

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.]

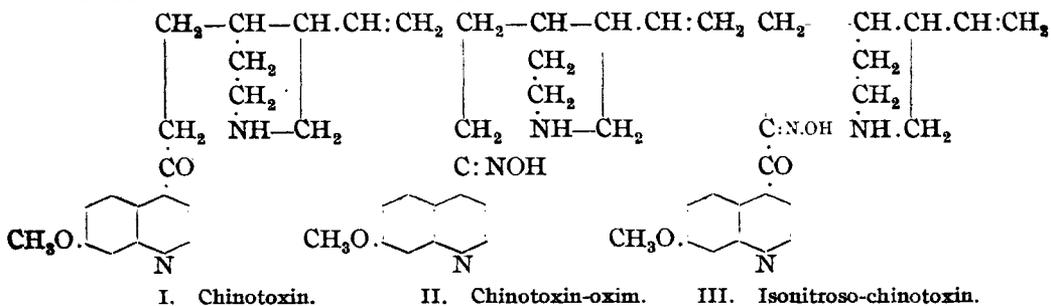
(Eingegangen am 26. Januar 1925.)

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. Rohde<sup>1)</sup> 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 CH<sub>2</sub> 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.

<sup>1)</sup> B. 33, 3214 [1900].

Das Chinotoxin-oxim wurde von uns in ähnlicher Weise dargestellt, wie Paul Rabe<sup>2)</sup> das Cinchoninon-oxim darstellt, nachdem diese Methode in unserem Laboratorium mit entsprechenden Modifikationen mit Erfolg angewendet war<sup>3)</sup>. Nach dieser Methode lassen sich Ketobasen bei Verwendung von Hydroxylamin in stark alkalischer Lösung vollständig oximieren.

4 g oxalsaures Chinotoxin wurden in 40 ccm warmem Alkohol gelöst und mit 4 g Hydroxylamin-Chlorhydrat versetzt. Nach dem Eintragen von 10 g Natronlauge (1:3) verwandelt sich die hellgelbe Färbung der Lösung in Dunkelbraun. Nach Zusatz von wenig Wasser wird auf dem siedenden Wasserbade 1 Stde. lang gekocht, bis aller Alkohol entfernt ist. Hierauf wird die Lösung mit Wasser auf ca. 300 ccm verdünnt und  $\frac{1}{4}$  Stde. Kohlensäure eingeleitet. Dadurch wird das teilweise schon ausgeschiedene Oxim von etwa unverändertem Chinotoxin getrennt; denn während ersteres dabei in Lösung geht, bleibt das Chinotoxin ungelöst zurück und kann abfiltriert werden. Hierauf wird ein kräftiger Luftstrom durchgeleitet, worauf das Oxim teilweise harzig ausfällt, während sich der größte Teil in der Lösung befindet. Die Lösung wird zusammen mit dem schon ausgefallenen Oxim in einem Schacherl-Apparat mit Äther mehrere Tage extrahiert, nachdem wir die Erfahrung gemacht hatten, daß durch Ausschütteln der Körper sich weitaus nicht so gründlich extrahieren läßt.

Der ätherische Extrakt wurde über geglühtem Glaubersalz getrocknet und nachher im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt. Diese stark konzentrierte Lösung wurde im Exsiccator ohne Vakuum verdunstet, wobei ein gelber Sirup zurückblieb, welcher, obwohl aus Äther gewonnen, sich nicht mehr in Äther löst, sondern damit angerieben, einen gelblichen festen Körper gibt. Als aber der überschüssige Äther verdunstet und der Körper zum Trocknen gebracht wurde, verharzte er in einigen Minuten an der Luft. Wurde aber der Äther im Exsiccator vorsichtig verdunstet, so konnte der Körper unverändert erhalten werden. Er ist gelblich gefärbt, amorph, löslich in Alkohol, schwer löslich in Chloroform, unlöslich in Wasser, Äther, Aceton und Benzol. In Natronlauge löst sich die Substanz wie viele andere Oxime mit intensiv gelber Farbe, der Schmelzpunkt ist nicht scharf und liegt zwischen  $112^{\circ}$  und  $116^{\circ}$ .

Die Mikro-Elementaranalyse wurde nach Pregl ausgeführt und gab folgende Werte:

5.378 mg Sbst.: 13.940 mg  $\text{CO}_2$ , 3.531 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 6.354 mg Sbst.: 16.490 mg  $\text{CO}_2$ , 4.110 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 2.152 mg Sbst.: 0.231 ccm N ( $15^{\circ}$ , 739 mm). — 2.251 mg Sbst.: 0.245 ccm N ( $16^{\circ}$ , 739 mm).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3$ . Ber. C 70.75, H 7.43, N 12.38. Gef. C 70.69, 70.78, H 7.35, 7.24, N 12.37, 12.50.

Das von Fußenegger dargestellte Isonitroso-chinotoxin gab die Liebermannsche Isonitrosoreaktion, die auch unser Oxim gibt. Die Reaktion hat mehr oder minder für Isonitroso- und Nitrosokörper der aromatischen Reihe wie auch für aliphatische Nitrosamine Gültigkeit. Ein wenig Substanz in einer Eprouvette mit überschüssigem Phenol geschmolzen, ergibt eine Schmelze von gelbbrauner Farbe. Nach dem Erkalten wurden einige Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt. Nach Zusatz von Wasser und Kalilauge erhielten wir die charakteristische blaue Farbe, die Isonitrosokörper bei vorstehender Behandlung geben.

<sup>2)</sup> B. 41, 62 [1908].

<sup>3)</sup> S. Fränkel, Ch. Tritt-Zirming, I. Gottesmann-Grauer: Chiteninon-oxim, B. 55, 3931 [1922].

Wir wollten nun durch Reduktion die Oximgruppe in die Aminogruppe überführen.

#### Reduktion des Chinotoxin-oxims.

a) Mit Natrium-amalgam und Alkohol: 1 g der Substanz wurde in einer Stöpselflasche in 20 ccm Alkohol gelöst, darauf 15 g 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-proz. Natrium-amalgam und Essigsäure zugesetzt. Es wurde einige Stunden geschüttelt, und die Lösung durch Zutropfeln von Essigsäure immer schwach sauer gehalten. Nach dem Absitzen wurde mit wenig Wasser verdünnt und von Quecksilber-Schlamm und Natriumacetat abfiltriert. Nach dem Verdünnen mit Wasser auf ca. 400 ccm wurde die Lösung mit Ammoniak gefällt, wobei sich eine weiße, gelatine-artige Fällung abschied, die ausgeäthert wurde. Nach dem Trocknen mit geglühtem Glaubersalz wurde die Lösung eingeeengt und hinterließ einen gelben Sirup. Mit Äther angerieben, gab er die schon bei der Oximdarstellung beobachtete gelbliche Abscheidung und erwies sich tatsächlich als Oxim. Bei dem Anreiben mit Äther ging aber auch eine alkalisch reagierende Substanz in das Lösungsmittel, was bei der Oximdarstellung nicht der Fall war und zur Annahme berechnigte, daß ein kleiner Teil des Oxims der Reaktion zugänglich war. Nachdem diese Lösung zur Verarbeitung nicht genügte, schritten wir gleich zu einem kräftigeren Reduktionsmittel, nämlich zu

b) Natrium in alkohol. Lösung: 5 g Chinotoxin-oxim lösten wir in einem 200-ccm-Kolben mit Rückflußkühler in 30 ccm absol. Alkohol, durch das Kühlrohr werden nach und nach 6 g metallisches Natrium in kleinen Stücken zugesetzt. Außer dem Kühler ist noch ein Tropftrichter mit dem Kolben in Verbindung, aus dem ständig Essigsäure zum Reaktionsgemisch tröpfelt und dadurch ermöglicht, die Masse immer schwach sauer zu halten. Die anfangs gelbe Lösung nahm während der Reduktion eine etwas dunklere Farbe an. Nach 1 Stde. ließen wir erkalten, wobei sich Natriumacetat in beträchtlichen Mengen abschied. Es wurde davon abfiltriert und mit Wasser verdünnt. Diesmal haben wir die Lösung mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und die Base mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroform-Lösung wurde über geglühtem Glaubersalz stehen gelassen und nachher eingeeengt. Eine Probe des zurückgebliebenen rotbraunen Sirups wurde mit Äther angerieben, wobei wieder ein wenig von dem gelblichen Körper entstand. Der größte Teil aber ließ sich diesmal im Äther aufnehmen, und die ätherische Lösung wurde mit Glaubersalz getrocknet. In diese getrocknete ätherische Lösung haben wir trockenes HCl-Gas eingeleitet, um eventuell zu einem krystallisierten Chlorhydrat zu gelangen. Zuerst fiel ein weißer, flockiger Körper aus, der sich aber schon nach wenigen Minuten in ein rotes Harz verwandelte. Es wurde in Wasser gelöst und im Exsiccator bei schwachem Vakuum vorsichtig verdunstet, ohne aber das Produkt in einer irgendwie verwendbaren Form zu erhalten.

Die Hauptmasse des Reduktionsproduktes haben wir, nachdem sie noch immer nicht ganz oximfrei war, einer neuerlichen noch gründlicheren Reduktion unterzogen.

c) Natrium und Amylalkohol: Die Reduktionsmasse wurde im Amylalkohol gelöst und die Reduktion unter Zusatz von Natrium und Essigsäure, im wesentlichen wie beschrieben wurde, ausgeführt. Die Einwirkungs-dauer war auch diesmal 1 Stde. Nach dem Erkalten wurde vom Natriumacetat abfiltriert, die Lösung mit 80 ccm Wasser versetzt und der Amyl-

alkohol abdestilliert. Die Fällung der Base wurde mit Natriumbicarbonat vorgenommen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Ausschütteln füllten wir die Lösung in schlangenförmige Chloroform-Extraktionsapparate, die 2 Tage lang im Betrieb waren und die Base vollkommen extrahiert haben. Nach dem Trocknen wurde die Chloroform-Lösung eingeeengt und über geglühtem Glaubersalz stehen gelassen. Nach dem Verdunsten des Chloroforms bekamen wir abermals einen braunen Sirup, der aber mit Äther angerieben, die für Oxim charakteristische gelbliche Abscheidung nicht mehr gab, ein Zeichen, daß die Reduktion nunmehr vollständig vor sich gegangen ist. Der Sirup wurde längere Zeit im Exsiccator stehen gelassen, ohne aber eine Krystallisation zu zeigen.

#### Salze des Chinotoxin-amins.

Während Giemsa und Halberkann aus dem im Chinolin-Kern aminierten Cuprein leicht krystallisierte Salze erhalten konnten (Mono- und Disulfat, Oxalat usw.) gelang uns dies trotz langer Bemühungen nicht. Es wurde oben schon erwähnt, daß das Einleiten von trockenem HCl-Gas in trockne ätherische Lösung ein harziges Chlorhydrat gab, ebenso erging es mit dem Lösen des Sirups in absolutem Chloroform und Zufügen von mit trockenem HCl-Gas gesättigtem, trockenem Chloroform. Auch da fiel zuerst ein weißer, flockiger Körper, der gleich verharzte. Mit Schwefelsäure und Weinsäure konnte keine Bildung krystallinischer Salze beobachtet werden, Oxalsäure gab eine kolloidale Trübung.

#### Chinotoxin-amin-Pikrat.

Der Sirup wurde in 2.5-proz. Salzsäure gelöst und unter ständigem Umrühren eine Natriumpikrat-Lösung zugesetzt, wobei ein voluminöses pikrinsaures Salz ausfiel, das abfiltriert und getrocknet wurde. Nach 2-maligem Lösen in absol. Alkohol und Umfällen mit Wasser hatte der Körper den Schmp. 110°. Außer in Alkohol löst er sich in Eisessig, während er in Äther, Chloroform, Benzol und Wasser unlöslich ist.

Die Elementaranalyse nach Pregl gab folgende Werte:

7.490 mg Sbst.: 13.450 mg CO<sub>2</sub>, 3.030 mg H<sub>2</sub>O. — 4.125 mg Sbst.: 7.440 mg CO<sub>2</sub>, 1.600 mg H<sub>2</sub>O. — 2.638 mg Sbst.: 0.372 ccm N (25°, 747 mm). — 2.260 mg Sbst.: 0.320 ccm N (25°, 747 mm).

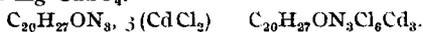
C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>ON<sub>3</sub>, 2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> = C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>O<sub>15</sub>N<sub>6</sub>. Ber. C 49.03, H 4.24, N 16.09.  
Gef. „ 48.97, 49.19, „ 4.53, 4.34, „ 15.88, 15.94.

#### Chinotoxin-amin-Cadmiumchlorid.

Das Chinotoxin-amin-Pikrat wurde mit einer konzentrierten Pottasche-Lösung verrieben. Die Reaktionsmasse wurde mit Chloroform geschüttelt, wobei die Base ins Chloroform ging. Die Chloroform-Lösung wurde nochmals mit Pottasche geschüttelt, sodann über geglühter Pottasche getrocknet. Nachher wurde die Lösung auf ein kleines Volumen eingeeengt und ein Teil mit alkohol. Chlorcadmium-Lösung versetzt. Es fiel ein gelbliches Salz, das abfiltriert und mit Alkohol mehrmals gewaschen wurde. Die Verbindung ist unlöslich in Wasser, Äther, Alkohol und Chloroform. Bei 210–220° fängt sie an zu sintern und wird etwas dunkler, bei 230° nimmt sie eine braune Farbe an, während sie zwischen 255–260° ganz schwarz und zersetzt wird.

Um Cadmium zu bestimmen, wurde eine eingewogene Probe im Mikro-Porzellantiegel mit Schwefelsäure abgeraucht und als CdSO<sub>4</sub> gewogen.

3.117 mg Sbst.: 3.110 mg CO<sub>2</sub>, 0.910 mg H<sub>2</sub>O. — 3.677 mg Sbst.: 3.640 mg CO<sub>2</sub>, 1.020 mg H<sub>2</sub>O. — 1.980 mg Sbst.: 0.870 ccm N (24°, 753 mm). — 1.878 mg Sbst.: 0.784 ccm N (24°, 753 mm). — 5.616 mg Sbst.: 4.040 mg CdSO<sub>4</sub>. — 6.602 mg Sbst.: 4.720 mg CdSO<sub>4</sub>.



Ber. C 27.43, H 3.11, N 4.80, Cd 38.52.

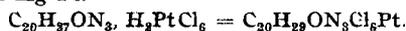
Gef. 27.21, 27.00, „ 3.27, 3.10, „ 5.00, 4.75, „ 38.79, 38.55.

### Chinotoxin-amin-Chlorplatinat.

Eine andere Probe des Sirups wurde mit einer alkohol. Platinchlorid-Lösung versetzt, wobei eine braune Platinverbindung erhalten wurde. Nach dem Abfiltrieren wurde sie mit Alkohol gründlich gewaschen und im evakuierten Schwefelsäure-Exsiccator getrocknet. Die Substanz ist unlöslich in Wasser, Alkohol, Äther, Chloroform, Aceton, Benzol. Sie hat wie die Cadmiumverbindung keinen Schmelzpunkt, sondern einen Zersetzungspunkt; bei 250° wird sie dunkler, bei 275° stärker braun und fällt zusammen, die Zersetzung tritt bei 295—305° ein.

Platin wurde durch Glühen der Substanz im Mikro-Porzellantiegel bestimmt.

6.702 mg Sbst.: 7.990 mg CO<sub>2</sub>, 2.498 mg H<sub>2</sub>O. 4.110 mg Sbst.: 4.955 mg CO<sub>2</sub>, 1.550 mg H<sub>2</sub>O. 2.200 mg Sbst.: 1.078 ccm N (22°, 745 mm). — 2.402 mg Sbst.: 1.225 ccm N (22°, 744 mm). 2.485 mg Sbst.: 0.668 mg Pt. — 3.800 mg Sbst.: 1.010 mg Pt.



Ber. C 32.66, H 3.97, N 5.71, Pt 26.55.

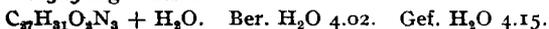
Gef. „ 32.52, 32.88, „ 4.17, 4.22, „ 5.56, 5.78, „ 26.88, 26.58.

Die Substanz enthält also auf 3N 1 Pt und gleicht in dieser Hinsicht den Platinsalzen des Amino-cupreins und Amino-äthylcupreins.

### Chinotoxin-amin-Benzoat.

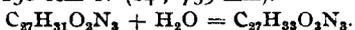
Weiterhin haben wir versucht, die Benzoylgruppe in die Base einzuführen. 2 g des Sirups wurden in 15 g Pyridin gelöst und allmählich Benzoylchlorid zugesetzt. Dabei scheidet sich salzsaures Pyridin aus. Die Lösung, welche 6 Stdn. stehen gelassen wurde, wechselte die Farbe von gelb über rot, rotbraun und dunkelgrün bis schwarz. Es wurde von salzsaurem Pyridin abfiltriert und das Pyridin mittels Wasserdampf-Destillation verjagt. Die im Wasser zurückgebliebene ausgeschiedene klebrige Substanz wurde nach dem Abgießen von Wasser in Alkohol aufgenommen und konzentriert. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels blieb ein dunkelbrauner, amorpher Körper zurück, der nochmals in Alkohol aufgenommen und mit Tierkohle gekocht wurde. Der Körper schmilzt bei 68° und ist löslich in Alkohol, Aceton und Chloroform, unlöslich in Äther und Wasser. Im elektrischen Trockenschrank verliert der Körper bei 100° 1 Mol. Krystallwasser.

Mikro-Krystallwasser-Bestimmung: 1.241 mg vakuumtrockne Substanz verlieren bei 100° 0.0515 mg Wasser.



Die Substanz enthält also 1 Mol. Krystallwasser.

Die krystallwasser-haltige Substanz kam vakuumtrocken zur Verbrennung: 8.130 mg Sbst.: 21.600 mg CO<sub>2</sub>, 5.285 mg H<sub>2</sub>O. — 3.152 mg Sbst.: 8.349 mg CO<sub>2</sub>, 1.980 mg H<sub>2</sub>O. — 5.158 mg Sbst.: 4.102 ccm N (14°, 739 mm). — 3.916 mg Sbst.: 3.150 ccm N (14°, 739 mm).



Ber. C 72.44, H 7.43, N 9.39.

Gef. „ 72.46, 72.24, „ 7.27, 7.03, „ 9.19, 9.30.

Es gelingt also durch Darstellung von Chinotoxin-oxim und Reduktion desselben in amyalkoholischer Lösung mit Natrium und Essigsäure zum Chinotoxin-amin zu gelangen. Das Amin ist eine sehr schwer zu behandelnde Substanz, welche nicht krystallisierte Salze gibt. Da solche von Amino-5-cuprein und ähnlichen Verbindungen leicht zu erhalten sind, rührt dieser Unterschied wahrscheinlich von der differenten Stellung der Aminogruppe her. Es gelingt aber, das Pikrat, die Cadmium- und Platinverbindungen, sowie das Benzoylderivat zu erhalten.

#### 114. Sigmund Fränkel und Constantin Buhlea: Über Apo-chinin.

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

(Eingegangen am 26. Januar 1925.)

Zuerst hat Zorn<sup>1)</sup> die Einwirkung konz. Salzsäure auf die Alkaloide der Chinin-Reihe untersucht, in der Erwartung, das Hydroxyl des Chinins gegen Chlor auszutauschen, welcher Erfolg nach der Untersuchung von Königs und Comstock erst durch Einwirkung von Phosphor-pentachlorid zu erzielen ist, wobei sich Chininchlorid bildet, dessen beste Darstellung in jüngster Zeit von S. Fränkel<sup>2)</sup> beschrieben worden ist.

Es hat dann O. Hesse<sup>3)</sup> mit verdünnter Salzsäure (spez. Gew. 1.125) durch Erhitzen auf 140—150° eine Umlagerung der Alkaloide der Chinin-Reihe bewirkt, wobei sich Chlormethyl abspaltet. Die aus Chinin erhaltene Substanz nennt O. Hesse Apo-chinin, zum Unterschied von dem isomeren Cuprein, dessen Entstehung zu erwarten war. Cuprein und Chinin stehen bekanntlich zu einander im Verhältnis von Phenol zu Anisol.

Wenn man Chinin in der Vinyl-Seitenkette reduziert und so zu Hydro-chinin kommt, so sieht man, daß dieses Äthylderivat im Gegensatz zum Vinyl-derivat bei Abspaltung des Alkyls in der Alkyloxygruppe, in das Hydro-cuprein übergeht, welches durch Alkylierung in Hydro-chinin und seine Homologen verwandelt werden kann<sup>4)</sup>.

Im Gegensatz zu O. Hesse geben E. Lippmann und F. Fleißner<sup>5)</sup> an, daß Apo-chinin immer durch anhängendes Hydrochlor-apochinin verunreinigt ist, und daß Hesses Apo-chinin gar nicht existiert, sondern ein Gemenge von Apo-chinin, Hydrochlor-apochinin und Isomeren der Chinin-Reihe ist.

Demgegenüber hält O. Hesse<sup>6)</sup> daran fest, daß das Apo-chinin als solches rein darstellbar ist und chlorfrei gewonnen werden kann, wenn man nicht mit zu starker Salzsäure und nicht zu lange arbeitet.

E. Lippmann und F. Fleißner<sup>7)</sup> geben in der Erwiderung an, daß im Gegensatz zur Angabe von Hesse, daß nur frisch gefälltes Apo-chinin ziemlich leicht in Lauge löslich ist, reines Apo-chinin, wenn es auch getrocknet ist, leicht in Lauge sich löst. Gegenüber Chlorwasser und überschüssigem Ammoniak verhält sich das reine Alkaloid anscheinend indifferent; es entsteht keine grünlich-gelbe Färbung.

<sup>1)</sup> J. pr. 2] S. 279.    <sup>2)</sup> B. 56, 433 [1923].    <sup>3)</sup> A. 205, 315.

<sup>4)</sup> G. Giemsa und J. Halberkann, B. 51, 1325 [1918].

<sup>5)</sup> M. 16. 34 [1895].    <sup>6)</sup> B. 28, 1301 [1895].    <sup>7)</sup> B. 28, 1971 [1895].