5-Amino-8-benzolazo-dihydrochinin. Durch Reduktion mit Zinnchlorür oder Schwefelammonium gelangt man zu 5,8-Diaminodihydrochinin, von dem durch Ersatz der 5-Aminogruppe durch Hydroxyl 8-Amino-5-oxy-dihydrochinin erhalten werden kann.

Durch Salpeterschwefelsäure lassen sich die Hydro-alkaloide in Nitrosulfonsäuren überführen, die mit Eisenvitriol zu den entsprechenden Aminosulfonsäuren reduziert werden, und diese lassen sich dann mit 25-proz. Salzsäure verseifen.

Wir haben bei unseren Versuchen der Einführung von Aminogruppen in das Chinin und seine Derivate vorerst versucht, in die Vinyl-Seitenkette eine Aminogruppe einzuführen und so zu einer Verbindung zu gelangen, welche die den sympathomimetischen Basen und dem Adrenalin eigene und charakteristische 2-kohlenstoffige Seitenkette mit der Aminogruppe in *m*-Stellung tragen.

Aber bei keinem unserer Versuche war es gelungen, Ammoniak in verschiedenen Lösungsmitteln mit der doppelten Bindung zur Reaktion zu

³⁾ Am. Soc. 42, 1471 [1920].

⁴⁾ Am. Soc. 44, 1073 [1921].

⁵⁾ Am. Soc. 42, 2278 [1920].

bringen, obwohl wir die Versuchsbedingungen nach verschiedener Richtung, ebenso die Versuchszeiten variierten. Auch ein Versuch, Chlor-hydrochinin mit Ammoniak unter verschiedenen Bedingungen umzusetzen, hat uns nur zur Regenerierung von Chinin geführt.

Weitere Versuche, das Chininchlorid mit wäßrigem und alkohol. Ammoniak umzusetzen, ergaben nur minimale Umsetzungen. Ebenso resistent erwies sich ein von Comstock und Königs⁶⁾ dargestelltes Chinindibromid und ein von uns dargestelltes Tribromid⁷⁾. Wir erhitzten diese Verbindungen viele Stunden im Einschmelzrohr mit alkohol. Ammoniak unter Zusatz von Kupferpulver als Katalysator auf 100°, konnten aber aus den erhaltenen Schmier kein Amino-chinin isolieren. Bei der quantitativen Aufarbeitung dieser Versuche wurde nur ein nicht gerade großer Anteil an ionisiertem Brom festgestellt, was auf die große Unbeweglichkeit des Halogenatoms hinweist.

Wir haben daher versucht, das Chlor im Chininchlorid gegen Phthalimid und Benzolsulfamid auszutauschen, um vorerst zu *N*-Phthalyl-chininamin und *N*-Benzolsulfo-chininamin zu gelangen und aus diesen dann durch Hydrolyse und Abspaltung der Acylgruppen Chininamin zu erhalten. Es ist uns gelungen, die Phthalylamin-Verbindung in reinem Zustande darzustellen, während wir die Benzolsulfamin-Verbindung nur als Pikrat zur Analyse bringen konnten. Durch die Untersuchung der abgespaltenen Chlormengen konnten wir feststellen, daß die Synthese in 16–20 Stdn. beendet ist, wobei die Temperatur immer über dem Schmelzpunkt der höher schmelzenden Komponente gehalten wurde. Ein stärkeres Erhitzen erwies sich als unzweckmäßig, da man in diesem Falle sehr viel Harz und Schmier erhält. Die Umsetzungen haben wir sämtlich im Vakuum durchgeführt, um die Einwirkung der Luft auf die geschmolzenen empfindlichen Massen zu verhindern. Die Phthalylverbindung ist wegen des leichten Verharzens schwer faßbar. Ihr Pikrat ist aber stabil und leicht zu reinigen. Aus diesem gereinigten Produkt konnten wir nach Behandlung mit Pottasche das Chininamin-phthalat gewinnen.

Die Abspaltung der Acylgruppen aus den substituierten Chininaminen gestaltete sich sehr schwierig, da das resultierende Chininamin gleichzeitig bei der Einwirkung der starken Säuren anscheinend entmethyliert und umgelagert wird und man nur ein Gemenge von Verbindungen bekommt. Nur unter großen Schwierigkeiten konnten wir in kleiner Ausbeute das gesuchte Chininamin als Sulfat zur Krystallisation und Analyse bringen.

Chininbromid durch Schmelzen mit Phthalimid-Kalium in Phthalyl-chininamin überzuführen, aus welchem dann durch Abspaltung von Phthalsäure das Chininamin entstehen sollte, gelang nicht, da wir bei der Umsetzung mit Phthalimid-Kalium zu einem amorphen Produkt gelangten, das sich in keiner Weise zur Krystallisation bringen, noch auch in krystallisierte Salze überführen ließ.

Ferner versuchten wir bei der Schwierigkeit des Austausches von Halogen im Chinin durch die Aminogruppe, die Ketoform des Chinins, das Chinoctoxin, in das Phenyl-hydraxon überzuführen, aus welchem durch reduktive Abspaltung von Anilin mit Natrium-amalgam und Eisessig das primäre Amin entstehen sollte. Bei den Phenyl-hydraxonen vieler Aldehyde und

⁶⁾ B. 17, 1984 [1884].

⁷⁾ B. 56, 433 [1923].

Ketone ist Tafel dieses gelungen⁸⁾. Das Chinotoxin-phenylhydrazon hatten Miller, Rohde und Fußenegger⁹⁾ amorph erhalten. Wir haben es ebenfalls nur in diesem Zustande erhalten können, daraus aber ein krystallisiertes Dipikrat dargestellt, aus dem sich nach Behandlung mit Pottasche nur wieder amorphes Hydrazon darstellen läßt. Hingegen ist es uns gelungen, das *p*-Bromphenyl-hydrazin-Derivat krystallisiert zu erhalten. Aber wir konnten weder durch Reduktion mit Natrium-amalgam und Eisessig, noch mit Natrium und Äthylalkohol oder Amylalkohol, ebensowenig mit Zinkstaub und Eisessig zu dem gesuchten Chinotoxin-amin gelangen.

Das durch die Spaltung des Phthalyl- und Benzolsulfo-chininamins entstandene Chinin-amin wurde zunächst qualitativ mittels der Isonitril-Reaktion nachgewiesen und schließlich als Sulfat und Pikrat in krystallisierte und analysenreine Form gebracht.

Bezüglich der zu verwendenden Kondensationsprodukte zur Spaltung sei hier noch erwähnt, daß das Phthalyl-chininamin dem Benzolsulfo-chininamin vorzuziehen ist. Bei der Schwerlöslichkeit der bei der Hydrolyse entstehenden Phthalsäure in Wasser ist das leicht lösliche Amin-Chlorhydrat leicht von derselben zu trennen. Dies ist bei der im Wasser leicht löslichen Benzol-sulfonsäure nicht der Fall.

Derivate des Chinin-amins, und zwar ein Diacetylprodukt und eine Trimethylammoniumverbindung, beide als Pikrat wurden dargestellt. Zur Darstellung dieser Substanzen wurde die Krystallisation des Chininamin-Sulfats, die mit großen Schwierigkeiten verbunden ist und lange Zeit erfordert, gar nicht erst abgewartet, sondern es wurde der Sirup mit den entsprechenden Reagenzien in Umsetzung gebracht. Durch Kochen mit Essigsäure-anhydrid und Natriumacetat erhielten wir einen Körper, der sowohl als freie Base wie auch als Sulfat, krystallisiert nicht gefaßt werden konnte. Es wurde daher die Substanz mit Pikrinsäure gefällt und auf diese Weise in analysenreine Form gebracht, und zwar konnten zwei Pikrate von verschiedenen Schmelzpunkten isoliert werden, deren Analysenwerte beide auf ein Diacetyl-chininamin-Dipikrat hinwiesen.

Um ein Methylderivat zu erhalten, wurde die sirupöse Chininamin-Base mit Dimethylsulfat bei Anwesenheit von überschüssigem Natriumbicarbonat erhitzt. Es wurde ursprünglich die Bildung eines Dimethyl-Substitutionsproduktes erwartet. Es entstand aber eine wasserlösliche Verbindung, und es lag die Vermutung nahe, daß hier eine quaternäre Ammoniumbase vorlag, was durch die Analyse auch bestätigt wurde. Die Substanz konnte nur als Pikrat gefaßt werden, und eine Stickstoff-Bestimmung ergab, daß es ein Chinin-trimethylammonium-Monopikrat ist.

Im Verlauf der Methylierungsreaktion bildete sich ein grüner Farbstoff, der auch durch Schütteln und Kochen mit Tierkohle nicht ganz zu entfernen war und die Substanz derart verunreinigte, daß sie nicht einmal als Pikrat ganz einwandfrei dargestellt werden konnte.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung des Chininamin-phthalats.

Bei 110° getrocknetes Chininchlorid (5 g) wird fein gepulvert mit der molekularen Menge oder etwas mehr Phthalimid-Kalium (2.7—3 g) sehr fein verrieben und im Vakuum in einem Kölbchen auf dem Ölbad bei genau 160°

⁸⁾ B. 22, 1854 [1899].

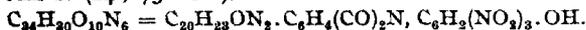
⁹⁾ B. 33, 3223 [1900].

(die Temperatur ist sehr genau zu beachten, da von ihrer Einhaltung das Gelingen der Darstellung völlig abhängig ist) 16—20 Stdn. erhitzt. Die Temperatur des Ölbades darf höchstens auf 170° steigen. Dann wird das gebildete Harz mit Wasser ausgekocht, das Wasserunlösliche in Alkohol gelöst, mit wenig Tierkohle gekocht und filtriert und die alkohol. Lösung mit alkohol. Pikrinsäure gefällt, da die Phthalimid-Verbindung nicht gleich faßbar ist und leicht verharzt.

Phthalyl-chininamin-Pikrat.

Versetzt man die alkohol. Phthalyl-chininamin-Lösung mit einer gesättigten alkohol. Pikrinsäure-Lösung, so erhält man eine gelbe Fällung. Der Körper wird abfiltriert, in Eisessig in der Siedehitze gelöst und mit Wasser gefällt. Diesen Vorgang wiederholt man mehrere Male und erhält so einen schön krystallisierten Körper von gelber Farbe mit dem Schmp. 145°. Das Umkrystallisieren gestaltet sich äußerst schwierig, da der Körper in jedem Lösungsmittel sehr zur Harzbildung neigt. Er ist unlöslich im Wasser, wenig löslich in Alkohol, sehr gut löslich in Eisessig. Doch ist das Umkrystallisieren aus Eisessig nicht zu empfehlen, da die richtige Konzentration schwer zu erreichen ist und leicht große Verluste durch unvollständiges Auskrystallisieren entstehen. Es ist daher die Fällung der Eisessig-Lösung mit Wasser vorzuziehen. Der Niederschlag wurde mit viel kaltem Wasser, dann mit alkohol-haltigem und zuletzt mit äther-haltigem Wasser gewaschen und schließlich im Thermostaten bei 110° zur Konstanz getrocknet.

0.1100 g Subst.: 0.2401 g CO₂, 0.0412 g H₂O. — 0.1051 g Subst.: 0.2308 g CO₂, 0.0399 g H₂O. — 3.620 mg Subst.: 0.388 ccm N (24°, 743 mm). — 0.0679 g Subst.: 7.35 ccm N (24°, 751 mm).

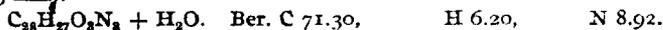


Ber. C 59.80, H 4.43, N 12.32. Gef. C 59.53, 59.89, H 4.19, 4.25, N 12.04, 12.20.

Phthalyl-chininamin, C₂₈H₂₇O₃N₃ + H₂O.

Das Chininamin-phthalat-Pikrat wird in einer Reibschale fein gepulvert, mit einer gesättigten Pottasche-Lösung übergossen und gut verrieben. Dann setzt man noch Pottasche-Lösung zu und kocht einige Zeit bis zum Aufhören der Kohlendioxyd-Entwicklung. Man läßt abkühlen und äthert aus. Die ätherische Lösung ist schwach gelb gefärbt und wird zur Entfernung der letzten Spuren Pikrinsäure zuerst mit Kaliumcarbonat-Lösung, dann mit Wasser geschüttelt. Beim Verdunsten des Äthers krystallisiert in schönen, farblosen Prismen die freie Base. Nach häufigem Umkrystallisieren aus Äther erhält man das Phthalyl-chininamin mit dem Schmp. 140°. Der rein weiße Körper darf nur im Exsiccator über Chlorcalcium und Paraffin getrocknet werden, da er sich beim Trocknen in der Hitze gelblich färbt. Der Körper enthält nach dem Trocknen über Schwefelsäure 1 Mol. Krystallwasser.

5.190 mg Subst.: 13.500 mg CO₂, 2.994 mg H₂O. — 5.380 mg Subst.: 14.060 mg CO₂, 3.048 mg H₂O. — 3.685 mg Subst.: 0.304 ccm N (22°, 748 mm). — 0.1023 g Subst.: 8.2 ccm N (21°, 745 mm).



Gef. „ 70.94, 71.28, „ 6.45, 6.34, „ 9.39, 9.12.

Krystallwasser-Bestimmung. 0.469 g Subst. gaben nach dem Trocknen bei 110° 0.452 g.

1 Mol. H₂O. Ber. 3.82 % H₂O. Gef. 3.62 % H₂O.

Hydrolyse des Phthalyl-chininamins.

Das so gewonnene Phthalyl-chininamin wurde nun mit konzentrierter Salzsäure gekocht, um es in Chinin-amin und Phthalsäure zu spalten. Nach dem Erkalten hat sich die abgespaltene Phthalsäure fast quantitativ krystallinisch abgeschieden, sie wird abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen. Der noch in Lösung verbliebene Rest kann ausgeäthert werden. Die abgespaltene Phthalsäure wurde durch den Schmp. 213° identifiziert.

Die dunkle, wäßrige salzsaure Lösung des Amins wurde mit Chloroform unterschichtet und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Die Base fällt harzig und geht leicht in das Chloroform hinein. Sie wurde nun durch Aufnehmen mit 5-proz. Salzsäure gereinigt, aus der Salzsäure-Lösung mit Ammoniak gefällt und wieder mit Chloroform aufgenommen.

Benzolsulfo-chininamin.

Ein Teil bei 110° getrocknetes Chininchlorid (5 g) wird mit einem Teil Benzolsulfamid-Natrium (2.3 g) fein verrieben und in einem Ölbad in Vakuum über den Schmelzpunkt des Chininchlorids (151°) 16—20 Stdn. erhitzt. Die Temperatur darf 170° nicht übersteigen. Am besten ist es, wenn sie bei 160° konstant bleibt. Dann läßt man das harzige Reaktionsprodukt erkalten und kocht mit Wasser aus. Der Rückstand wird in Alkohol gelöst, mit Tierkohle gekocht und filtriert.

Pikrat des Chinin-benzolsulfamids,
 $C_{20}H_{23}ON_2 \cdot C_6H_5 \cdot SO_2 \cdot NH, C_6H_2(NO_2)_3 \cdot OH.$

Aus der alkohol. Lösung wird mit alkohol. Pikrinsäure-Lösung ein gelber Körper gefällt, der durch Lösen in heißem Eisessig und Fällern mit Wasser gereinigt wird. Nach dem Trocknen bei 110° hat der Körper den Zersetzungspunkt 137° .

0.0660 g Sbst.: 7.2 ccm N (25° , 748 mm). — $C_{22}H_{23}O_{10}N_4S$. Ber. N 12.14. Gef. N 12.30.

Hydrolyse des Benzolsulfo-chininamins.

Benzolsulfo-chininamin wurde mit 20-proz. Salzsäure (auf je 5 g Chininchlorid 25 ccm Salzsäure) 6—8 Stdn. am Rückflußkühler im Ölbad gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit Wasser verdünnt, mit Chloroform im Scheidetrichter unterschichtet und mit Ammoniak versetzt. Die harzig ausfallende Base geht sofort in das Chloroform hinein. Diese Chloroform-Lösung gibt ganz deutlich die Isonitril-Reaktion. Eine Probe auf dem Uhrglase verdunstet, hinterläßt Krystalle, die jedoch bald zu einem Syrup zerfließen. Reibt man diesen mit etwas verdünnter Schwefelsäure an, so bilden sich lange, nadelförmige Krystalle.

Chininamin-Sulfat, $C_{20}H_{23}ON_2 \cdot NH_2, H_2SO_4.$

Die Chloroform-Lösung der Chininamin-Base wurde auf dem Wasserbade stark eingeeengt, der Rest des Lösungsmittels frei an der Luft bei gewöhnlicher Temperatur verdunstet. Der zurückbleibende dunkle Sirup wurde mit etwas Alkohol angerührt und mit verd. Schwefelsäure genau neutralisiert (mit Kongopapier als Indicator). Nun wurde diese wäßrig-alkohol. Lösung mit etwas Tierkohle gekocht und dann längere Zeit im Vakuum sich selbst überlassen. Nach tagelangem Stehen bildeten sich Krystallkrusten, die von der Mutterlauge getrennt und auf Ton gepreßt wurden. Die Mutterlauge wurde mit Tierkohle gekocht, filtriert und weiter im Vakuum stehen

gelassen. Die abgepreßten Krystalle wurden aus siedendem Wasser umkrystallisiert. Die Ausbeute war sehr gering. Der Körper stellt lange, glaswolle-ähnliche Nadeln dar. Nach 6-maligem Umkrystallisieren hatte die Substanz immer noch eine blaßrosa Färbung. Sie wurde gepulvert, im Vakuum zur Konstanz getrocknet und analysiert. Der Körper sublimiert bei ca. 180° in langen Nadeln. In der geschlossenen Capillare Zers.-Pkt. 227° . Die Thalleiochin-Reaktion ist positiv. Unlöslich in Alkohol, schwer löslich in kaltem Wasser, leicht löslich in ca. 10 Tln. siedenden Wassers, fällt aus letzterem beim Abkühlen schön krystallinisch aus.

3.140 mg Sbst.: 6.567 mg CO_2 , 1.80 mg H_2O . — 5.245 mg Sbst.: 10.995 mg CO_2 , 2.975 mg H_2O . — 7.149 mg Sbst.: 0.617 ccm N (15° , 738 mm).
 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ON}_3$, H_2SO_4 . Ber. C 56.98, H 6.46, N 9.97. Gef. C 57.04, 57.17, H 6.41, 6.35, N 9.93.

Chininamin-Pikrat, $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ON}_3$, $\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$.

Ein Teil der Chloroform-Lösung des Chinin-amins wurde verdunstet, die sirupöse Base in Alkohol gelöst und mit Pikrinsäure gefällt. Der zuerst fallende Anteil war dunkel und harzig, die Fällung wurde in dem Maße, als man mehr Pikrinsäure zufügte, immer heller und schließlich kanariengelb. An der Luft wird der Niederschlag dunkel und harzig. Er wurde abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

Umkrystallisierungsversuche: Die Substanz verharzt in allen Lösungsmitteln beim gelindesten Anwärmen. In Wasser ist sie fast unlöslich. Verhältnismäßig am leichtesten ist sie in siedendem Alkohol löslich, obwohl auch hier ein großer Teil harzig zurückbleibt. Aus der heißen alkohol. Lösung fällt ein Teil beim Abkühlen (flockig) aus. Der noch gelöste Anteil wurde mit Wasser ausgefällt und war am reinsten. Er wurde durch wiederholtes Umlösen gereinigt. Nachdem dieser Anteil filtriert, mit Alkohol und Äther gewaschen und bei 80° getrocknet war, wurde er zur Analyse verwendet. Schmp. 120° (Capillare).

3.665 mg Sbst.: 0.481 ccm N (15° , 755 mm). $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{N}_6$. Ber. N 15.22. Gef. N 15.45.

Acetylierung des Chinin-amins.

Der über Schwefelsäure im Vakuum getrocknete Chininamin-Sirup wurde, ohne weiter gereinigt zu werden, mit der 4—5-fachen Menge Essigsäure-anhydrid und gleicher Menge entwässertem Natriumacetat 10 Stdn. am Rückflußkühler gekocht (Ölbad). Nach dem Erkalten wurde der Krystallbrei mit Wasser und Alkohol aufgenommen, das überschüssige Anhydrid mit Alkohol als Essigester auf dem Wasserbade vertrieben. Die Base wurde mit Ammoniak ausgefällt und mit Äther ausgeschüttelt, in den sie glatt hineingeht. Die ätherische Lösung hinterließ nach dem Verdunsten einen roten Sirup, der mit Alkohol angerieben, zum geringen Teil ankrystallisierte.

Es wurde nun versucht, durch Darstellung eines schwefelsauren Salzes zu einer krystallisierten Verbindung zu gelangen. Zu diesem Zwecke wurde der Sirup mit Alkohol aufgenommen und mit verd. Schwefelsäure genau neutralisiert (mit Kongopapier als Indicator). Nach längerem Reiben bildeten sich wenige Krystalle, die Hauptmenge der Substanz blieb jedoch sirupös, auch nach längerem Stehen im Vakuum. Die geringe Menge der krystallinisch ausgeschiedenen Substanz wurde abgesaugt und durch wiederholtes Lösen in Chloroform und Ausfällen mit Alkohol (fällt in weißen Flocken) gereinigt. Sie zeigt einen Schmelzpunkt von 61° und wachsartige Konsistenz. Eine

Stickstoff-Bestimmung ergab Zahlen, die in keiner Weise mit irgendwelchen theoretisch möglichen Werten in Einklang zu bringen waren.

Es wurde nun das sirupöse Acetylierungsprodukt in Alkohol gelöst und die Substanz als Pikrat gefällt. Der orangegelbe Niederschlag wurde abgesaugt.

Löslichkeitsversuche ergaben folgende Resultate: Wenig löslich in heißem Wasser, der Rest verharzt. In heißem Alkohol teilweise löslich, besser als im Wasser. Ein Teil bleibt ungelöst. Chloroform löst bereits in der Kälte. In Äther vollkommen unlöslich, in heißem Benzol wenig löslich. Der Körper wurde aus siedendem Alkohol umkrystallisiert. Der dabei in Lösung gehende Anteil, der wieder in der Kälte ausfällt, schmilzt bei 122—125° unter Zersetzung. Der ungelöst gebliebene Anteil wurde wiederholt in heißem Eisessig gelöst, mit Wasser gefällt. Schmp. 153°.

Diacetyl-chininamin-Pikrat = $C_{20}H_{23}ON_2 \cdot N(CH_3 \cdot CO)_2$, $(C_6H_5O_7N_3)_2$.

Analyse der bei 122—125° schmelzenden Substanz. 1.764 mg Sbst.: 0.224 ccm N (16°, 755 mm).

Ber. N 14.57. Gef. N 14.90.

Analyse der bei 153° schmelzenden Substanz. 1.802 mg Sbst.: 0.235 ccm N (22°, 744 mm). — 1.934 mg Sbst.: 0.250 ccm N (22°, 744 mm).

Ber. N 14.57. Gef. N 14.78, 14.64.

Für Monoacetyl-chininamin-Monopikrat, $C_{20}H_{24}ON_3 \cdot CH_3CO$, $C_6H_5O_7N_3$, ber. N 14.14.

Für Monoacetyl-chininamin-Dipikrat, $C_{20}H_{24}ON_3 \cdot CH_3CO$, $(C_6H_5O_7N_3)_2$, ber. N 15.31.

Für Diacetyl-chininamin-Monopikrat, $C_{20}H_{23}ON_2 \cdot (CH_3 \cdot CO)_2$, $C_6H_5O_7N_3$, ber. N 13.20.

Methylierung des Chinin-amins:

Die sirupöse Chininamin-Base wurde mit der 2—3-fachen Menge Dimethylsulfat und mit überschüssigem Natriumbicarbonat mehrere Stunden im Kochsalzbade am Rückflußkühler erhitzt. Die Reaktion war am Anfang ziemlich heftig, das anfangs dunkle Reaktionsprodukt wurde nach und nach deutlich grün. Nach dem Erkalten wird der Krystallbrei mit Wasser aufgenommen und mit Ammoniak versetzt. Es entsteht keine Fällung. Die Base ist also im Wasser löslich. Die alkalische grüne Lösung wird beim Ansäuern rot. In Chloroform geht der Körper hinein, jedoch nur zum geringen Teil. In Äther, Benzol, Petroläther ist er unlöslich.

Es wurde daher die wäßrige Lösung durch Schütteln mit Tierkohle von dem grünen Farbstoff möglichst befreit und mit Pikrinsäure gefällt. Das entstehende Pikrat ist noch immer sehr verunreinigt und läßt sich auch sehr schwer reinigen, da es in fast sämtlichen gebräuchlichen Lösungsmitteln (Wasser, Methylalkohol, Äthylalkohol, Benzol, Chloroform, Äther) unlöslich ist und beim Anwärmen sofort verharzt. In heißem Eisessig geht es teilweise in Lösung und fällt teils schon beim Abkühlen, teils beim Versetzen mit der 3—4-fachen Menge Wasser aus. Der größte Teil bleibt als schwarzes Harz ungelöst. Der durch wiederholtes Lösen in Eisessig und Ausfällen mit Wasser gereinigte Körper ist immer noch nicht ganz analysenrein, was sowohl durch die dunkle Farbe und den unscharfen Zersetzungspunkt (115—120°), als auch durch die Analysenwerte zum Ausdruck kommt. Weitere Reinigungsversuche konnten nicht vorgenommen werden, da nicht genügende Mengen der Substanz zur Verfügung standen.

4.300 mg Sbst.: 0.500 ccm N (20°, 750 mm).

Chinin-trimethylammonium-Monopikrat, $C_{20}H_{23}ON_2 \cdot N(CH_3)_3OH$, $C_6H_5O_7N_3$.

Ber. N 13.73. Gef. N 13.37.

Für Monomethyl-chininamin-Monopikrat, $C_{20}H_{24}ON_3 \cdot CH_3$, $C_6H_5O_7N_3$, ber. N 14.84.
 Für Dimethyl-chininamin-Monopikrat, $C_{20}H_{22}ON_3(CH_3)_2$, $C_6H_5O_7N_3$, ber. N 14.48.
 Für Monomethyl-chininamin-Dipikrat, $C_{20}H_{24}ON_3 \cdot CH_3$, $(C_6H_5O_7N_3)_2$, ber. N 15.85.
 Für Dimethyl-chininamin-Dipikrat, $C_{20}H_{22}ON_3(CH_3)_2$, $(C_6H_5O_7N_3)_2$, ber. N 15.58.

Umsetzung von Chinin-dibromid und der beiden Chinin-tribromide mit Ammoniak.

5 g Dibromid wurden in ein Bombenrohr mit Alkohol. Ammoniak im Überschuß gefüllt und unter Beifügung von etwas Kupferbronze als Katalysator zuerst mehrere Tage in der Kälte stehen gelassen. Da sich keine Umsetzung einstellte, wurde dann noch etwa 40 Stdn. auf 100° erhitzt. Es konnte eine geringe Abspaltung von Brom durch Fällung mit Silbernitrat nachgewiesen werden. Die alkohol. Lösung wurde dann mit Wasser versetzt, worauf eine braune Schmiere fiel. Diese konnte nicht zur Krystallisation gebracht werden.

In eben derselben Weise wurde mit den beiden Chinin-tribromiden verfahren. Es zeigte sich auch eine beschränkte Bromabspaltung; doch auch hier wurden keine krystallisierten Substanzen erhalten.

Umsetzung von Chinin-dibromid mit Phtalimid-Kalium.

5 g Chinin-dibromid wurden mit 4 g Phtalimid-Kalium (1 Mol. Dibromid: 2 Mol. Phtalimid-Kalium) verrieben und zuerst 3 Stdn. bei 140—150° erhitzt. Die Schmelze wurde mit Wasser ausgezogen: 30% Brom erwiesen sich bei der Titration nach Volhard als umgesetzt. Bei einem anderen Versuch waren nach 9-stdg. Erhitzen bei 140—150°, zuletzt bei 170°, 70% des Dibromids umgesetzt. Die nach dem Ausziehen mit Wasser verbliebene Substanz wurde in Chloroform gelöst, ließ sich aber nicht in eine krystallisierte Form bringen. Auch krystallisiertes Salz darzustellen wurde vergeblich versucht.

Darstellung des zweifach pikrinsauren Chinotoxin-phenylhydrazons.

36 g Chinin-Chlorhydrat wurden mit 60 g 50-proz. Essigsäure und 360 g Wasser unter Zusatz von 15 g Natriumacetat 32 Stdn. am Rückflußkühler im Schwefelsäurebad erhitzt. Zu der gelbbraunen Lösung wurden 16 g Phenylhydrazin zugesetzt und die sofort rot werdende Reaktionsflüssigkeit 3 Stdn. auf 60—70° erwärmt. Nach 1—2-tägigem Stehen wurde mit überschüssiger verd. Natronlauge alkalisch gemacht, wobei unter Farbensschlag ein gelber, zuerst harziger Niederschlag fällt, der beim Umschütteln fest wird. Dieser Niederschlag wurde im Exsiccator getrocknet, mehrmals, zum Schluß im Soxhlet-Apparat mit Äther ausgezogen. Nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibt ein rötlicher Sirup. Dieser wurde auf eine Porzellanplatte gestrichen und im Vakuum zum Erstarren gebracht; wonach er zu einem gelben Pulver zerrieben wurde. Zur Reinigung lösten wir ihn in Alkohol auf und setzten alkohol. Pikrinsäure zu. Sofort fällt ein zinnoberer, krystallinischer Niederschlag aus. Er wurde mehrmals aus viel Alkohol umkrystallisiert. Zersetzungspunkt unscharf zwischen 130—137°. Leicht löslich in Aceton, Eisessig. Schwer löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform, Benzol, Toluol. Sehr schwer löslich in Äther, Ligroin, Petroläther.

0.1900 g Sbst.: 0.3660 g CO_2 , 0.0726 g H_2O . — 0.1811 g Sbst.: 0.3460 g CO_2 , 0.0707 g H_2O . — 0.1391 g Sbst.: 19.7 ccm N (21°, 748 mm). — 0.2242 g Sbst.: 31.6 ccm N (20°, 754 mm).

Chinotoxin-phenylhydrazon-Dipikrat, $C_{26}H_{30}ON_4$, $(C_6H_5O_7N_3)_2 = C_{26}H_{36}O_{15}N_{10}$.

Ber. C 52.27, H 4.16, N 16.06. Gef. C 52.54, 52.11, H 4.28, 4.37, N 16.18, 16.29.

Umsetzung des Chinotoxin-phenylhydrazon-Dipikrates mit Pottasche.

5 g Pikrat wurden mit einem Überschuß verd. Kaliumcarbonat-Lösung in einer Reibschale längere Zeit verrieben. Es wurde vom Kaliumpikrat abfiltriert, die Lösung

mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung sodann noch einmal mit Kaliumcarbonat-Lösung geschüttelt. Die ätherische Lösung wurde langsam verdunstet. Es blieb eine braune, amorphe Masse zurück, welche auf keine Weise zur Krystallisation zu bringen war.

Reduktion der Base des Chinotoxin-phenylhydrazons mit Natrium-amalgam und Eisessig.

10 g des Hydrazons wurden in 150 g Alkohol gelöst, 20 ccm Eisessig zugesetzt und dann unter fortwährendem Schütteln in kleinen Portionen 200 g $2\frac{1}{2}$ -proz. Natrium-amalgam in die gut gekühlte Lösung eingetragen. Die rötliche Lösung wurde mit verd. Sodalösung neutralisiert, mit Benzol ausgeschüttelt, das Benzol eingeeengt und durch die benzolische Lösung Wasserdampf gejagt. Es blieb ein brauner, harziger Rückstand zurück, der in Chloroform gelöst und mit Ligroin gefällt, eine krystallinische Gestalt annahm. Es wurde mehrere Male auf diese Weise umgefällt, sodann Stickstoff bestimmt. Es ergaben sich für N = 9.96 und 9.77%, während das Amin 13.06%, das Hydrazon 13.53% verlangt.

Reduktion mit Natrium und Äthylalkohol.

5 g Hydrazon-Base wurden in überschüssigem Alkohol gelöst, mit Rückflußkühler am Wasserbad erwärmt und im Verlauf von 4 Stdn. 30 g metallisches Natrium eingetragen. Die alkohol. Lösung wurde nach dem Erkalten in Wasser gegossen, dann im Vakuum eingeeengt. Diese Lösung wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, mit verd. Schwefelsäure zurückgeschüttelt. Die schwefelsaure Lösung wurde mit Natriumbicarbonat neutralisiert und neuerlich mit Chloroform aufgenommen. Die Chloroform-Lösung wurde verdunstet, der Rückstand mit Alkohol aufgenommen und mit alkohol. Pikrolonsäure gefällt.

Die Analyse des Pikrolonats ergab folgende nicht für das Pikrolonat des Chinotoxin-amins stimmende Werte: C 58.12, 58.33, H 5.21, 5.40, N 14.25, 14.34.

Reduktion mit Natrium und Amylalkohol.

5 g Hydrazon-Base wurden in einem Überschuß von Amylalkohol gelöst, mit Rückflußkühler im Ölbad erwärmt und in die Lösung 30 g metallisches Natrium im Verlauf von 4 Stdn. eingetragen. Das nach dem Erkalten abgeschiedene Amylat wurde mit verd. Essigsäure zersetzt und die amyalkoholische Schicht von der wäßrigen geschieden. Die amyalkoholische Lösung hat rotbraune Farbe; sie wurde mit Wasser unterschichtet und solange erhitzt, bis auch die letzten Reste Amylalkohol verdampft waren. Die verbliebene wäßrige Lösung wurde nach dem Neutralisieren mit Natriumbicarbonat, bei dem nur sehr wenig ausfällt, mit Chloroform ausgeschüttelt, das letztere dann abdestilliert. Der verbleibende, harzige, braune Rückstand löst sich in Alkohol und wurde mit alkohol. Pikrinsäure gefällt. Das krystallinische Pikrat wurde nach dem Umkrystallisieren zur Verbrennung gebracht.

Es ergaben sich folgende Werte, welche nicht auf ein Pikrat des Chinotoxin-amins stimmen: C 54.66, 54.82, H 7.40, 7.58, N 12.15, 11.90.

Reduktion mit Zink und Essigsäure.

5 g Hydrazon wurden in einem Überschuß von Eisessig gelöst, der Kolben auf dem Drahtnetz erhitzt und im Verlauf von $2\frac{1}{2}$ Stdn. ein großer Überschuß von Zinkstaub eingetragen. Es wurde mit Wasser verdünnt, von unverändertem Zinkstaub abfiltriert und das Filtrat mit verd. Sodalösung

neutralisiert. Die Flüssigkeit, die sich nach einiger Zeit dunkel verfärbt hatte, wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroform-Lösung nachher auf ein kleines Volumen eingeeengt, der Rest an der Luft verdunstet. Es bleibt ein gelbroter, amorpher Rückstand, der sich leicht in Alkohol löst und durch Fällung mit Pikrolonsäure in ein ockergelbes Pikrolonat verwandelt wurde.

Die Analyse des aus Amylalkohol umkrystallisierten Körpers führte zu folgenden Werten: C 57.64, 57.49, H 7.09, 7.23, N 15.22, 15.34.

113. Sigmund Fränkel und Nikolaus Diamant: Über das Chinotoxin-amin.

[Aus d. Laborat. d. Ludwig-Spiegler-Stiftung, Wien.]

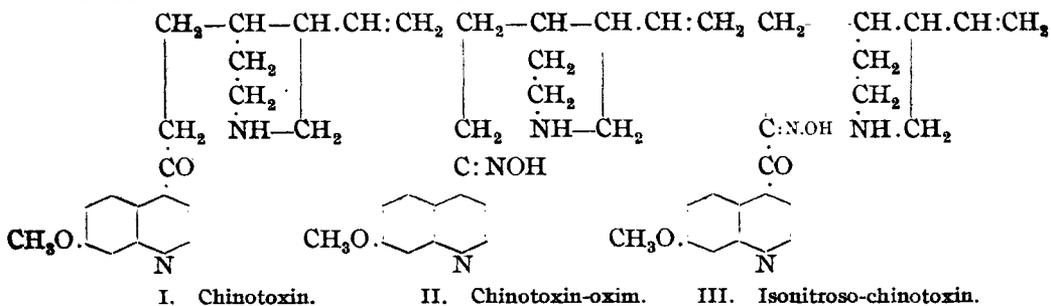
(Eingegangen am 26. Januar 1925.)

Infolge der verschiedenen Wirkung von Chinin und Chinotoxin suchten wir ein Aminoderivat in der Chinotoxin-Reihe darzustellen, da ja die Carbonylgruppe reaktionsfähiger ist als das Hydroxyl des Chinins bzw. das Chlor des Chininchlorids.

S. Fränkel und seine Mitarbeiter haben das Chinotoxin mit Phenylhydrazin umgesetzt und wollten aus dem Hydrazon durch reduktive Abspaltung von Anilin mit Natrium-amalgam und Eisessig das primäre Amin darstellen. Das Hydrazon konnte erhalten werden, die Reduktion gelang dagegen weder mit Natrium-amalgam und Eisessig noch mit Natrium und Äthyl- oder Amylalkohol, ebensowenig mit Zinkstaub und Eisessig (siehe die voranstehende Mitteilung).

Da die oben erwähnten Versuche, die durch das Hydrazon zum Amin führen sollten, nicht das gewünschte Resultat gaben, haben wir die Carbonylgruppe des Chinotoxins in eine Oximgruppe verwandelt, um durch nachherige Reduktion zum Aminoderivat zu gelangen.

In einer Mitteilung von W. v. Miller und G. Rohde¹⁾ ist eine Isonitrosoverbindung des Chinotoxins beschrieben, die jedoch mit dem nachstehend beschriebenen Oxim nicht identisch ist, da die N.OH-Gruppe nicht aus der Ketogruppe hervorgegangen ist, sondern das benachbarte CH₂ durch Behandeln mit Natriumäthylat und Amylnitrit in die Isonitroso-Gruppe verwandelt wurde. Folgende Formeln sollen dies näher erläutern:



Das Isonitroso-chinotoxin behält also neben der Isonitroso- auch die Ketogruppe und dadurch auch die Keton-Eigenschaften.

¹⁾ B. 33, 3214 [1900].