

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 Hydrochinin kommt, so sieht man, daß dieses Äthylderivat im Gegensatz zum Vinylderivat bei Abspaltung des Alkyls in der Alkyloxygruppe, in das Hydrocuprein übergeht, welches durch Alkylierung in Hydrochinin 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].

Bei der Reaktion des Chinins mit Salzsäure könnte eventuell der Übergang vom Chinin zum Chinotoxin und auch die Entmethylierung des Chinotoxins zum Cupreinotoxin stattfinden. In diesem Falle wäre dann das Apo-chinin das Cupreinotoxin.

Die Verfahren sowohl von Hesse als auch von Lippmann sind recht kompliziert und wenig ergiebig. Wir haben daher ein neues Verfahren der Darstellung des Apo-chinins ausgearbeitet.

### Beschreibung der Versuche.

#### Darstellung des Apo-chinins.

Man erhitzt Chinin mit Salzsäure (spez. Gew. 1.125) nur durch 7—8 Stdn. auf 140—145° im Schießofen. Erhitzt man länger, so färbt sich die Flüssigkeit dunkel, ist schwerer aufzuarbeiten und die Substanzen, die man erhält, zeigen Chlor in sehr geringer Menge. Beim Einhalten der angegebenen Konzentration und Zeit erhält man eine hellgelbe Flüssigkeit und eine reichliche Entwicklung von Chlormethyl bei Öffnen der Bomben. Die salzsaure Flüssigkeit wird unter Kühlung und nach Verdünnung mit Wasser mit Kalilauge stark alkalisch gemacht, worauf ein geringer Niederschlag entsteht. Ist man nicht in der oben angegebenen Weise vorgegangen, sondern hat man länger erhitzt, so entsteht nach Zusatz von Kalilauge ein Harz, das erst in überschüssiger Kalilauge als Niederschlag sich absetzt. Von diesem wird abfiltriert und der Niederschlag für sich behandelt.

Man wäscht diesen Niederschlag mehrmals mit Wasser aus und kristallisiert ihn aus absol. Aceton um. Nach mehrfachem Umkristallisieren zeigt diese Substanz einen Schmp. von 189—190°. Die Analysen dieser Substanz ergaben folgende Werte:

6.324 mg Sbst.: 16.809 mg CO<sub>2</sub>, 4.246 mg H<sub>2</sub>O. — 7.151 mg Sbst.: 18.968 mg CO<sub>2</sub>, 4.825 mg H<sub>2</sub>O. — 2.133 mg Sbst.: 0.161 ccm N (12°, 747 mm). — 2.659 mg Sbst.: 0.204 ccm N (14°, 747 mm). — 0.1755 g Sbst.: 0.0133 g AgCl. — 7.232 mg Sbst.: 0.602 mg AgCl.

Gef. C 72.49, 72.36, H 7.51, 7.55, N 8.88, 8.97, Cl 1.87, 2.06.

Dieselbe Substanz, die man erhält, wenn man länger als 10 Stdn. im Bombenrohr erhitzt, zeigt folgende Werte:

6.380 mg Sbst.: 16.941 mg CO<sub>2</sub>, 4.262 mg H<sub>2</sub>O. — 7.742 mg Sbst.: 0.725 mg AgCl.  
Gef. C 72.44, H 7.47, Cl 2.32.

Wie die Analysen ergeben, enthält diese Substanz Chlor in sehr geringer Menge, und zwar bei längerem Erhitzen mehr, so daß es ersichtlich ist, daß bei der Einwirkung von Salzsäure auf Chinin, neben Apo-chinin, das hauptsächlich entsteht, noch eine andere Substanz, in Kalilauge unlöslich, als Reaktionsprodukt erhältlich ist, welche aber mit einem anderen chlorhaltigen Körper verunreinigt ist. Diese Substanz ist fast unlöslich in Äther und zeigt keine Thalleochin-Reaktion. In alkohol. Lösung mit Eisenchlorid behandelt, entsteht keine rote Färbung. Die Substanz zeigt also keine Apo-chinin-Reaktion.

Die oben erwähnte alkalische Lösung, welche die Hauptmasse der Substanz enthält, wird mit Tierkohle geschüttelt und abfiltriert; man bekommt das Apo-chinin auf recht einfache Weise dadurch, daß man Kohlendioxyd in die Lösung einleitet. Es fällt ein fast farbloser Niederschlag, der scharf abgesogen und mit kaltem Wasser mehrmals gewaschen wird. Diese Substanz wird zuerst an der Luft, darauf im Vakuum und schließlich im

Thermostaten getrocknet. Das vorherige Trocknen an der Luft ist unbedingt notwendig, da die Substanz, feucht evakuiert oder in den Thermostaten gestellt, sich anfärbt. Wenn Apo-chinin nach mehrmaligem Auswaschen mit Wasser noch immer Spuren von anorganischen Verunreinigungen enthält, wird es mit absol. Aceton siedend heiß aufgenommen, abfiltriert, die Acetonlösung eingengt und mit Wasser behandelt. Es entsteht ein flockiger Niederschlag, der das Apo-chinin ist. Auf diese Weise erhält man ein chlor-freies Präparat, welches mit dem von Hesse beschriebenen Apo-chinin vollständig übereinstimmt. Die Substanz schmilzt in der Capillare bei  $160^{\circ}$ , wie es auch Hesse angibt, im Gegensatz zu E. Lippmann und Fleißner, welche Schmp.  $210^{\circ}$  angeben. Das Apo-chinin krystallisiert aus keinem Lösungsmittel in beständigen Krystallen. Aus absol. Äther erhält man schöne, mikroskopische Krystalle, die an der Luft sofort zerfließen. Diese Eigenschaft hat auch E. Lippmann beobachtet.

Messung der optischen Aktivität: 0.1599 g Substanz wurde in 96-proz. Alkohol gelöst. Dichte der Lösung = 0.7995. Die Ableseung war bei  $13^{\circ}$  —  $1.57^{\circ}$ , mithin  $[\alpha]_D^{13} = -196.37^{\circ}$ . E. Lippmann fand bei  $c = 0.7877$  Abl. = — $1.71^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D = -217.1^{\circ}$ . Hesse gibt an  $[\alpha]_D = -178.1^{\circ}$ .

Hesse beschreibt ein Diacetyl-apochinin, wodurch bewiesen sein sollte, daß ein entmethyliertes Chinin mit 2 Hydroxylgruppen vorliegt. Wir versuchten das Benzoylderivat des Apochinins darzustellen.

#### Einwirkung von Benzoylchlorid auf Apo-chinin.

Der Versuch nach der Schotten-Baumannschen Methode ein Benzoylprodukt zu erhalten, mißlang. Es schied sich nach längerem Schütteln des Apo-chinins in alkalischer Lösung mit Benzoylchlorid eine Substanz ab, welche aber vollständig verharzte und nicht aufzuarbeiten war. Der Versuch, von dieser Substanz einige Derivate krystallisiert zu erhalten, hatte keinen Erfolg. Da diese Schwierigkeit sich auch bei der Benzoylierung von Chitenin zeigt und Chitenin nach einer anderen Methode gut benzoylierbar ist, wurde das Benzoylderivat in der Weise dargestellt, daß wir das wasserfreie Apo-chinin direkt mit Benzoylchlorid auf dem Wasserbad 2—3 Stdn. erhitzten. Man läßt einen Teil Apo-chinin mit 2 Teilen Benzoylchlorid reagieren. Schon bei der Vereinigung der beiden Substanzen trat eine Reaktion ein, welche sich durch die Erwärmung des Kolbens zu erkennen gab. Das rote harzige Reaktionsprodukt wurde mehrmals mit Äther gewaschen, um das überschüssige Benzoylchlorid zu entfernen. Hierauf lösten wir den Rückstand in absol. Alkohol und fällten mit Äther. Es schied sich ein flockiger Niederschlag ab, welcher abfiltriert und mehrmals mit Äther gewaschen wurde. Der Körper wurde nun sofort in einen Exsiccator über Schwefelsäure gestellt und evakuiert, um ein Zerfließen an der Luft zu vermeiden. Die Versuche, ihn aus organischen Lösungsmitteln unzu krystallisieren, führten zu keinem befriedigenden Resultat. Der Körper wurde noch einmal in absol. Alkohol gelöst und mit Äther neuerdings gefällt, um ihn möglichst rein zu erhalten. Der im Exsiccator und nachher im Thermostaten bei  $105^{\circ}$  bis zur Konstanz getrocknete Körper erwies sich als ein Dichlorhydrat des Apochinin-mono-benzoats. In der Capillare sintert der Körper bei  $170^{\circ}$  unter Bräunung und schmilzt bei  $187^{\circ}$  unter Zersetzung. Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol und Chloroform, etwas weniger in Wasser, Aceton und Benzol, unlöslich in Äther. Sie schmeckt bitter und ist hygroskopisch.

8.038 mg Sbst.: 18.807 mg CO<sub>2</sub>, 4.177 mg H<sub>2</sub>O. — 8.551 mg Sbst.: 20.146 mg CO<sub>2</sub>, 4.538 mg H<sub>2</sub>O. — 3.483 mg Sbst.: 0.174 ccm N (17°, 736 mm). — 2.752 mg Sbst.: 0.136 ccm N (18°, 738 mm). — 0.1239 g Sbst.: 0.0732 g AgCl. — 9.024 mg Sbst.: 5.221 mg AgCl.



Ber. C 64.05, H 5.79, N 5.75, Cl 14.55.

Gef. „ 63.83, 64.28, „ 5.81, 5.94, „ 5.69, 5.63, „ 14.62, 14.31.

Nach der von O. Hesse aufgestellten Konstitutionsformel des Apo-chinins war ein Dibenzoylderivat zu erwarten. Es war die Möglichkeit der Bildung eines Monobenzoats darauf zurückzuführen, daß das Chinin beim Erhitzen im Bombenofen mit Salzsäure eine Umlagerung in eine Ketoform, analog dem Chinotoxin erleidet.

Bezugnehmend auf diese Analogie versuchten wir, eine Ketogruppe im Apo-chinin dadurch nachzuweisen, daß wir die für Ketone charakteristische Oxim- und Hydrazon-Bildung durchzuführen versuchten.

Apochinin in alkohol. Lösung wurde mit der berechneten Menge einer wäßrigen Lösung von Soda und Hydroxylamin-Chlorhydrat geschüttelt und vier Tage stehen gelassen. Nach dieser Zeit wurde die wäßrig-alkoholische Lösung ausgeäthert und die ätherische Lösung über geglühtem Glaubersalz getrocknet, der Äther verdunstet und kurze Zeit auf dem Wasserbade erwärmt, um die letzten Spuren von Alkohol zu verjagen. Der ölige Rückstand, im Vakuum getrocknet, erstarrte zu einer gelblichen Substanz. Die Versuche, diese Substanz umzukristallisieren, gelangen nicht. Es wurde daher der Schmelzpunkt ohne besondere vorherige Reinigung bestimmt, der aber mit dem des Apo-chinins übereinstimmte. Es gab auch die für Apo-chinin charakteristischen Reaktionen, die Dunkelrotfärbung durch Eisenchlorid in alkohol. Lösung, wie auch dieselbe Rotfärbung beim Erhitzen einer Chloroform-Lösung des Apo-chinins mit festem Kali (Rosolsäure-Reaktion). Auch der Stickstoffwert stimmte mit dem des Apo-chinins überein, so daß zweifellos das Apo-chinin unverändert zurückerhalten wurde. Da die Menge Apochinin, welche wir zurückerhielten, nur ein Bruchteil von dem Ausgangsmaterial war, schüttelten wir die wäßrig-alkoholische Lösung weiter mit Chloroform aus, und nach Abdunsten desselben erhielten wir die fehlende Menge Apo-chinin zurück.

Da dieser Versuch negativ ausfiel, ließen wir *p*-Bromphenyl-hydrazin auf Apo-chinin einwirken, in der Hoffnung, ein krystallisiertes Hydrazon zu bekommen. Die berechneten Mengen Apo-chinin und *p*-Bromphenyl-hydrazin wurden in alkohol. Lösung im Exsiccator stehen gelassen. Nach 24 Stdn. wurde die Lösung auf dem Wasserbade gelinde erwärmt. Es entstand ein Harz, welches ausgeäthert wurde. Die ätherische Lösung wurde über Ätzkali getrocknet, bis eine Trübung entstand, und sofort filtriert. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterblieb ein rotes Harz in geringer Menge, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Nun versuchten wir, das vermutliche *p*-Bromphenyl-hydrazon mit Pikrinsäure zu fällen, wobei wir einen Niederschlag erhielten, der aber an der Luft schon auf dem Filter zerfloß. Das nach der Äther-Ausschüttelung zurückgebliebene Harz erstarrte im Vakuum zu einem festen Körper, der bei 85° schmilzt. Die Analyse dieses Körpers ergab keine Stickstoffwerte, welche der genannten Verbindung entsprachen, so daß hier wahrscheinlich ein Gemisch von Apo-chinin und *p*-Bromphenyl-hydrazin vorliegt. Ferner versuchten wir, das

*p*-Bromphenyl-hydrason in essigsaurer Lösung, ähnlich wie W. Miller und G. Rohde<sup>6)</sup> dieses vom Chinotoxin machten, darzustellen. Apo-chinin und *p*-Bromphenyl-hydrasin wurden in 50-proz. Essigsäure 24 Stdn. stehen gelassen und darauf 3 Stdn. auf dem Wasserbade auf 60–70° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt mit Soda alkalisch gemacht, wobei sich ein Harz ausschied. Dieses wurde in Äther gelöst, die ätherische Lösung wurde über Ätzkali getrocknet und langsam eingeengt. Es trübte sich die ätherische Lösung. Man filtriert sofort, und nach Abdunsten des Äthers hinterbleibt eine rote, harzige Masse, die im evakuierten Exsiccator fest wird. Die Substanz konnten wir aus keinem Lösungsmittel umkristallisieren. Der Schmelzpunkt derselben ist sehr undeutlich; bei 90° beginnt die Substanz zu sintern und erst bei 118° ist sie geschmolzen. Die Elementaranalyse ergab keine einheitlichen Resultate.

Durch diese Untersuchung wurde gezeigt, daß das zuerst von O. Hesse beschriebene Apo-chinin nach einem im Gegensatze zu Hesse und Lippmann sehr einfachen Verfahren rein dargestellt werden kann und sich als entmethyliertes Chinin erweist. Diese Verbindung gibt ein Monobenzoylderivat und zeigt keine Keton-Reaktionen. Entgegen den Angaben von O. Hesse und in Übereinstimmung mit Lippmann und Fleißner konnte die Verbindung kristallisiert erhalten werden. Diese Krystalle werden aber durch Feuchtigkeit sehr rasch vernichtet. Neben dem Apo-chinin, welches bei vorsichtigem Arbeiten die Hauptmasse der Reaktionsprodukte bei der Einwirkung von Salzsäure aus Chinin darstellt, entsteht in sehr kleinen Mengen eine in Kali unlösliche Substanz, welche ein Gemenge eines chlor-haltigen Körpers mit einem chlor-freien Chinin-Derivat darstellt. Wie wir sehen, bewirkt die Salzsäure keine Chinotoxin-Bildung.

**115. Ernst Waldschmidt-Leitz und Franz Seitz: Über die Rolle des Sauerstoffs bei der katalytischen Hydrierung durch Platin. (Bemerkungen zu einer Abhandlung von M. Bodenstein<sup>1)</sup>.)**

[Aus d. Chem. Laborat. d. Bayer. Akad. d. Wissensch. in München.

(Eingegangen am 30. Januar 1925.)

Die Abhängigkeit der katalytischen Hydrierung mit Platinmetallen von der Gegenwart des Sauerstoffs, für die sich in der älteren Literatur bereits einige Hinweise<sup>2)</sup> finden, ist in einer Untersuchung von R. Willstätter und E. Waldschmidt-Leitz<sup>3)</sup> eingehend geprüft worden; dabei hat es sich gezeigt, daß sauerstoff-haltiger und sauerstoff-freier Platinmohr als zwei verschiedene Katalysatoren anzusehen sind, und daß nur der erstere zur Übertragung des Wasserstoffs auf ungesättigte Verbindungen befähigt ist. Diese Feststellung hat sich ergeben aus den Beobachtungen über den Stillstand der Hydrierung nach der Entziehung des Sauer-

<sup>6)</sup> B. **33**, 3214 [1900].

<sup>1)</sup> A. **440**, 177 [1924].

<sup>2)</sup> vergl. G. Vavon, Thèses, Toulouse 1913; C. r. **158**, 409 [1914]; J. Böeseken und H. W. Hofstede, K. Akad. van Wetensch. te Amsterdam, Proc. **29**, 424 [1917]; R. Willstätter und D. Jaquet, B. **51**, 767 [1918]; D. Jaquet, Promotionsarbeit, Zürich 1913.

<sup>3)</sup> B. **54**, 113 [1921].