

7. G. Giemsa und M. Oesterlin: Über Chinaalkaloide, VII. Mitteil.¹⁾: Über die Sulfonierung von Chinin und Hydro-chinin.

(Eingegangen am 27. November 1930.)

Die Einwirkung von verschieden konzentrierter Schwefelsäure bei wechselnder Temperatur auf Chinaalkaloide wurde schon mehrfach untersucht²⁾, ohne daß es bisher gelungen wäre, die Konstitution der erhaltenen Sulfonsäuren aufzuklären. Verd. Schwefelsäure bewirkt hauptsächlich bei Alkaloiden mit ungesättigter Seitenkette Umlagerung: Cinchonin z. B. bildet α -Iso-cinchonin und β -Iso-cinchonin. Dabei findet noch teilweise Wasser-Anlagerung an die Seitenkette statt unter Bildung von Oxy-hydrocinchonin³⁾. Die Umlagerungs-Geschwindigkeit wächst dabei mit steigender Konzentration der Säure⁴⁾, ebenso wie die Bildung von Sulfonsäuren. Th. Schmid⁵⁾ erhält aus Cinchotin-sulfonsäure mit amyalkoholischem Kali bei 140° Oxy-cinchotin, welches er zu Cinchoninsäure oxydieren konnte. Er schließt daher auf eine Sulfonierung in der sog. zweiten Hälfte des Cinchonin-Moleküls.

Dihydrierte Chinaalkaloide erleiden die Umlagerung in die Isobasen nicht, sondern bilden schon in der Kälte Sulfonsäuren, während in der Wärme die vorhandene Methoxygruppe (bei Hydro-chinin und Hydro-chinidin) verseift wird¹⁾.

Durch die Arbeit von Kitasato und Kakuji Goto⁶⁾, welche die Sulfonsäuren von Apomorphin, Papaverin usw. untersucht haben, sehen wir uns veranlaßt, unsere bisherigen Resultate bekannt zu geben.

Die auffallend leichte Bildung und Verseifbarkeit der Hydro-chinin-sulfonsäure brachte den Gedanken nahe, daß es sich hier nicht um eine Kern-Substitution, sondern um eine Veresterung der alkoholischen Gruppe handeln könnte, und daß die vermeintlichen Sulfonsäuren saure Schwefelsäure-ester der betreffenden Alkaloide darstellten. Tatsächlich ergaben auch die Versuche, daß nur dann Sulfonierung eintritt, sofern die alkoholische Gruppe vorhanden ist. War dieselbe acyliert, so trat entweder Verseifung des Acylrestes und Bildung der Sulfonsäure ein, oder, unter geeigneten Bedingungen, unterblieb diese Verseifung wie die Sulfonierung. Hydro-chininchlorid und Desoxy-hydrochinin bilden demgemäß keine Sulfonsäuren, während Acetyl- und Benzoyl-hydrochinin quantitativ Umesterung erfahren. Andererseits gelang es nicht, aus Hydrochinin-sulfonsäure die entsprechenden Acyl-sulfonsäuren zu erhalten, selbst mit sehr reaktionsfähigen Agenzien wie Acetylchlorid oder Chlor-ameisensäure-ester. Von den mannigfachen Versuchen ist eine Auswahl im experimentellen Teil zusammengestellt.

Wie G. Giemsa und J. Halberkann⁷⁾ fanden, wird bei Behandlung von frisch diazotiertem 5'-Amino-hydrochinin mit frisch bereiteter Kupferpaste unter Stickstoff-Abspaltung gleichzeitig die alkoholische Gruppe reduziert: es entsteht Methyl-hydrocuprean. Diazotierte 5'-Amino-hydro-

¹⁾ VI. Mitteil.: G. Giemsa u. K. Bonath, B. 58, 87 [1925].

²⁾ H. Skraup, Monatsh. Chem. 22, 171 [1901]; Böttcher u. Horowitz, Monatsh. Chem. 33, 561; Pfannl u. Paneth, Monatsh. Chem. 32, 241; Hesse, A. 276, 121 [1893], 300, 39 [1898].

³⁾ W. Widmar, Monatsh. Chem. 22, 976 [1901].

⁴⁾ Skraup, loc. cit. ⁵⁾ Th. Schmid, Monatsh. Chem. 22, 803 [1901].

⁶⁾ Kitasato u. Goto, B. 63, 2696 [1930].

⁷⁾ G. Giemsa u. J. Halberkann, B. 54, 1181 [1921].

chinin-sulfonsäure verhält sich genau so, indem bei Reduktion der alkoholischen Gruppe gleichzeitig die Sulfogruppe abgespalten (bei Zimmer-Temperatur!) und ebenfalls Methyl-hydrocuprean gebildet wird. Dieser Reaktions-Mechanismus zeigt wohl am deutlichsten die Verknüpfung des Sulforestes mit der alkoholischen Gruppe.

Da sich Hydrochinin-sulfonsäure in 5'-Stellung nitrieren läßt, so kommt ein analoges Formelbild, wie es Kitasato und Goto (l. c.) für die Apomorphin-sulfonsäure aufstellen, für Chinaalkaloide nicht in Frage.

Infolge der Umlagerungs-Möglichkeit in die Isobase bildet Chinin mit konz. Schwefelsäure kein einheitliches Reaktionsprodukt. Die Umlagerung läßt sich jedoch vollständig verhindern, wenn in Essigsäureanhydrid gearbeitet wird⁸⁾. Die so entstehende Sulfonsäure ist in Wasser schwer löslich, sie läßt sich zu Chinin regenerieren, lagert 1 Mol. Brom an unter Bildung von Chinin-dibromid-sulfonsäure, die zu Chininbromid verseift werden kann, und wird von Kaliumpermanganat zu Chitenin-sulfonsäure oxydiert, die mit Salzsäure Chitenin bildet.

Die quantitative Bildung der Chinin-sulfonsäure in Essigsäureanhydrid aus Chinin-Bisulfat (Chinin, 2 H₂SO₄) legt den Gedanken einer intermediären Bildung von Acetyl-chinin nahe, das durch die vorhandene Schwefelsäure umgeestert wird. Das Experiment zeigte jedoch, daß Acetylchinin unter analogen Verhältnissen zu fast 90% unverändert zurückerhalten wird.

Anders liegen die Verhältnisse bei der Behandlung von Chinin mit konz. Schwefelsäure. Während G. Giemsa und K. Bonath⁹⁾ in der Wärme neben Verseifung der Methoxylgruppe außer Sulfonsäure-Bildung eine Anlagerung von Schwefelsäure an die Seitenkette beobachteten, welche letztere sich nicht mehr verseifen ließ, entsteht in der Kälte hauptsächlich Oxyhydrochinin-sulfonsäure. In Analogie mit der Bildung von α - und β -Oxyhydrocinchonin¹⁰⁾ darf auch hier mit Sicherheit auf ein Gemisch der beiden Isomeren des Oxyhydrochinins gerechnet werden. Eine Trennung wurde jedoch nicht versucht. Merkwürdigerweise ist dieses Oxyhydrochinin wie seine Sulfonsäuren in Wasser ziemlich löslich. Nebenbei entsteht noch, wie zu erwarten war, Isochinin-sulfonsäure und Nichin-sulfonsäure. Da dieses Sulfonsäuren-Gemisch in Wasser sehr löslich ist und auch keine charakteristischen Salze bildet, so konnte eine Trennung erst nach Verseifen mit Salzsäure bewerkstelligt werden.

Beschreibung der Versuche.

I. Hydrochinin.

1a. 1 g Hydrochinin-sulfonsäure wurde mit einem Gemisch von 10 ccm Essigsäureanhydrid und 20 ccm Toluol 4 Stdn. zum Sieden erhitzt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen; der getrocknete Rückstand zeigte den unveränderten Schmp. 239°. — 1b. 1 g Sulfonsäure wurde, in Chloroform gelöst, mit 0.3 ccm (ber. 0.247 ccm) Chlorameisensäure-ester versetzt und 1 Stde. gekocht. 0.9 g unveränderte Sulfonsäure konnten zurückgewonnen werden.

2a. 3 g Acetylhydrochinin-Sulfat wurden in 30 g konz. Schwefelsäure bei -5° bis 0° gelöst, 24 Stdn. bei 4° stehen gelassen, sodann auf Eis

⁸⁾ Hesse, A. 267, 141 [1892].

⁹⁾ G. Giemsa u. K. Bonath, loc. cit.

¹⁰⁾ E. Jungfleisch u. E. Leger, Ann. Chim. [9] 14, 59 [1920].

gegossen und bei 0° mit Ammoniak gegen Kongo neutralisiert: 2.3 g Hydrochinin-sulfonsäure.

2b. 3 g Hydrochinin-chlorid wurden in 30 g konz. Schwefelsäure bei maximal 15° eingetragen; auf Zusatz von überschüssiger Natronlauge konnten 2.8 g unverändert ausgeäthert werden.

2c. Benzoyl-hydrochinin (aus Benzoylchlorid und Hydrochinin in Chloroform und Pyridin; Schmp. 124°. — 6.018 mg Subst.: 0.353 ccm N (21°, 755 mm). — $C_{27}H_{28}O_3N_2$ (428.4). Ber. N 6.54. Gef. N 6.78) bildet unter gleichen Bedingungen wie (2a) quantitativ Hydrochinin-sulfonsäure.

2d. Desoxy-hydrochinin, Schmp. 68°, aus Hydrochinin-chlorid in 70-proz. Ausbeute gewonnen, wurde ebenfalls fast quantitativ zurückerhalten.

2e. 8 g 5-Amino-hydrochinin-sulfonsäure wurden in 90 ccm n_{11} -Schwefelsäure gelöst, diazotiert und sofort mit frisch gefällter Kupferpaste versetzt. Es setzt augenblicklich eine lebhafte Stickstoff-Entwicklung ein, nach deren Beendigung vom Kupfer abfiltriert wurde. Dann wurde unter Kühlung mit Lauge stark basisch gemacht und mit viel Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Ätzkali wurde langsam eingeengt und die anfangs ausfallenden Harze verworfen. Der ölige Rückstand, 3.8 g, war Methyl-hydrocuprean.

0.2162 g Subst.: 0.6119 g CO_2 , 0.1664 g H_2O . — 5.324 mg Subst.: 0.412 ccm N (24°, 762 mm).

$C_{20}H_{28}ON_2$. Ber. C 77.38, H 8.45, N 9.03. Gef. C 77.21, H 8.61, N 8.92.

II. Chinin-sulfonsäure.

15 g bei 110° getrocknetes Chinin-Bisulfat wurden mit 75 ccm Essigsäure-anhydrid übergossen. Das Salz geht rasch in Lösung. Nach 20-stdg. Stehen bei Zimmer-Temperatur hatte sich eine geringe Menge Krystalle abgesetzt. Durch Zusatz von 300 g Wasser wurde das Anhydrid zersetzt, wobei die Krystalle wieder in Lösung gingen. Es wurde nun mit Ammoniak ohne besondere Kühlung gegen Lackmus annähernd neutralisiert. Es scheiden sich aus der heißen Lösung rasch kochsalz-ähnliche Krystalle ab, die sich nach 24-stdg. Stehen bei Eisschrank-Temperatur nicht mehr vermehrten. Ausbeute 14.8 g. Die Substanz färbt sich bei langsamem Erhitzen gegen 230° dunkel und zersetzt sich bei 237°. Thalleiochin-Reaktion positiv, Kaliumpermanganat wird rasch entfärbt.

5.036 mg Subst.: 0.300 ccm N (24°, 765 mm). — $C_{20}H_{24}O_6N_2S$. Ber. N 6.93. Gef. N 6.89.

$[\alpha]_D^{20} = 88.86^\circ$ in NaOH: 3.1862 g Subst. in 43.57 g n_{11} -NaOH; $d = 1.0580$; im 20-cm-Rohr $\alpha = 13.75^\circ$.

Einfacher ist die Gewinnung der Sulfonsäure aus neutralem Chinin-Sulfat in Anhydrid durch Zugabe der zur Bildung von Chinin-Bisulfat notwendigen Menge konz. Schwefelsäure.

Die Sulfonsäure bildet ein einfach salzsaures Salz, das in kaltem Wasser mäßig löslich ist und aus heißem Wasser in langen, seidenglänzenden Nadeln mit 5 Mol. Wasser krystallisiert. Schmp. 205°.

0.9921 g Subst.: 0.1598 g H_2O . — Ber. H_2O 16.95. Gef. H_2O 16.11.

Die Sulfonsäure wird durch 2-stdg. Kochen mit 25-proz. Salzsäure quantitativ zu Chinin verseift.

Chinin-dibromid-sulfonsäure: 6 g Chinin-sulfonsäure, in 50 ccm Eisessig gelöst, wurden mit 1 Mol. Brom in Eisessig tropfenweise versetzt;

das jeweils ausfallende Perbromid löst sich beim Umschütteln rasch wieder auf. Ein eventuell bleibender Niederschlag am Ende der Reaktion wird mit Schwefeldioxyd in Lösung gebracht. Man verdünnt nun mit Wasser, neutralisiert gegen Kongo und krystallisiert sodann die ausfallende Sulfonsäure aus Alkohol um. Schmp. 232° (bei 218° Dunkelfärbung). Durch 2-stdg. Kochen mit 25-proz. Salzsäure wird die Sulfonsäure verseift. Die mit Ammoniak gefällte Base bildet ein in überschüssiger Salpetersäure schwer lösliches Nitrat vom Schmp. 198–199°. Die freie Base krystallisiert aus Benzol mit 1 Mol. Benzol; Schmp. 118°. Nach 6-stdg. Erwärmen auf 80° Schmp. 218–220°: Chinin-dibromid.

Chitenin-sulfonsäure: 15 g Chinin-sulfonsäure wurden in 300 g Wasser + 1.5 g Schwefelsäure verteilt und bei 0° mit 12 g Kaliumpermanganat (5-proz.) unter Rühren oxydiert. Nach dem Absaugen des Mangan-Niederschlages, aus dem eine geringe Menge unveränderter Sulfonsäure zurückgewonnen werden konnte, wurde die Schwefelsäure vorsichtig mit Baryt ausgefällt, die Lösung zur Trockne eingengt, der amorphe Rückstand in absol. Alkohol aufgenommen und mit Äther ausgefällt. Bei 100° über Phosphorpentoxyd getrocknet, stellt die Chitenin-sulfonsäure ein amorphes Pulver dar, das sehr hygroskopisch ist und bei 221–225° schmilzt.

Dieser unangenehmen Eigenschaften wegen sind die Analysen-Werte etwas zu niedrig.

5.387 mg Subst.: 0.279 ccm N (24°, 765 mm).

$C_{19}H_{22}O_7N_2S$ (422). Ber. N 6.63. Gef. N 5.90.

Durch 2-stdg. Kochen mit Salzsäure geht die Substanz quantitativ in Chitenin über, Schmp. 280°.

10 g Acetyl-chinin wurden in ein Gemisch von 100 ccm Essigsäure-anhydrid und 5.5 g konz. Schwefelsäure, das auf 0° gekühlt worden war, eingetragen. Die Temperatur stieg dabei auf 26°. Nach 8 Stdn. wurde mit Eiswasser zersetzt, bei höchstens 10° mit Ammoniak alkalisch gemacht und die ausfallende Base abgesaugt: 8.9 g unverändertes Acetyl-chinin.

III. Chinin und konz. Schwefelsäure.

20 g Chinin-Sulfat wurden bei 0° in 150 g konz. Schwefelsäure eingerührt, die Lösung 24 Stdn. in den Eisschrank gestellt, sodann nach Verdünnen mit Eis ohne wesentliche Temperatur-Erhöhung mit Baryt die gesamte Säure gefällt. Das klare Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand stellt eine blättrige, leicht braungefärbte Masse dar, die in Wasser, Alkohol, Säuren und Lauge leicht löslich ist. Da eine Trennung nicht gelang, wurde der Rückstand mit 25-proz. Salzsäure verseift, mit Lauge die Basen gefällt, das Filtrat mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt, sodann die ausgefällten Basen darin gelöst und endlich getrocknet. Nun wurde der größte Teil des Lösungsmittels verdampft und mit viel Äther versetzt (ungefähr 1:100). Hierbei fällt so gut wie alles Oxy-dihydrochinin aus.

7.161 mg Subst.: 0.517 ccm N (23°, 753 mm).

$C_{20}H_{28}O_3N_2$ (342.3). Ber. N 8.19. Gef. N 8.25.

Es gelang vorläufig nicht, das Produkt zu krystallisieren. Es ist in heißem Wasser ziemlich löslich und fällt schwer wieder daraus aus. Leicht löslich in Alkohol, Chloroform, Aceton, kaum in Äther und Tetrachlorkohlenstoff. Die schwefelsaure Lösung fluoresciert blau und entfärbt Kalium-

permanganat nur langsam. Thalleiochin-Reaktion positiv. Es bildet kein Nitrosoderivat, nimmt aber mit Essigsäure-anhydrid 2 Acetylgruppen auf.

6.274 mg Sbst.: 0.366 ccm N (25°, 760 mm). — 4.090 mg Sbst.: 0.236 ccm N (26°, 760 mm).

$C_{20}H_{32}O_3N_2$ (428.4). Ber. N 6.54. Gef. N 6.68, 6.59.

Der in Äther verbliebene Anteil wurde mit verd. Schwefelsäure ausgeschüttelt, die gewonnenen Basen in die Oxalate übergeführt und daraus durch fraktionierte Krystallisation eine minimale Menge Nichin gewonnen. Das Nitroso-nichin-Nitrat, aus verd. Alkohol umgelöst, schmolz bei 186°.

Das leichter lösliche Oxalat wurde in die Base zurückverwandelt und mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 184°, Misch-Schmp. mit Iso-chinin: 184°.

Hamburg, Chem. Abteil. d. Instituts für Schiffs- u. Tropen-Krankheiten.

S. Fr. Boedecker und H. Volk: Die beiden stereoisomeren *i*-Eugenole.

[Aus d. Wissenschaftl. Laborat. d. J. D. Riedel-E. de Haën A.-G.]

(Eingegangen am 25. November 1930.)

Aromatische Propenylverbindungen (Anethol, *i*-Safrol, *i*-Eugenol, *i*-Chavibetol usw.) müssen der Theorie zufolge in zwei raum-isomeren Modifikationen auftreten können. Bisher sind jedoch in keinem Falle von einem Vertreter dieser Körperklasse die beiden Isomeren in einwandfreier Form isoliert worden. Das von Höring und Baum¹⁾ aus Handels-*i*-Safrol gewonnene α -*i*-Safrol, ebenso wie das α -*i*-Safrol von Nagai²⁾ sind neuerdings von Waterman und Priester³⁾ als Gemische von gewöhnlichem *i*-Safrol mit Safrol erkannt worden. Dieselben Chemiker vermuten auch im „flüssigen Handels-*i*-Eugenol“ ein Gemisch, das aus dem schon seit einiger Zeit in Schimmels Berichten⁴⁾ beschriebenen *i*-Eugenol vom Schmp. 33° mit Eugenol besteht⁵⁾.

Löst man nun ein Handels-*i*-Eugenol vom Erstarr.-Pkt. 0—5° in warmer 15-proz. Natronlauge, so scheidet sich beim Erkalten ein Salz aus, das beim Zersetzen das *i*-Eugenol vom Schmp. 33° gibt. Aus dem Inhalt der Mutterlauge des Salzes läßt sich durch weitere Reinigung über ein Benzoat ein einheitliches flüssiges Phenol gewinnen, das kein Eugenol ist und als das Raum-isomere des kryst. *i*-Eugenols angesprochen werden muß.

Mit Hilfe von Dibromiden konnte die eine in die andere Form übergeführt und damit der eindeutige Beweis dafür erbracht werden, daß es sich tatsächlich nur um stereoisomere Formen des *i*-Eugenols handeln kann. Bei der Bromierung der beiden Formen oder ihrer Derivate müssen, wenn man von optischer Isomerie absieht, theoretisch zwei voneinander verschiedene Dibromide entstehen, die durch Entbromen wieder in die ursprünglichen Isomeren zurückverwandelt werden. Praktisch verläuft jedoch die Bromierung, ähnlich wie bei der Zimtsäure und ihren Estern,

¹⁾ B. 42, 3076 [1909]. ²⁾ C. 1922, IV 764. ³⁾ C. 1929, I 52. ⁴⁾ C. 1927, II 1472.

⁵⁾ Daß *i*-Eugenole im Handel vorkommen, die noch Eugenol enthalten, können wir bestätigen; seine Gegenwart verrät sich durch den zu niedrigen Brechungssexponenten solcher Produkte.