

III) Die Fraktion vom Sdp._{1,5-2} 200—203° ging ziemlich gleichmäßig als farbloses, dickes Öl über, das bei Zimmer-Temperatur fast gar nicht und auch bei 50° nur sehr wenig beweglich war.

$d_4^{20} = 0.9581$, $n_D^{20} = 1.5140$; Mol.-Refrakt.: Ber. für $C_{24}H_{40}$ MR = 103.76, gef. MR = 103.17. — 0.3306 g Sbst. in 25.46 g Benzol: $\Delta T = 0.202$. — 0.2934 g Sbst. in 26.42 g Benzol: $\Delta T = 0.175$.

Für $C_{24}H_{40}$ ber. M.-G. 328, gef. 330, 326.

0.1566 g Sbst.: 0.5057 g CO_2 , 0.1682 g H_2O . — 0.1395 g Sbst.: 0.4469 g CO_2 , 0.1560 g H_2O .

$C_{24}H_{40}$. Ber. C 87.72, H 12.28. Gef. C 87.37, 88.07, H 12.51, 12.01.

Die Jodzahl des Kohlenwasserstoffes nach Hanus ist 76, was der Formel $C_{24}H_{40}$ mit einer Doppelbindung entspricht.

Das dritte Produkt der Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf Cyclohexen ist demnach ein ungesättigter Kohlenwasserstoff von der Zusammensetzung $C_{24}H_{40}$, d. h. ein Tetrameres des Cyclohexens.

Bei der Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf Cyclohexen entstehen mithin Kohlenwasserstoffe von zweierlei Art: gesättigte und ungesättigte. Das größte Interesse hinsichtlich ihres Verlaufs bietet gewiß die erste Richtung dieser Reaktion, und ein gewisser Parallelismus zwischen ihr und der von Butlerow untersuchten Reaktionsfolge ist nicht zu verkennen: In beiden Fällen ist die Bildung polymerer Formen festzustellen, die in unserem Falle gleichzeitig reduziert werden. Merkwürdig ist, daß diese Reduktion unter dem Einfluß von Schwefelsäure verläuft, die gewöhnlich nur oxydierend wirkt. Eine Erklärung dieses Widerspruchs muß man, so scheint es uns, in der Zusammensetzung der sauren Reaktionsschicht suchen: bei der Verdünnung dieser Schicht mit Wasser scheidet sich ein stark ungesättigtes, öliges Produkt ab (Jodzahl 188—189), welches sich bei längerem Stehen in eine dunkelbraune, asphalt-artige Masse verwandelt. Vielleicht sind es gerade diese Produkte, auf deren Kosten die Reduktion stattfindet, die zur Bildung gesättigter Polymerer führt, so daß wir hier eine neue, eigenartige Reaktion ungesättigter Kohlenwasserstoffe vor uns haben.

70. K. H. Slotta und R. Behnisch: Zur Alkylierung von Hydro-cuprein.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Breslau.]

(Eingegangen am 20. Januar 1933.)

Die Versuche, aus Chinin (I, R = CH_3) Stoffe mit gesteigerter oder veränderter chemotherapeutischer Wirkung zu gewinnen, haben kurz vor dem Kriege zur Darstellung der höheren Alkyläther des Hydro-cupreins (II, R = H) geführt. Vor allem Optochin (II, R = C_2H_5), Eucupin (II, R = C_5H_{11} (*iso*)) und Vuzin (II, R = *i*- C_8H_{17}) erweckten Interesse¹⁾, da jede dieser Basen eine ausgesprochene Wirkung gegen bestimmte Bakterien besitzt.



¹⁾ s. dazu auch Franz. Pat. 678350 [1930] (C. 1930, I 3697); Amer. Pat. 1776010 [1930] (C. 1931, I 970).

Nun läßt sich zwar Hydro-cuprein (II, R = H) mit Diazo-methan methylieren²⁾ und mit Äthylnitrat äthylieren³⁾, aber die Einführung von höheren Alkylen bereitet Schwierigkeiten⁴⁾: bringt man Alkylhalogenide unter Druck zur Einwirkung, dann alkylieren sie nicht nur das phenolische Hydroxyl, sondern lagern sich auch in erheblichem Maße an die tertiären Stickstoffatome unter Bildung von quartären Salzen an. Die Ausbeuten an Hydro-cuprein-äthern übersteigen infolgedessen kaum 35 % d. Th., und die vielen Nebenprodukte erschweren die Aufarbeitung. Man hat daher — allerdings ohne viel Erfolg — versucht, lieber das Amino-oxyd des Hydro-cupreins zu alkylieren und die gebildeten Äther dann zu reduzieren⁵⁾, oder durch Katalysator-Zusatz die Reaktionsdauer bei der Alkylierung mit Alkylhalogeniden zu verkürzen⁶⁾, um bessere Ausbeuten zu erzielen.

Wir fanden nun, daß sich Hydro-cuprein vorteilhafter mit den höheren Estern der *p*-Toluol-sulfonsäure⁷⁾ in siedendem Äthylalkohol bei Kaliumhydroxyd-Zusatz alkylieren läßt. Wesentlich höhere Temperaturen, Anwendung von Druck und ein großer Überschuß an Alkylierungsmitteln ergaben geringere Ausbeuten, da sich dann auch quartäre Salze bilden. Die Alkylierung nach dieser Methode bietet den großen Vorteil, daß man ohne Anwendung von Autoklaven auskommt, daß die Hydro-cuprein-äther schon in recht reinem Zustande anfallen, und daß man den größten Teil des unumgesetzten Hydro-cupreins leicht zurückerhält.

Auf diese Weise wurde *n*-Propyl-, *n*-Butyl-, *i*-Amyl- und *n*-Hexyl-hydrocuprein hergestellt. Es erwies sich als praktisch, aus dem Reaktionsgemisch die gebildeten Äther als Monosulfate zu isolieren, die leicht umgelöst werden können; aus den verd. Lösungen der reinen Monosulfate wurden unter Kühlung und gutem Rühren die amorphen Basen gefällt, die nach Trocknen im Vakuum über Phosphorpentoxyd analysenrein waren, obgleich sie gegenüber den krystallisierten Basen noch Schmelzpunkts-Differenzen von 10—15° aufwiesen.

Das neue Verfahren ließ sich nur in einem der bisher untersuchten Fälle nicht ohne weiteres anwenden: als *p*-Toluol-sulfonsäure- β -chloräthylester⁸⁾ ebenso mit Hydro-cuprein umgesetzt wurde, entstand anscheinend das infolge seiner abweichenden Löslichkeit schwer zu fassende β -Oxyäthylhydrocuprein. Das gewünschte β -Chloräthylhydrocuprein wurde, wenn auch in geringerer Ausbeute, erhalten, als die Reaktion im richtigen Augenblick abgebrochen wurde, d. h. als das Reaktionsgemisch infolge der Abscheidung von Kalium-*p*-toluolsulfonat gelatinös erstarrte. Die Alkylierung verläuft also erheblich schneller, als der Austausch von Chlor gegen Hydroxyl.

²⁾ G. Giemsa u. J. Halberkann, B. **51**, 1331 [1918], **53**, 732 [1920].

³⁾ E. Grimaux u. A. Arnaud, Compt. rend. Acad. Sciences **112**, 1364 [1891] (C. **1891**, II 308), **114**, 548, 672 [1892] (C. **1892**, I 713).

⁴⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 254712 [1913] (Frdl. **11**, 986; C. **1913**, I 350).

⁵⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 344140 [1921] (Frdl. **14**, 1271; C. **1922**, II 812).

⁶⁾ S. Gosh u. N. R. Chatterjee, Journ. Ind. chem. Soc. **8**, 257 [1931] (C. **1931**, II 2618).

⁷⁾ K. H. Slotta u. W. Franke, B. **63**, 678 [1930].

⁸⁾ G. R. Clemons u. H. Perkin jun., Journ. chem. Soc. London **121**, 642 [1922] (C. **1922**, III 1090).

Beschreibung der Versuche.1. *n*-Propyl-hydrocuprein (II, R = CH₃.CH₂.CH₂-).

Eine Lösung von 6.3 g Hydro-cuprein (= 0.02 Mol.), 1.4 g 80-proz. Kaliumhydroxyd und 5 g *p*-Toluol-sulfonsäure-*n*-propylester⁷⁾ (= 0.02 Mol. + 10%) in 60 ccm Alkohol wurde 8 Stdn. im Wasserbade zum Sieden erhitzt. Nach Versetzen mit 50 ccm Wasser und 10 ccm konz. Salzsäure und Abblasen des Alkohols mit Wasserdampf wurde die kalte Lösung mit 100 ccm Äther überschichtet und mit 2-*n*. Natronlauge alkalisch gemacht. Die sich abscheidenden Basen wurden durch kräftiges Schütteln in Lösung gebracht. Der Äther wurde abgehoben, die wäßrige Schicht 3-mal mit je 50 ccm Äther ausgeäthert und das Propyl-hydrocuprein den vereinigten ätherischen Auszügen durch 2-maliges Schütteln mit je 15 ccm 2-*n*. Schwefelsäure und 50 ccm Wasser entzogen. Nach Entfärbung mit etwas Tierkohle wurde die schwefelsaure Lösung mit Wasser auf 500 ccm verdünnt und in der Siedehitze vorsichtig zuerst mit 2-*n*. Natronlauge und, wenn der Neutralpunkt fast erreicht war, mit 0.2-*n*. Lauge genau gegen Lackmus neutralisiert. Beim Abkühlen der neutralen Lösung schied sich das *n*-Propyl-hydrocuprein-Monosulfat in farblosen Nadelchen ab, das durch 1-maliges Umkrystallisieren rein weiß erhalten wurde. Schmp. 251°. Das Hydrochlorid schmilzt bei 247°.

Die amorphe Base wurde durch Zusatz von 2-*n*. Ammoniak zu einer schwach schwefelsauren, gekühlten Lösung des Monosulfates als rein weißes Pulver gefällt, das nach dem Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen analysenrein war. Ausbeute 4.0 g (= 56% d. Th.). Schmp. 136°.

3.109 mg Sbst.: 0.2108 ccm N (22°, 756.3 mm, kor.).

C₂₂H₃₀O₂N₂. Ber. N 7.9. Gef. N 7.8.

Man erhält die krystalline Base vom Schmp. 142°, wenn man eine Lösung der amorphen Base in Essigester langsam eindunsten läßt.

2. *n*-Butyl-hydrocuprein (II, R = CH₃.CH₂.CH₂.CH₂-).

6.3 g Hydro-cuprein, 1.4 g 80-proz. Kaliumhydroxyd und 5.2 g *p*-Toluol-sulfonsäure-*n*-butylester⁷⁾ wurden in 60 ccm Alkohol entsprechend der für *n*-Propyl-hydrocuprein gegebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet. Die Fällung mit Natronlauge wurde in noch verdünnterer Lösung (700 ccm) vorgenommen. Um reines Sulfat zu erhalten, darf die Lösung schließlich keinesfalls alkalisch, eher ganz schwach sauer reagieren. Das *n*-Butyl-hydrocuprein-Monosulfat scheidet sich meistens schon in der Hitze in farblosen Blättchen als voluminöser Krystallbrei ab. Aus siedendem Wasser 2-mal umgelöst: flache, durchsichtige Blättchen, Schmp. 244°.

Die Darstellung der freien Base wurde ebenso wie bei der Propyl-Verbindung ausgeführt. Die amorphe, 1-mal umgefällte Base ist analysenrein. Sie hält Wasser sehr fest und wird am besten durch langsames Erhitzen bei 0.1 mm Druck über Phosphorpenoxyd entwässert. Beim allzu raschem Erwärmen der noch feuchten Base färbt sie sich braun und schmilzt bereits unter 100° zu einer schmierigen Masse. Die im Vakuum getrocknete Base schmilzt scharf bei 147°. Ausbeute 3.8 g (= 51% d. Th.) trockne, amorphe Base.

C₂₃H₃₂O₂N₂. Ber. N 7.6. Gef. N 7.75.

3. *i*-Amyl-hydrocuprein, Eucupin (II, R = C₅H₁₁).

Der *p*-Toluol-sulfonsäure-*i*-amylester wurde ähnlich wie der Propyl- und Butylester⁷⁾ gewonnen. Sdp._{0,06} 156°.

6.3 g Hydro-cuprein (= 0.02 Mol.), 1.4 g 80-proz. Kaliumhydroxyd und 5 g *p*-Toluol-sulfonsäure-*i*-amylester wurden in 60 ccm Amylalkohol 6 Stdn. im Ölbad auf 140° erhitzt. Nach Zugabe von 30 ccm 2-*n*. Salzsäure wurde der Amylalkohol mit Wasserdampf abgeblasen, die wäßrige Lösung von den braunen Schmierern abgossen und die Base aus der alkalisch gemachten Lösung ausgeäthert. Den getrockneten ätherischen Auszügen wurde die Base durch Ausschütteln mit 50 ccm 2-*n*. Schwefelsäure entzogen. Nach Entfärbung mit Tierkohle wurde die Lösung auf 300 ccm verdünnt und mit Ammoniak gegen Lackmus genau neutralisiert. Dabei fällt das auch in der Hitze schwer lösliche, basische Sulfat in grauen Klumpen aus, die sich beim Eintropfen von Alkohol in die siedende Flüssigkeit lösen. Aus der heiß filtrierten Lösung schied sich nach langsamem Abkühlen bei 1–2-tägigem Stehen das *i*-Amyl-hydrocuprein-Monosulfat in schönen Nadeln ab; es wurde aus Alkohol und Wasser 2-mal umgelöst. Schmp. 238°.

Die amorphe Base wurde durch Ausfällen mit überschüssigem Ammoniak in sehr verdünnter Lösung erhalten. Schmp. 152°. Ausbeute 3.5 g (= 48 % d. Th.)



4. *n*-Hexyl-hydrocuprein (II, R = C₆H₁₃).

Der *p*-Toluol-sulfonsäure-*n*-hexylester wurde dem Butylester⁷⁾ entsprechend hergestellt. Sdp._{0,05} 145–150° (Außenbad).

In einem Bombenrohre wurde eine Lösung von 3 g (= 0.01 Mol.) Hydro-cuprein, 0.7 g 80-proz. Kaliumhydroxyd und 2.6 g *p*-Toluol-sulfonsäure-*n*-hexylester in 20 ccm Alkohol 8 Stdn. auf 130° erhitzt. Die Aufarbeitung entsprach der beim *i*-Amyl-hydrocuprein. Durch wiederholtes Ausfällen der schwefelsauren Lösung mit Ammoniak konnte die Base fast rein weiß erhalten werden. Ausbeute 1.5 g = 40 % d. Th. Zur Analyse wurde sie über das Dihydrochlorid gereinigt: 1 g Rohbase wurde in 10 ccm Wasser und 2.5 ccm 2-*n*. Salzsäure in der Hitze gelöst. Beim langsamen Abkühlen krystallisierte das Dihydrochlorid in schwach gelblich gefärbten Nadelchen aus. Schmp. 184°. Daraus wurde mit Ammoniak die amorphe Base analysenrein gefällt. Schmp. 145°.

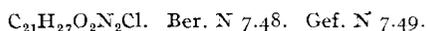


5. β -Chloräthyl-hydrocuprein (II, R = Cl.CH₂.CH₂—).

Eine Lösung von 4.7 g (= 0.015 Mol.) Hydro-cuprein, 1.2 g (= 0.015 Mol.) 80-proz. Kaliumhydroxyd und 4 g *p*-Toluol-sulfonsäure- β -chloräthylester in 30 ccm wasser-freiem Alkohol wurde auf dem Wasserbade unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Als der Kolben-Inhalt nach 24 Min. zu einem schleimigen Brei erstarrte, wurde der Alkohol mit Wasserdampf abgeblasen und der dunkle, ölige Rückstand in einem Gemisch von 1 Tl. Chloroform und 2 Tln. Äther aufgenommen. Dem Äther-Chloroform-Gemisch wurde nach kurzer Trocknung die Base mit 30 ccm 2-*n*. Schwefelsäure und 50 ccm Wasser entzogen, und die schwefelsaure Lösung nach Behandlung mit Tierkohle mit Ammoniak neutralisiert. Aus der Lösung fielen nach

2-tägigem Stehen 1.7 g braungefärbtes Monosulfat aus, das unter großen Verlusten 2-mal aus Wasser umgelöst wurde, wobei der Schmp. von 206° auf 218° stieg.

Eine Lösung von 1.5 g Monosulfat in 20 ccm 2-n. Schwefelsäure wurde mit Ammoniak versetzt und die anfangs ausfallenden, dunklen, schmierigen Flocken verworfen. Die als weißes, amorphes Pulver erhaltene Base wurde bei langsam ansteigender Temperatur im Vakuum getrocknet. Ausbeute 1 g (= 17% d. Th.). Schmp. 154°. Die krystallisierte Base wurde beim langsamen Eindunsten einer Lösung der amorphen Base in wasser-freiem Äther in Form feiner, farbloser Nadelchen vom Schmp. 156° (Lit.⁶⁾: Schmp. 164° erhalten. Sehr leicht in Alkohol, Chloroform und verd. Säuren, weniger in Äther, kaum in Benzin und Wasser löslich.



6. Rückgewinnung des unumgesetzten Hydro-cupreins: Aus den vereinigten alkalischen Lösungen läßt sich das Hydro-cuprein, soweit es sich nicht zu quartären Salzen umgesetzt hat, nach Ansäuern mit Salzsäure durch Zugabe von Ammoniak ausfällen; zur Reinigung wird am besten sein ziemlich schwer lösliches Dihydrochlorid umgelöst.

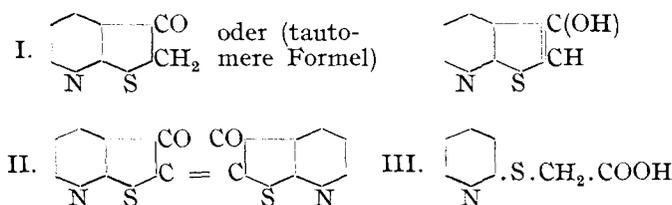
Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft sagen wir für ihre Unterstützung unseren besten Dank. Ebenso der Firma C. F. Boehringer & Söhne, Mannheim-Waldhof, die uns Hydro-cuprein zur Verfügung stellte.

71. A. E. Tschitschibabin und N. N. Woroshtzow jun.: Über einige Derivate des α,β -Pyridin-thioindoxyls.

(Eingegangen am 11. Januar 1933.)

Die vorliegende, schon vor einigen Jahren ausgeführte Arbeit ist in ihrem Schlußteil nur unvollkommen bearbeitet, da der eine von uns die Mitwirkung aufgeben mußte; trotzdem möchten wir die von uns erhaltenen Resultate veröffentlichen wegen des Erscheinens der Abhandlung von Sucharda und Troszkiewiczówna¹⁾, in welcher die von uns dargestellte und als Ausgangsmaterial benutzte α -Mercapto-nicotinsäure beschrieben ist.

Nach einigen mißglückten Darstellungs-Versuchen²⁾ von α,β -Pyridin-indoxyl und α,β -Pyridin-indigo aus α -Amino-pyridin und Chlor-essigsäure wurde von E. Koenigs und Geisler ein Versuch gemacht, das α,β -Pyridin-thioindoxyl (I) und den α,β -Pyridin-thioindigo (II)



¹⁾ C. 1932, II 3400.

²⁾ Sucharda, C. 1924, II 659; Reindel, B. 57, 1384 [1924].