

65. Ernst Thielepape: Neue Synthese der Cinchoninsäure (Chinolin-Reihe, II. Mittel.¹⁾).

(Aus Maltsch, Schlesien, eingegangen am 3. Januar 1938.)

Eine technisch leicht durchführbare Synthese von einfachen und substituierten Chinolin-carbonsäuren-(4) hat besondere Bedeutung im Hinblick auf die etwaige synthetische Darstellung von China-Alkaloiden und ihren Derivaten. Im folgenden sind die bisherigen Methoden zur Gewinnung des einfachsten Vertreters dieser Säuren, der Cinchoninsäure (Chinolin-carbonsäure-(4)) (IV) kurz angeführt.

Die Cinchoninsäure wurde 1874 von Weidel²⁾ bei der Oxydation von Cinchonin mit Salpetersäure entdeckt. Zur Darstellung³⁾ oxydiert man das natürliche Cinchonin in schwefelsaurer Lösung mit Kaliumbichromat. Synthetisch entsteht die Cinchoninsäure in geringer Ausbeute aus Isatinsäure und Acetaldehyd in warmer 40-proz. Kalilauge, wobei der Aldehyd wegen seiner Empfindlichkeit gegen Alkali in Form von Acetaldoxim angewandt wird⁴⁾. Ferner ist die Bildung der Säure aus 4-Methylchinolin durch die allerdings nur sehr langsam verlaufende Oxydation mit Chromsäure-Gemisch⁵⁾ bekannt. Befriedigender ist die Synthese von A. Kaufmann und Mitarbb., deren Verlauf durch die folgenden Operationen gekennzeichnet wird:

1) Addition von Chinolin und Dimethylsulfat (an Stelle des ursprünglich verwendeten Jodmethyls; B. **42**, 3779 [1909]). Ausb. praktisch quantitativ (B. **44**, 2061 [1911]).

2) Umsetzung des Additionsproduktes in wäbr. Lösung mit Cyankalium zu 1-Methyl-4-cyan-1.4-dihydrochinolin (VII) vom Schmp. 80° (unkorr.). Ausb. 75% d. Th. (B. **42**, 3780, 3782 [1909]; **44**, 2061 [1911]; **51**, 118 [1918]).

3) Oxydation von VII in Pyridin mit kalter alkohol. Jodlösung (2 Atome) zu 4-Cyanchinolin-jodmethylat (VIII) vom Schmp. 216° (unkorr.) (Zers. nach Dunkelfärbung bei 180°). Ausb. über 90% d. Th. (B. **44**, 2061 [1911]; **45**, 1807 [1912]; **51**, 119 [1918]).

4) Spaltung von VIII durch Erhitzen zu 4-Cyanchinolin (IX) vom Schmp. 95—96° (unkorr.)⁶⁾ und Jodmethyl. Ausb. bei kleinen Mengen über 90% d. Th., bei größeren Mengen etwa 80% d. Th., bei größeren Mengen im Vak. nicht unter 90% (B. **44**, 2062 [1911]; **46**, 50 [1913]; **51**, 121 [1918]).

5) Verseifung des Cinchoninsäure-nitrils (IX) mittels konz. Schwefelsäure zum Säureamid vom Schmp. 181° (unkorr.). Ausb. 73% d. Th. (B. **45**, 1809 [1912]). Vergl. van der Kolf, van Leent, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **8**, 218 [1889]; F. Wenzel, Monatsh. Chem. **15**, 456 [1894].

¹⁾ I. Mittel.: E. Thielepape, B. **55**, 127 [1922]; vergl. Dtsch. Reichs-Pat. 416769.

²⁾ A. **173**, 76 [1874]; vergl. Meyer-Jacobson, „Lehrbuch der organ. Chemie“, Bd. II, Teil 3, 1. u. 2. Aufl., S. 988 [1920].

³⁾ H. Decker u. P. Remfry, Journ. prakt. Chem. [2] **79**, 344 [1909]; vergl. A. Claus u. Th. Muchall, B. **18**, 362 [1885].

⁴⁾ Pfitzinger, Journ. prakt. Chem. [2] **66**, 263 [1902].

⁵⁾ Hoogewerff u. van Dorp, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **2**, 1 [1883]; L. Knorr, A. **236**, 95 [1886]; vergl. Notiz von P. Rabe u. Mitarb., B. **64**, 2488 [1931]; vergl. ferner die Angaben über die photochemische Oxydation von Lepidin zu Cinchoninsäure: Vereinigte Chem. Fabriken Kreidl, Heller & Co., Österreich (Franz. Pat. 702183), ref. C. **1931** II, 1190.

⁶⁾ A. Kaufmann u. R. Widmer, B. **44**, 2062 [1911], fanden Schmp. 95°, A. Kaufmann u. H. Peyer, B. **45**, 1808 [1912], Schmp. 102°; Hans Meyer, Monatsh. Chem. **23**, 904 [1902], fand Schmp. 95—96°; R. Pasternack, Dissertat. Jena 1912, fand bei der Nachprüfung obiger Angaben 95—96°. Ein wiederholt abwechselnd aus Wasser und aus Äther umkrystallisiertes Präparat schmolz bei 95.5°.

6) Zersetzung des Cinchoninsäure-amids nach Bouveault mittels salpetriger Säure zu Cinchoninsäure (IV) vom Schmp. 256° (korr.)⁷⁾. Die Ausbeute wird als sehr gut angegeben (B. 45, 1809 [1912]).

In der ersten Mitteilung¹⁾ habe ich die Idee einer neuen Synthese der Cinchoninsäure (IV) entwickelt (1921) und die experimentellen Grundlagen für die neue Synthese geschaffen. Als Endprodukt wurde 2-Chlor-cinchoninsäure-ester (III) erhalten, der halogenfrei zu machen und in Cinchoninsäure überzuführen war. Durch äußere Widrigkeiten wurde ich damals leider an der Vollendung der Arbeit verhindert.

Nachstehend gebe ich, wie angekündigt¹⁾, die inzwischen vollendete Synthese bekannt. Die früher von mir mitgeteilten Vorschriften konnten z. Tl. wesentlich verbessert und vereinfacht werden. Die Synthese verläuft in ihrer einfachsten und präparativ empfehlenswerten Form in drei Schritten:

1) Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf den Kondensationssirup aus Oxalester und *N*-Methyl-acetanilid. Es entsteht 1-Methyl-2-chinolon-carbonsäure-(4)-äthylester (II) vom Schmp. 134—135° (korr.). Ausb. 73% d. Th.

2) Chlorierung des Esters II zu 2-Chlor-cinchoninsäure-äthylester (III) vom Schmp. 63° (korr.). Ausb. 83% d. Th.

3) Reduktion des Chloresters III mittels ZinnII-chlorids und konz. Salzsäure zu Cinchoninsäure (IV) vom Schmp. 256° (korr.). Ausb. 72% d. Th., in kleineren Ansätzen ($\frac{1}{50}$ Mol) 78% d. Th.

Ein großer praktischer und technischer Fortschritt liegt in der heute mitgeteilten abgekürzten Vorschrift zur Herstellung des Chinolonesters II, wodurch sich die Isolierung des Zwischenproduktes, d. h. des α -Äthoxalyl-*N*-methyl-acetanilids (I) vom Schmp. 84.5° (korr.) erübrigt.

Die Reduktion des Chloresters III zur Cinchoninsäure (IV) gelang nach ungewöhnlichen Schwierigkeiten und systematischen, aber vergeblichen Versuchen mit allen möglichen Reduktionsmitteln durch 25-stdige Einwirkung von Jodwasserstoffsäure (*d* 1.70) mit einer Ausbeute von 49% d. Th. Daneben entstanden 18% 2-Oxo-1.2.3.4-tetrahydro-cinchoninsäure (VI) vom Schmp. 219—220° (korr.). Die Reduktion mit Zinn und Salzsäure verlief negativ. Als hervorragendes Reduktionsmittel zur Darstellung der Cinchoninsäure erwies sich überraschenderweise das ZinnII-chlorid. Die katalytische Reduktion von III oder der entsprechenden Chlorsäure mittels Platinmohrs mißlang übereinstimmend mit den vergeblichen Versuchen J. A. Aeschlimanns⁸⁾ mit 2-Chlor-cinchoninsäure. Die katalytische Reduktion der 2-Jod-cinchoninsäure mittels Platinmohrs gelang dagegen nahezu quantitativ (s. u.).

Die synthetische Cinchoninsäure (IV) zeigte sich in allen Eigenschaften identisch mit der käuflichen, die aus Cinchonin gewonnen wird. Insbesondere ergab der Mischschmelzpunkt keine Depression.

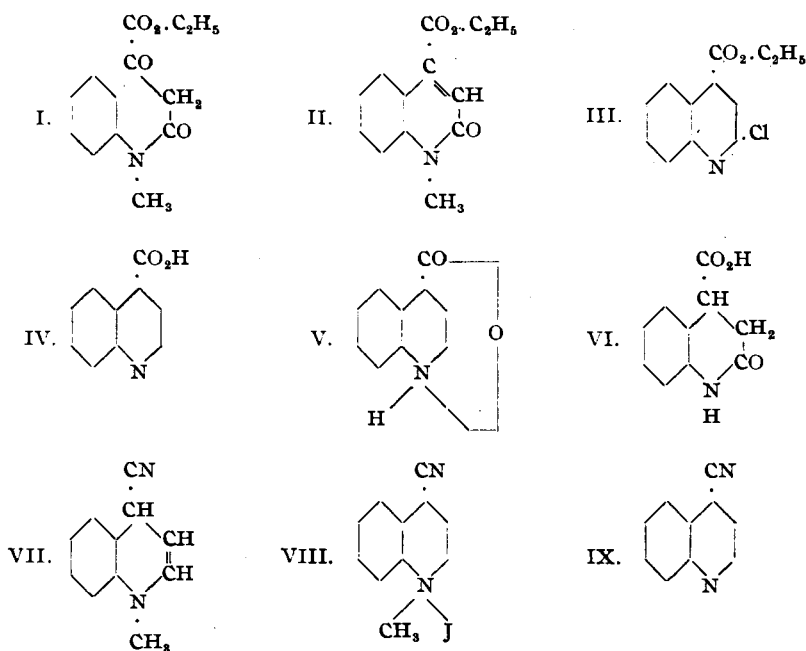
Beiläufig sei erwähnt, daß einige Beobachtungen es als möglich erscheinen lassen, daß die Cinchoninsäure gelegentlich in einer isomeren, labilen Betainform V auftritt. Bei der katalytischen Reduktion und jener mit Jodwasser-

⁷⁾ M. M. Richter, „Lexikon der Kohlenstoffverbindungen“, 3. Aufl. [1911], gibt an Schmp. 253—254° (256°) wasserfrei; E. Thielepape (vergl. Versuchsteil vorliegd. Arbeit) fand bei der Nachprüfung Schmp. 256° (korr.).

⁸⁾ Journ. chem. Soc. London 1926 II, 2905.

stoffsäure erschien nämlich in vereinzelt Fällen die Substanz mit dem richtigen Schmelzpunkt, jedoch lieferte sie nicht wie normal spontan, sondern erst nach längerem Kochen das charakteristische veilchenblaue Kupfersalz. Wurde aber eine solche Probe zuvor geschmolzen, so lieferte sie das Kupfersalz sofort.

Die synthetische Säure wurde als Kupfersalz, Zinnsalz, Goldsalz und als Pikrat charakterisiert. Ferner wurden das Hydrazid und der Äthylester hergestellt, letzterer nach der neuen Carbid-Methode⁹⁾. Das Goldsalz schmilzt, im Gegensatz zu den Angaben des Schrifttums (Zd. H. Skraup 237⁰, H. Meyer 242⁰; vergl. Versuche), scharf bei 252⁰ (korr.). Das bisher unbekannte Pikrat wurde mit wechselnden Schmelzpunkten (217—218⁰ korr. und 226—227⁰ korr.) erhalten. Hiermit dürften chemische Umwandlungen verknüpft sein (vergl. Analyse).



Von den übrigen Ergebnissen sei hervorgehoben, daß nunmehr das α -Äthoxalyl-*N*-methyl-acetanilid (I) in guter Ausbeute direkt oder über das Kupfersalz (Ausb. 94.2% d. Th.) gewonnen werden kann. — Bemerkenswert ist ferner die neue Vorschrift für die Herstellung von 2-Oxy-cinchoninsäure aus dem 2-Chlor-cinchoninsäure-ester (III) mit einer Ausbeute von 97% d. Th. Hiermit ist die 2-Oxy-cinchoninsäure vom scharfen Schmp. 343⁰ (korr.) zu einem leicht zugänglichen Stoff geworden. In wasserhaltiger Form dürfte sie, wie Aeschlimann vermutet (a. a. O., S. 2907), unter Öffnung des Chinolinringes die Struktur der *o*-Amino-phenyl-fumarsäure angenommen haben. Recht einfach ist auch die Darstellung der 2-Chlor-cinchoninsäure geworden, die sich durch alkalische Verseifung des Esters

⁹⁾ E. Thielepape, B. 66, 1454 [1933].

III in nahezu quantitativer Ausbeute gewinnen läßt. Das Chlor sitzt äußerst fest und wird selbst durch Kochen mit verd. Natronlauge nicht angegriffen. Zum Schluß sei nochmals auf die 2-Oxo-1.2.3.4-tetrahydro-cinchoninsäure (VI) hingewiesen. Sie entsteht in einer Ausbeute von 18,2% d. Th. als Nebenprodukt bei der Reduktion des Chloresters III mittels Jodwasserstoffsäure. Sie wurde durch den Methyl- und den Äthylester charakterisiert.

Als Anhang soll erwähnt werden, daß die Synthese der Cinchoninsäure auch mit den Ausgangsstoffen Oxalester und Acetanilid (statt Methyl-acetanilid) versucht wurde. In der Tat entsteht als erstes Produkt der erwartete Äthylester der 2-Oxy-cinchoninsäure. Jedoch ist die Ausbeute so schlecht, daß diese Arbeit präparativ nicht in Frage kommt.

Die Arbeit wird fortgesetzt, wobei insbesondere die Ausarbeitung von Synthesen analoger und homologer Chinolin-carbonsäuren-(4) geplant ist.

Beschreibung der Versuche.

Vorbemerkungen.

Soweit es sich um früher mitgeteilte¹⁾, jedoch nunmehr verbesserte Vorschriften handelt, ist die Angabe von Analysendaten unterblieben.

Der Schmelzpunktsermittlung wurde ganz besondere Sorgfalt zugewandt. Für die unkorrigierten Schmelzpunkte benutzte ich den Apparat nach F. Friedrichs¹⁰⁾ mit doppeltem Flüssigkeitsbade (G. & F. 4082)¹¹⁾. — Die korrigierten Schmelzpunkte bestimmte ich stets mit abgekürzten Thermometern. In allen Fällen wurde die Substanz zuvor gut gepulvert, welche Vorsicht bei einigen der nachfolgend beschriebenen Substanzen, die zu Sinterungserscheinungen neigen, dringend geboten ist.

Zu den Schmelzpunkten über 250° verwendete ich das eutektische Gemisch von 54,5% Kali- und 45,5% Natronsalpeter (vergl. Houben: „Die Methoden der organischen Chemie“, 3. Aufl., Bd. I, S. 792). Zur Aufnahme der Schmelze diente ein Jenaer Reagensglas (Länge 120 mm, lichter Durchmesser 22 mm, Wandstärke 1,5 mm). — Um unter stets gleichen Bedingungen und mit kontrollierbarer Temperatursteigerung zu arbeiten, beheizte ich den Schmelzpunktsapparat, insbesondere bei Temperaturen über 250°, durch ein elektrisches Luftbad. Sehr geeignet ist hierfür der sog. elektrische Kocher der Firma W. C. Heraeus, Hanau (Höhe 200 mm, Durchmesser 140 mm, Energieverbrauch etwa 450 W/h).

1) α -Äthoxaly1-N-methyl-acetanilid (I).

In einem 75-ccm-Kölbchen mit eingeschliffenem Steigrohr wurden zu 1,1 g Na-Draht ($\frac{1}{20}$ Mol) in 14 ccm trockenem Äther portionsweise 2,3 g (= 2,9 ccm) absol. Alkohol eingetragen. Nach eintägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur (Chlorcalciumrohr) hatte sich weißes Äthylat abgeschieden. Durch allmähliche Zugabe von 7,3 g (6,7 ccm) frisch destilliertem Oxalsäure-äthylester⁹⁾ entstand eine fast klare, hellgelbe Lösung¹²⁾. Nach völliger Lösung etwaiger Reste metallischen Natriums, welche man gegebenenfalls durch Erwärmen auf dem Wasserbade bewirkte, wurden 7,4 g gepulvertes, trocknes Methylacetanilid¹³⁾ eingetragen und die Reaktion am Rückflußkühler mit Chlorcalciumrohr durch

¹⁰⁾ Ztschr. angew. Chem. **34** (1), 61 [1921]; vergl. auch J. Houben, „Methoden d. organ. Chemie“, 3. Aufl., Bd. I, 799, Leipzig 1925.

¹¹⁾ Katalog-Nummer des Lieferwerks (Greiner & Friedrichs, Stützerbach in Thüringen).

¹²⁾ F. Adickes, B. **58**, 1192 [1925], bewies für die aus Natriumäthylat und Oxal-ester in Äther hergestellte und in Äther lösliche Anlagerungsverbindung die Zusammensetzung $\text{CO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{C}(\text{ONa})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$.

¹³⁾ E. Thielepape, B. **68**, 751 [1935].

2-stdg. kräftiges Erhitzen auf dem Wasserbade zu Ende geführt. Es hinterblieb ein klarer hellgelber Sirup (27 ccm), der in ein Gemisch von 70 g Eis mit 3.2 g konz. Schwefelsäure eingerührt wurde. Nach dem Schmelzen des Eises hatte sich das Anilid als Öl aus dem kongosauren wäßr. Anteil abgeschieden. Das Gemisch wurde 3 Stdn. ausgeäthert (G. & F. 696)¹⁴⁾. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und dem Abdestillieren hinterließ die Ätherlösung hellgelbe Krystalle mit anhaftendem Sirup. Jene wurden 3-mal mit insgesamt 15 ccm 30-proz. Alkohol gewaschen. Ausb. 8.0 g fast farbloses Anilid I (64.5% d. Th.) vom Rohschmp. 84° (korr.).

8.0 g Substanz wurden in 180 ccm 96-proz. Alkohol gelöst und mit 540 ccm warmem Wasser versetzt. Die 1. Kryst. lieferte 6.1 g farblose Nadeln vom Schmp. 84.5° (korr.), löslich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln, unlöslich in kaltem Wasser.

Bemerkung: Bei genauer Einhaltung dieser Vorschrift ($\frac{1}{20}$ Mol., äquimolare Mengen) verläuft die Kondensation zu etwa 73% d. Th., bei der Verarbeitung über das Kupfersalz sogar zu 82 bzw. 94% d. Th., wie sich aus den folgenden Versuchen ergibt. Dagegen zeigten vergleichende Versuche, daß ein mangelhafter Feuchtigkeitsausschluß und vor allem das ungenügende Heißhalten zur Beendigung der Reaktion die Ausbeute leicht auf 40—50% d. Th. herabdrücken. — Zur Kondensation wurde statt Äther in Kontrollversuchen Benzol, Toluol und Xylol verwendet, wobei die Ausbeuten maximal 75, 56 und 72% betragen.

Kupfersalz (Mol.-Gew. 559.8): 27 ccm noch warmer Kondensations-sirup wurden in eine 50° warme Kupferacetatlösung (4.9 g krystallwasserhaltiges Kupferacetat, 110 ccm Wasser und 1 ccm Eisessig, hierzu nach dem Filtrieren 80 ccm 96-proz. Alkohol) eingetragen. Die klare, grüne Lösung erstarrte nach wenigen Min. zu einer hellgrünen Krystallmasse. Nach 12 Stdn. wurde abgesaugt, 4-mal mit insgesamt 300 ccm 15-proz. Alkohol, anschließend mit 100 ccm schwach essigsauerm und zuletzt mit etwas reinem Wasser gewaschen. Ausb. (exsiccator-trocken) 11.4 g hellgrüne, verfilzte, seiden-glänzende Nadeln (82.0% d. Th.; bei Abzug von 1.0 g nicht umgesetzten Methyl-acetanilids, s. u., ist die Ausbeute 94.2% d. Th.). Das Kupfersalz schmilzt bei normaler Temperatursteigerung ab 100° ohne vorheriges Sintern bei 205—206° (korr.).

11.4 g Kupfersalz wurden in 100 ccm 96-proz. Alkohol gelöst und mit 100 ccm heißem Wasser versetzt. Die 1. Kryst. lieferte 10.0 g Krystalle vom Schmp. 207° (korr.)¹⁴⁾.

Es löst sich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln; es ist schwer löslich in Äther; sehr schwer löslich in kaltem und heißem Wasser; sehr schwer löslich in verd. Essigsäure. 2.8 g des Salzes, in 28 ccm 96-proz. Alkohol gelöst, werden durch Einleiten von Kohlen-säure nicht zerlegt. Beim Pulvern wird es elektrisch.

5.907 mg Sbst. (bei 100° im Hochvak. über P₂O₅ getr.): 11.975 mg CO₂, 2.700 mg H₂O, 0.843 mg Rckst. — 3.149 mg Sbst. (100° Hochvak. über P₂O₅): 0.125 ccm N (23°, 754 mm)¹⁵⁾. — 0.1022 g Sbst.: 0.0148 g CuO (Aufschluß im Rohr nach Carius)^{15a)}.

C₂₆H₂₈O₈N₂Cu (559.8). Ber. C 55.73, H 5.04, N 5.00, Cu 11.36.

Gef. „ 55.29, „ 5.11, „ 4.54, „ 11.57.

Der Vollständigkeit wegen sei noch die Aufarbeitung der ursprünglichen Mutterlauge des Kupfersalzes beschrieben. Die eingeengte, alsdann rein wäßr. Mutterlauge lieferte beim Ausäthern (G. & F. 696)¹⁴⁾ 1.0 g unverändertes Methyl-acetanilid. Bei weiterem Einengen schied sich 0.4 g hellblaue Nadelchen ab, die bei 400° noch nicht geschmolzen

¹⁴⁾ W. Küster u. P. Schlack, B. 57, 409 [1924], geben den Schmp. des Kupfer-salzes unzutreffend an mit 112—115° nach Sintern bei 110°. Bereits in meinem bisher unveröffentlichten Konzept aus dem Jahre 1921 (Hamburg) findet sich der Schmp. 204° (unkorr.).

¹⁵⁾ Analysen von Dr.-Ing. A. Schoeller, Berlin-Schmargendorf.

^{15a)} Analyse von Dr. H. Weil, München.

waren. Zuletzt wurden etwa 4 g Krystalle erhalten, die als Natriumacetat identifiziert wurden.

Anilid (I) (aus dem Kupfersalz): 2.8 g Kupfersalz ($\frac{1}{20}$ Mol.) wurden mit 12 ccm 30-proz. Schwefelsäure auf dem Wasserbade erwärmt. Die ölige Abscheidung erstarrte beim Erkalten zu schneeweißen Krystallen. Das Gemisch wurde ausgeäthert (G. & F. 696)¹¹⁾. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat hinterließ die Ätherlösung 2.25 g fast farbloses Anilid (I) (90% d. Th.) vom Schmp. 84.5° (korr.)¹⁶⁾.

2) 1-Methyl-chinolon-(2)-carbonsäure-(4)-äthylester (II).

27 ccm des auf S. 391 erhaltenen Kondensationsirups ($\frac{1}{20}$ Mol) wurden unter Rühren in 150 g stark gekühlte konz. Schwefelsäure eingetragen, wobei die Temperatur stets unter 0° blieb. Nach 12-stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur¹⁷⁾ wurde die hellgelbe Lösung in 400 g Eis eingerührt. Der abgeschiedene weiße Chinolonester II wurde wiederholt mit Wasser gewaschen und wog trocken 8.4 g (73% d. Th.). Rohschmp. 132°. Ein Großversuch (1 Mol) ergab eine Rohausbeute von 66% d. Th. Die entspr. Darstellung aus dem reinen Anilid I lieferte eine Ausbeute von 96.4%. Geht man vom Kupfersalz aus, so trägt man 2.8 g des Salzes ($\frac{1}{100}$ Mol) in 56 g konz. Schwefelsäure ein und hält genau dieselben Bedingungen ein. Ausb. 2.1 g (91% d. Th.). Rohschmp. 132—133°.

100 g Rohester wurden in 400 ccm 96-proz. Alkohol gelöst und mit Entfärbungskohle aufgekocht. Nach dem Filtrieren wurde im Durchfluß-Extraktor¹⁸⁾ (G. & F. 691)¹¹⁾ auf 220 ccm eingengt. Die klare, braune Lösung erstarrte beim Abkühlen zu einem Nadelbrei, der mit etwas Alkohol gewaschen wurde.

1. Kryst. 88.5 g schwach gelbliche, verfilzte Nadeln. Schmp. 134—135° (korr.).

2. Kryst. 3.4 g desgl. (aus 60 ccm). Schmp. 130 bis 132° (korr.).

3. Kryst. 3.0 g hellgraues Pulver (aus 10 ccm) vom Rohschmp. 195—198° (korr.). Es handelte sich um ein Gemisch, das mit Äther leicht, zu trennen war. In den Äther gingen 2.2 g Ester vom Schmp. 132—133° (korr.). Unlöslich in Äther blieben 0.8 g 1-Methyl-chinolon-(2)-carbonsäure-(4) vom Schmp. 240—246° (korr.), der nach 2-malig. Umkrystallisieren aus absol. Alkohol auf 247—248° (korr.) stieg.

4.946 mg Sbst.: 11.840 mg CO₂, 2.090 mg H₂O¹⁵⁾.

C₁₁H₉O₃N (203.1). Ber. C 65.00, H 4.47. Gef. C 65.29, H 4.73.

1-Methyl-chinolon-(2)-carbonsäure-(4): In geringer Abänderung der früheren Vorschrift wurden 2.3 g Ester II ($\frac{1}{100}$ Mol) $\frac{1}{2}$ Stde. mit 0.6 g NaOH in 15 ccm Wasser gekocht. Die mit heißem Wasser verdünnte Lösung wurde mit Salzsäure kongosauer gemacht und die ausgefällte Säure nach längerem Stehenlassen abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 2.0 g weißes Pulver (quantitativ) vom Schmp. 249° (korr.). — Die 1-Methyl-chinolon-(2)-carbonsäure-(4) kam aus 96-proz. Alkohol (40 ccm) in feinen farblosen, seidenglänzenden Nadeln vom Schmp. 250° (korr.), der sich bei erneutem Umlösen nicht änderte¹⁸⁾.

3) 2-Chlor-cinchoninsäure-äthylester (III).

93.6 g PCl₅ (1.5 Äquiv.) wurden in einem 1000-ccm-Dreihalskolben mit Kühler und Rührwerk (G. & F. 1456)¹¹⁾ siedend heiß in 125 g POCl₃ gelöst

¹⁶⁾ Der 1922 (Fußnote 1) von mir angegebene Schmp. wird somit praktisch bestätigt, der 1924 (Fußnote 14) von W. Küster u. P. Schlack mit 75° angegebene Schmp. ist unzutreffend.

¹⁷⁾ Bei sofortiger kalter Aufarbeitung unterbleibt der Ringschluß und es entsteht nur das Anilid (I) vom Schmp. 84.5° (korr.).

¹⁸⁾ E. Thielepape, Chem. Fabrik 4, 293 u. 302 [1931]: „Der Durchflußextraktor mit Zweiweghahn“.

¹⁹⁾ Hiermit wird der früher angegebene Schmelzpunkt (251—252°) berichtigt.

(Ölbad). Nach dem Abkühlen auf etwa 80° Bad-Temperatur wurden 69.3 g ($\frac{3}{10}$ Mol) reiner Chinolonester II vom Schmp. 134° im Laufe von 1 Stde. in 5 gleichen Portionen eingetragen. Es ist darauf zu achten, daß stets ein gleichmäßiger Brei vorliegt. Das Reaktionsgemisch soll beim Eintragen des Esters eine Temperatur von 75—80° nicht überschreiten. Die Masse bildete alsdann einen steifen, rötlich-gelben Krystallbrei. Bei weiterem Erhitzen trat Gasentwicklung ein, ab 100° Außentemperatur tiefe Rotfärbung und beginnende Verflüssigung des Gemisches. Nach 3—4-stdg. Erhitzen unter Rückfluß (Bad-Temperatur 150—160°, Innentemperatur 110—112°) war eine dunkelrote, klumpenfreie und klare (wichtig!) Lösung entstanden. Mitunter bildete sich ein kleiner krystalliner Bodensatz. Anschließend wurde das Phosphoroxchlorid weitgehend in den jetzt aufgesetzten Durchfluß-Extraktor (G. & F. 691)¹¹⁾ hinaufdestilliert und so zurückgewonnen. Der ölige Rückstand soll hierbei jedoch nicht zur Trockne gebracht werden.

Das abgekühlte Öl wurde unter ständigem starken Rühren binnen $\frac{1}{2}$ Stde. in 2 kg Eis eingetragen. Die ziegelrote, grobkörnige Abscheidung wurde durch weiteres Rühren zerkleinert und kurz nach dem Schmelzen des Eises (andernfalls erfolgt vorzeitige Ausscheidung von unverändertem Chinolonester!) abgesaugt und reichlich mit Wasser gewaschen. Es wurden nach dem Trocknen 53.0 g hellrotes, körniges Pulver vom Rohschmp. 58—59° erhalten. Aus der sauren Mutterlauge schieden sich nach 24 Stdn. 9.8 g rötlich verfärbter Chinolonester ab (Rohschmp. 130°); d. h. 14.1% Chinolonester waren nicht in Reaktion getreten.

Obige 53.0 g Rohprodukt wurden im Durchfluß-Extraktor mit Äther extrahiert, wobei ein rotbrauner Rückstand blieb. Der kirschrote Ätherauszug lieferte nach Kochen mit Kohle 50.2 g schwach rosa gefärbten Chlor-ester III (71.2% d. Th.) vom Schmp. 59—61°. Ausbeute nach Abzug von 9.8 g nicht umgesetztem Chinolonester: 82.8% d. Th.

50 g Chlorest. in 250 ccm 96-proz. Alkohol gelöst, lieferten: 1. Kryst. 35 g fast farblose Nadeln. Schmp. 63.0° (korr.)²⁰⁾. 2.—4. Kryst. 9 g rosa Nadeln. Schmp. 60—63°.

Beim weiteren Einengen erschienen gelbliche Nadeln vom unscharfen Schmp. 204°, der nach dem Umlösen aus Alkohol auf 209—210° (korr.) stieg. Die Mischprobe mit dem Äthylester der 2-Oxy-cinchoninsäure ergab keine Depression.

2-Chlor-cinchoninsäure: 4.71 g Chlorest. III ($\frac{2}{100}$ Mol) wurden $\frac{3}{4}$ Stdn. mit 0.9 g NaOH in 400 ccm Wasser unter Zusatz von etwas Carboraffin gekocht. Die heiß filtrierte gelbliche Lösung wurde mit Salzsäure kongosauer gemacht. Die 2-Chlor-cinchoninsäure erschien als weißer, käsiger Niederschlag, der nach längerem Stehenlassen abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Ausb. 4.0 g weißes Pulver (96.5% d. Th.), welches unscharf von 196—230° schmilzt. Die Säure kommt aus der 5-fachen Menge 96-proz. Alkohol in farblosen Krystallen, die bei 192° (korr.) sich gelb färben, bei 198—200° (korr.) blasig zusammensacken und schließlich unscharf zwischen 230° bis 250° schmelzen.

3.730 mg Sbst.: 7.940 mg CO₂, 1.070 mg H₂O. — 3.280 mg Sbst.: 0.209 ccm N (21°, 717 mm). — 19.305 mg Sbst.: 13.625 mg AgCl^{15a)}.

C₁₀H₆O₂NCl (207.6). Ber. C 57.85, H 2.91, N 6.75, Cl 17.09.

Gef. „ 58.07, „ 3.20, „ 6.97, „ 17.46.

4) 2-Oxy-cinchoninsäure.

2.35 g reiner Chlorest. III ($\frac{1}{100}$ Mol) wurden $1\frac{1}{2}$ Stdn. mit 20 ccm 30-proz. Natronlauge gekocht. Die klare, farblose Lösung wurde mit 200 ccm

²⁰⁾ Hiermit wird der früher angegebene Schmelzpunkt (64.5°) berichtigt.

Wasser verdünnt und heiß mit Salzsäure kongosauer gemacht. Die feinkristalline, verfilzte Ausscheidung wurde nach längerem Stehenlassen abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. lufttrocken 2.00 g farblose 2-Oxy-cinchoninsäure (1 Mol. Krystallwasser) (97% d. Th.) vom Rohschmp. 342—343° (korr.) nach Sintern bei 340°.

1.9882 g farblose Sbst. hinterließen (6 Stdn. bei 105—110° getr.) 1.8140 g citronengelben Rückstand.

$C_{10}H_7O_3N + H_2O$ (207.1). Ber. Tr.-Sbst. 91.31. Gef. Tr.-Sbst. 91.25.

Die getrocknete gelbe Säure (1.8140 g) kam aus 500 ccm Wasser in farblosen, verfilzten Nadeln (1. Kryst. 1.5942 g lufttrocken) vom scharfen Schmp. 343° (korr.)²¹⁾. Durch Trocknen dieser Krystalle bei 105—110° entstand neuerdings der citronengelbe Rückstand (1.4590 g), Schmp. 343° (korr.).

Die krystallwasserhaltige, farblose Säure ist wahrscheinlich nicht mehr die 2-Oxy-cinchoninsäure, sondern unter Öffnung des Chinolinringes entstandene *o*-Amino-phenyl-fumarsäure. Die Umwandlung der farblosen, wasserhaltigen Säure in die citronengelbe, wasserfreie 2-Oxy-cinchoninsäure erfolgt auch beim Umkrystallisieren aus der 100-fachen Menge absol. Alkohols. Feine Nadeln vom Schmp. 343° (korr.).

Äthylester $C_{12}H_{11}O_3N$ (Mol.-Gew. 217.1): Die Veresterung wurde nach dem Carbidverfahren⁹⁾ in der folgenden Weise durchgeführt. 1.04 g krystallwasserhaltige 2-Oxy-cinchoninsäure ($\frac{1}{200}$ Mol) wurden mit 50 ccm 99.8-proz. Alkohol und 3 ccm konz. Schwefelsäure 4 Stdn. kräftig am Durchfluß-Extraktor gekocht. Die Hülse des Extraktors enthielt 2 g käufliches Calciumcarbid in erbsengroßen Stücken, und zwar zweckmäßig nicht direkt in der Hülse, sondern in einer zweiten, kleineren Hülse eingebettet, damit das entstehende Calciumhydroxyd möglichst gut zurückgehalten wurde. Man erhielt eine gelbe, fast klare Lösung. Nach dem Neutralisieren mit festem Natriumbicarbonat wurde der Alkohol abgetrieben. Der Rückstand wurde mit 80 ccm Wasser verrührt und im 100-ccm-Extraktor (G. & F. 696)¹¹⁾ in 10 Stdn. erschöpfend ausgeäthert. Der Äthylester der 2-Oxy-cinchoninsäure schied sich bereits während der Extraktion im Siedekolben in feinen gelben Nadeln aus. Der überstehende Äther wurde abdestilliert. Ausb. 1.05 g (97.2% d. Th.) vom Rohschmp. 207—209° (korr.), die unter Zusatz von Kohle aus 96-proz. Alkohol umkrystallisiert wurden. 1. Kryst. (aus 12 ccm) 0.75 g gelbliche Nadeln. Schmp. 209—210° (korr.). 2. Kryst. 0.08 g desgl. Schmp. 209° (korr.).

5) 2-Jod-cinchoninsäure.

Die frühere Vorschrift wurde etwas abgeändert. In einem 250-ccm-Schliffkolben mit langem Hals, Kühler und Rührwerk (G. & F. 1456)¹¹⁾ wurden 9.4 g Chloresther III ($\frac{1}{25}$ Mol), 9.4 g Jodkalium, 4.8 g roter Phosphor und 80 ccm Jodwasserstoffsäure (d 1.70 oder d 1.5) $1\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem Wasserbade und 3 Stdn. auf dem Ölbade (Außentemperatur 150°) erhitzt. Durch anschließende Destillation konnten etwa 60 ccm Jodwasserstoffsäure zurückgewonnen werden. Der dickflüssige, rotbraune Rückstand wurde mit Sodalösung alkalisiert, wobei auf etwa 1200 ccm aufgefüllt wurde. Die heiße Lösung wurde filtriert und mit Salzsäure kongosauer gemacht. Die 2-Jod-cinchoninsäure erschien in weißen, käsigen Flocken. Ausb. 11.0 g (91.7% d. Th.). Das Rohprodukt bräunte sich bei 177° und schmolz bei 182°.

²¹⁾ Der Schmp. 343° (korr.) ist so scharf und eindeutig, daß die 2-Oxy-cinchoninsäure hiermit als Prüfsubstanz für Thermometer empfohlen wird.

11.0 g der Säure wurden in 110 ccm 96-proz. Alkohol gelöst:

1. Kryst. 8.6 g fast farblose, feine Nadeln. Substanz tief gebräunt bei 184° (korr.), Meniskus 187—188° (korr.). Dieser Schmp. ist schwer festzulegen. Bei etwas langsamerem Erhitzen sank er um etwa 4°²²⁾.

2. Kryst. 1.3 g fast farblose Nadeln vom gleichen Schmp.

3. Kryst. 0.4 g graublau Krystalle. Bei 170° Braunfärbung, bei 240° aufgehell, bei 325—330° (korr.) geschmolzen. Es handelte sich hier um verunreinigte Oxy-cinchoninsäure.

Nebenher sei erwähnt, daß die wäßrige salzsaure Mutterlauge von obigen 11.0 g zur Erfassung etwaiger Nebenprodukte 8 Stdn. ausgeäthert wurde (G. & F. 698)¹¹⁾. Es wurden jedoch nur 0.5 g vom Rohschmp. 237—240° erhalten, wobei es sich um verunreinigte Cinchoninsäure handelt (vergl. unter 6). Die Identifizierung erfolgte durch ihre Überführung in das veilchenblaue Kupfersalz.

Natriumsalz (Mol.-Gew. wasserfrei 320.9): 3.0 g 2-Jod-cinchoninsäure ($\frac{1}{100}$ Mol) wurden in 2 l Wasser (95°) gelöst. Das Filtrat wurde bei 70° mit 10 ccm *n*-Natronlauge versetzt und im Vak. auf 200 ccm eingengt. 1. Kryst. 0.1 g (lufttrocken) farblose Krystalle. 2. Kryst. (aus 23 ccm) 3.0 g (lufttrocken) seidenglänzende Nadeln. Bei etwa 240° (korr.) Sintern und Gelbfärbung, Meniskusbildung wechselnd zwischen 290 und 315° (korr.). 3. Kryst. (aus 2 ccm) 0.1 g desgl.

Zur Bestimmung der Löslichkeit wurden 2.9 g des krystallwasserhaltigen Natriumsalzes aus 50 ccm heißem Wasser umkrystallisiert. Die 1. Kryst. wurde bei 18° abgesaugt und wog lufttrocken 1.6 g. Schmp. unverändert. — In Lösung verblieben also 1.3 g Natriumsalz, dessen Wasserlöslichkeit (im Gegensatz zum Kaliumsalz) auffallend gering ist und demnach nur 2.6% bei 18° beträgt.

0.4770 g Subst. verloren (5 Stdn. bei 105—110° getr.): 0.1438 g H₂O. — 4.678 mg Subst.: 4.330 mg CO₂, 1.770 mg H₂O.¹⁵⁾

C₁₀H₈O₈NJNa + 8H₂O (465.1). Ber. H₂O 30.99, C 25.80, H 4.55.

Gef. „ 30.15, „ 25.24, „ 4.23.

0.3088 g Subst. (wasserfrei): 0.0677 g Na₂SO₄.

C₁₀H₈O₈NJNa (320.9). Ber. Na 7.17. Gef. Na 7.10.

2-Oxy-cinchoninsäure: 1 g 2-Jod-cinchoninsäure ($\frac{1}{300}$ Mol) wurde 6 Stdn. mit 160 ccm 11-proz. Kalilauge unter Rückfluß gekocht. Die heiße klare Lösung wurde mit Salzsäure kongosauer gemacht. Die 2-Oxy-cinchoninsäure (1 Mol. Krystallwasser) erschien in verfilzten, farblosen Krystallen, die, mit Wasser gewaschen, bei 337° (korr.), nach dem Umlösen aus Wasser bei 343° (korr.) schmolzen. Ausb. lufttrocken 0.65 g (94% d. Th.).

6) Cinchoninsäure (IV) durch Reduktion von Chloester III mittels Zinn II-chlorids und konz. Salzsäure²³⁾.

In einem 250-ccm-Schliffkolben wurden 23.6 g Chloester III ($\frac{1}{10}$ Mol), 23.6 g Zinn II-chlorid (2 Mol. Krystallwasser) und 80 ccm konz. Salzsäure (*d* 1.19) auf dem Wasserbade 2 Stdn. rückfließend erhitzt. Die klare, rötlichgelbe Lösung, in der mitunter Krystallabscheidung eingetreten war, wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt. Tiefere Abkühlung ist unzweckmäßig, da sich alsdann gleichzeitig die als Nebenprodukt entstehende 2-Oxy-cinchoninsäure ausscheidet. Das Zinnsalz wurde auf einer Glasfritte abgesaugt und mit konz. Salzsäure gewaschen. Ausb. (nach Trocknen im

²²⁾ Der früher angegebene Schmp. 195—196° wurde mit ungenügend gepulverter Substanz ermittelt und ist deshalb aus der Literatur zu streichen.

²³⁾ vergl. H. Lindemann u. H. Heinemann, A. 447, 96 [1926].

Exsiccator über Ätznatron) 24.6 g schwach gelb gefärbtes Zinn-Doppelsalz (72.4% d. Th.). Rohschmp. 264—266° (korr.) unter Schäumen.

Das Zinnsalz aus einem Parallelversuch ließ sich beim Umkrystallisieren aus der 8-fachen Menge 20-proz. Salzsäure mit etwas Entfärbungskohle farblos erhalten. Schmp. 266—267° (korr.) unter Schäumen.

5.182 mg Sbst.: 6.740 mg CO₂, 1.130 mg H₂O¹⁵). — 3.470 mg Sbst.: 0.116 ccm N (22°, 763 mm)¹⁵). — 0.3268 g Sbst.: 0.0722 g SnO₂ (das Zinn wurde zuvor als Sulfid aus schwach salzsaurer Lösung gefällt).

(C₁₀H₇O₂N, HCl)₂, SnCl₄ (679.6). Ber. C 35.31, H 2.37, N 4.12, Sn 17.47.

Gef. „ 35.47, „ 2.44, „ 3.91, „ 17.40.

Die konz. salzsaure Mutterlauge von obigen 24.6 g schied nach einigen Stdn. 2.5 g citronengelbe 2-Oxy-cinchoninsäure aus, welche mit Salzsäure und zuletzt mit Wasser gewaschen wurde. Rohschmp. 337—340° (korr.).

Obige 24.6 g Zinnsalz wurden mit 200 ccm Wasser verrührt, mit konz. Natronlauge bis zur klaren Lösung versetzt und kurze Zeit aufgekocht. Die abgekühlte noch klare, gelbe Lösung wurde mit Salzsäure kongosauer gemacht, wobei sich das Zinnhydroxyd als farbloses Gel ausschied. Das Gemisch wurde ohne Filtration im 500-ccm-Extraktor (G. & F. 698)¹¹) ausgeäthert. Im Siedekolben schied sich die Cinchoninsäure (IV) bereits während der Extraktion in weißen Krusten aus. Ausb. 12.5 g fast farbloses, lockeres Pulver (72.3% d. Th.) vom Rohschmp. 254—255° (korr.).

Zum Umkrystallisieren wurden obige 12.5 g in 280 ccm 92-proz. Alkohol gelöst:

1. Kryst. 9.3 g feinkrystallines, schwach gelbes Pulver, Schmp. 256° (korr.).

2. Kryst. 1.4 g (aus 37 ccm) desgl. Schmp. 254—256° (korr.).

3. Kryst. 0.5 g (aus 5 ccm) gelbbraunes Pulver. Schmp. unscharf 240° (korr.).

Die synthetische Cinchoninsäure zeigte sich in allen Eigenschaften identisch mit der käuflichen, die aus Cinchonin gewonnen wird. Insbesondere ergab der Mischschmelzpunkt keine Depression.

3.515 mg Sbst.: 8.930 mg CO₂, 1.315 mg H₂O. — 3.510 mg Sbst.: 0.263 ccm N (22°, 717 mm)^{15a}).

C₁₀H₇O₂N (173.1). Ber. C 69.35, H 4.08, N 8.09.

Gef. „ 69.30, „ 4.19, „ 8.17.

Kupfersalz, C₂₀H₁₂O₄N₂Cu (Mol.-Gew. 407.7): Rohe Cinchoninsäure (2.70 g, d. s. 78.1% d. Th.) aus einem parallel durchgeführten Ansatz (1/50 Mol) wurde zwecks besonderer Reinigung und zur Ausbeutekontrolle in 100 ccm heißem Wasser gelöst und mit einer klaren, etwa 50° warmen Kupferacetat-Lösung (3 g kryst. Kupferacetat in 50 ccm schwach essigsauerm Wasser) versetzt und kurz aufgekocht. Das dunkelveilchenblaue Kupfer-cinchoninat wurde nach dem Erkalten abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Ausb. 2.90 g (71.1% d. Th.). Schmp. 299° (korr.) unt. Zers., falls nicht zu langsam erhitzt wird.

Das charakteristische Kupfer-cinchoninat wurde schon früher in der Literatur beschrieben. Es krystallisiert wasserfrei und ist unlöslich in kaltem und heißem Wasser sowie unlöslich in Essigsäure.

Die essigsäure Mutterlauge von obigen 2.90 g Kupfersalz wurde zur Aufarbeitung mit Salzsäure angesäuert und lieferte nach dem Einengen auf dem Wasserbade einen grünen Krystallbrei. Nach Zusatz von 100 ccm Wasser entstand eine Suspension, die 10 Stdn. ausgeäthert wurde (G. & F. 696)¹¹). Ausb. 0.50 g vom Rohschmp. unscharf 315° (korr.). Beim Umkrystallisieren aus 70 ccm Wasser erschienen zunächst 0.3 g 2-Oxy-cinchoninsäure vom Schmp. 343° (korr.) und zuletzt 0.15 g schmutzig-graue Krusten vom Roh-

schmp. 235°. Letztere erwiesen sich als verunreinigte Cinchoninsäure und ließen sich glatt in 0.12 g veilchenblaues Kupfersalz überführen (d. s. weitere 2.9% d. Th.).

Cinchoninsäure (IV) (aus dem Kupfersalz): 8.16 g ($\frac{1}{50}$ Mol, mithin äquivalent $\frac{1}{25}$ Mol Cinchoninsäure) Kupfer-cinchoninat wurden mit 100 ccm Wasser verrührt und mit 60 ccm 10-proz. Schwefelsäure versetzt. Ohne Erhitzen entstand eine klare, grüne Lösung, die nach dem Verdünnen auf 220 ccm im 250-ccm-Extraktor (G. & F. 698)²¹⁾ 10 Stdn. ausgeäthert wurde. Ausbeute an Cinchoninsäure (IV) 6.7 g (97.2% d. Th.). Rohschmp. 255° bis 256° (korr.).

6.6 g hiervon wurden in 150 ccm siedendem 96-proz. Alkohol gelöst:

1. Kryst. 5.0 g feine, hellrosa Krystalle. Schmp. 256° (korr.).

2. Kryst. 0.9 g fleischfarbenedes, krystallines Pulver (aus 5 ccm Mutterlauge). Schmp. 253—256° (korr.).

Goldsalz: 0.173 g wasserfreie Cinchoninsäure ($\frac{1}{1000}$ Mol) wurden in 6 ccm Wasser unter Zusatz von 0.5 ccm 20-proz. Salzsäure gelöst, filtriert und heiß mit 3.5 ccm 10-proz. Goldchlorid-Lösung versetzt. Das Chloraurat fiel sofort aus und wurde am folgenden Tage abfiltriert und mit etwas Wasser gewaschen. Ausb. 0.3 g feine, goldgelbe Krystalle. Schmp. scharf bei 252° (korr.)²⁴⁾.

0.2042 g Sbst.: 0.0583 g Au. — 5.759 mg Sbst.: 7.430 mg CO₂, 1.180 mg H₂O, 1.646 mg Au¹⁶⁾.

(C₁₀H₇O₂N)₂, HCl, AuCl₃ (686.2). Ber. C 34.98, H 2.20, Au 28.74.

Gef. „ 35.19, „ 2.30, „ 28.55 (Mikrobest.
28.58).

Pikrat: 0.86 g reinste, wasserfreie Cinchoninsäure ($\frac{1}{200}$ Mol) wurden in 35 ccm 92-proz. Alkohol gelöst und heiß mit 30 ccm einer alkoholischen n_{10} -Pikrinsäure-Lösung (ber. 25 ccm, Ansatz 2:1) versetzt. Die Krystalle wurden am folgenden Tage abgesaugt und mit 5 ccm 92-proz. Alkohol gewaschen. Ausb. 1.40 g (97.2% d. Th.) kanariengelbes Pikrat. Schmp. scharf 226—227° (korr.) ohne vorheriges Sintern.

Obige 1.40 g wurden aus 60 ccm 92-proz. Alkohol umkrystallisiert. Als 1. Kryst. erschienen 1.20 g kanariengelbe Krystalle. Schmp. 228—229° (korr.), jedoch abweichend vom Rohprodukt nach vorherigem Sintern bei 212° (korr.). — Der Schmp. und die Sinterungserscheinungen blieben nach weiterem Umkrystallisieren unverändert.

2.760 mg Sbst.: 0.291 ccm N (25°, 768 mm). — 4.923 mg Sbst.: 9.495 mg CO₂, 1.410 mg H₂O¹⁶⁾.

(C₁₀H₇O₂N)₂, C₆H₃O₇N₃ (575.17). Ber. N 12.18, C 54.24, H 2.98.

Gef. „ 12.21, „ 52.60, „ 3.20.

Bemerkung: Die Analyse ergab einen Mindergehalt von 1.64% Kohlenstoff, eine Kontrollanalyse ergab praktisch den gleichen Mindergehalt (1.77%). Gerade weil die Substanz sorgfältig gereinigt wurde, sei auf diese Unstimmigkeit besonders hingewiesen. — Ein nachträglicher Kontrollversuch ($\frac{1}{400}$ Mol) lieferte 0.65 g Pikrat, jedoch abweichend vom Rohschmp. 217—218° (korr.) nach Sintern bei 215°. Dieser Schmp. blieb bei 2-malig. Umkrystallisieren aus jeweils 30 ccm absol. Alkohol unverändert²⁵⁾.

Zinnsalz: Die handwarmen, salzsauren Lösungen von Cinchoninsäure (1.0 g + 7 ccm konz. Salzsäure) und SnCl₄ + 3H₂O (2.2 g + 7 ccm konz. Salzsäure) schieden beim Zusammengießen sofort fast farblose Krystalle aus, die mit etwas konz. Salzsäure gewaschen wurden. Ausb. (nach Trocknen über Ätznatron) 1.75 g fast farbloses Zinn-Doppelsalz (89.3% d. Th.) vom Schmp. 267° (korr.) unter Schäumen nach Sintern

²⁴⁾ Zd. H. Škraup, Monatsh. Chem. 21, 531 [1900], fand Schmp. 237°; H. Meyer, Monatsh. Chem. 23, 906 [1902], fand 242°.

²⁵⁾ J. Kenner u. B. K. Nandi, B. 69, 639 [1936], geben den Schmp. 198—202° für das Pikrat der Cinchoninsäure an, wobei jedoch Analysenbelege fehlen.

bei 250° (korr.). Nach dem Umkrystallisieren aus der 8-fachen Gewichtsmenge 20-proz. Salzsäure ergab sich der Schmp. 266—267° (korr.) unter Schäumen nach Sintern bei 262° (korr.).

Bemerkung: Das Zinn-Doppelsalz, das hier direkt aus Cinchoninsäure und ZinnIV-chlorid bereitet wurde, ist also identisch mit dem oben aus Chloresther III und ZinnII-chlorid gewonnenen. — Der Vollständigkeit wegen sei erwähnt, daß das gleiche Zinn-Doppelsalz auch aus Cinchoninsäure und ZinnII-chlorid entsteht. Allerdings muß in diesem Falle die Reaktion auf dem Wasserbade durchgeführt werden.

Hydrazid $C_{10}H_9ON_3$ (Mol.-Gew. 187.1): Je 2.0 g Cinchoninsäure-äthylester ($\frac{1}{100}$ Mol) und 90-proz. Hydrazinhydrat wurden 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt (Ölbad 110°). Das homogene Öl erstarrte beim Erkalten zu einem Krystallbrei, der abgesaugt und mit 4 ccm Wasser gewaschen wurde. Ausb. 1.8 g (96% d. Th.) körniges, farbloses Hydrazid. Rohschmp. (nach Trocknen bei 100°) 153—154° (korr.).

Zum Umkrystallisieren wurden obige 1.8 g in 120 ccm Benzol gelöst:

1. Kryst. 1.3 g lange, farblose Nadeln. Schmp. 154° (korr.)²⁶.
2. Kryst. (aus 10 ccm) 0.2 g desgl.

Äthylester $C_{12}H_{11}O_2N$ (Mol.-Gew. 201.1): 8.65 g wasserfreie Cinchoninsäure ($\frac{1}{20}$ Mol) wurden mit 5.8 ccm absol. Äthanol (doppelte berechnete Menge), 100 ccm Chloroform und 10 ccm konz. Schwefelsäure unter kräftigem Rühren rückfließend am Durchfluß-Extraktor (G. & F. 691)¹¹) gekocht. Die Extraktorhülse (doppelte Hülse) enthielt 8 g käufliches Calciumcarbid in erbsengroßen Stücken⁹). Das anfangs nicht homogene Gemisch hatte sich nach 5 Stdn. in eine hellbraune, klare und einheitliche Lösung verwandelt. Nach insgesamt 8 Stdn. wurde die abgekühlte Lösung in 200 g Eis eingerührt. Die Chloroformschicht wurde abgetrennt und für sich mit verd. Sodalösung entsäuert. Ebenso wurde die wäßrige Lösung entsäuert und mit Chloroform ausgezogen. Nach dem Trocknen (Natriumsulfat) wurde das Chloroform aus den vereinigten Lösungen abgetrieben.

Das hinterbliebene Öl färbte sich nach einiger Zeit rosa und schied etwa 0.1 g Krystalle aus. Zur Trennung wurde mit Äther versetzt, wobei die Krystalle ungelöst blieben. Sie erwiesen sich als Äthylester der 2-Oxy-cinchoninsäure. Rohschmp. 205—207° (korr.). — Nach dem Abtreiben des Äthers erschien der Rohester als rosa verfärbtes Öl Ausb. 9.4 g (93.6% d. Th.). Der Rohester (9.4 g) wurde im Vak. destilliert. Die Mittelfraktion von 6.7 g ging unter 15 mm einheitlich bei 180° (korr., Faden g. i. D.) über. Bei erneutem Destillieren der Mittelfraktion für sich ergab sich der Sdp.₁₀ 173° (korr., Faden g. i. D.).

Aus der alkalischen Mutterlauge wurden nach dem Ansäuern und Ausäthern 0.15 g Cinchoninsäure zurückgewonnen.

8.65 g synthetische Cinchoninsäure ($\frac{1}{20}$ Mol) wurden zur Kontrolle nach bekannter Vorschrift²⁷) in 150 ccm absol. Alkohol unter Einleitung von Chlorwasserstoff verestert. Ausb. 90—95% d. Th. Rohester. Nach 2-malig. Destillieren ergab sich der oben angegebene Sdp.₁₀ 173° (korr., Faden g. i. D.). — Die mehrfache Wiederholung der Veresterung nach der HCl-Methode ($\frac{1}{10}$ Mol) lieferte 17.0 g Rohester vom etwas abweichenden Sdp.₁₃ 182—183° (korr.), der sich beim nochmaligen Destillieren nicht änderte.

7) Cinchoninsäure (IV) und 2-Oxo-1.2.3.4-tetrahydro-cinchoninsäure (VI) durch Reduktion von Chloresther III mit Jodwasserstoffsäure.

In einem 250-ccm-Schliffkolben mit langem Hals, Kühler und Rührwerk (G. & F. 1456)¹¹) wurden 4.8 g Chloresther III ($\frac{1}{50}$ Mol), 4.0 g Jodkalium, 2.0 g roter Phosphor und 36 ccm Jodwasserstoffsäure (d 1.70)²⁸) 25 Stdn. erhitzt (Ölbad 165—175°); darauf wurden durch Destillation etwa 26 ccm

²⁶) vergl. Thielepape: 154.5° (a. a. O.) u. W. Bryd: 154—155° (C. 1932 I, 3066).

²⁷) F. Wenzel, Monatsh. Chem. 15, 455 [1894], fand Sdp.₁₅ 173°; vergl. van der Kolf u. van Leent, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 8, 218 [1889].

²⁸) H. Byvanck, B. 31, 2143 [1898].

Jodwasserstoffsäure zurückgewonnen. Der rotbraune Rückstand wurde mit 200 ccm Wasser versetzt, mit etwa 20 g Krystallsoda schwach alkalisiert und auf 80° erhitzt. Das heiße, gelbliche Filtrat (Rückstand 2 g Phosphor) wurde mit Salzsäure kongosauer gemacht. Die geringe Abscheidung von Oxy-cinchoninsäure (bis zu 0.1 g) wurde abfiltriert und die klare Lösung anschließend 10 Stdn. im Extraktor (G. & F. 4121)¹¹⁾ ausgeäthert, wobei sich im Siedekolben schmutzig gelbe Krusten ausschieden. Ausb. 3.1 g. Rohschmp. unscharf 230°.

Kupfer-cinchoninat: Obige 3.1 g Rohprodukt wurden in 150 ccm heißem Wasser gelöst, filtriert und mit einer klaren, etwa 50° warmen Lösung von 3.0 g kryst. Kupferacetat in 100 ccm schwach essigsäurem Wasser versetzt und kurz aufgekocht. Es erschien sofort das veilchenblaue Kupfersalz. Ausb. 2.0 g (49.0% d. Th.).

2-Oxo-1.2.3.4-tetrahydro-cinchoninsäure (VI), $C_{10}H_9O_3N$ (Mol.-Gew. 191.1): Die Mutterlauge von obigen 2.0 g Kupfersalz (250 ccm) wurde mit Schwefelsäure kongosauer gemacht. Nach kurzer Zeit erschienen farblose Nadeln, die später abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurden. Ausb. (lufttrocken) 0.76 g krystallwasserhaltige Tetrahydro-säure (18.2% d. Th.). Schmp. 219—220° (korr.).

0.7542 g Sbst. hinterließen (6 Stdn. bei 105—110° getr.) 0.6880 g farblosen Rückstand.

$C_{10}H_9O_3N + H_2O$ (209.1). Ber. Tr.-Sbst. 91.38. Gef. Tr.-Sbst. 91.22.

Durch Ausäthern der Mutterlauge von obigen 0.76 g wurden 0.3 g gelbliche Krusten gewonnen, die sich als ein Gemisch der beiden obigen Produkte erwiesen. Rohschmp. unscharf 210—225° (korr.).

Die krystallwasserhaltige Säure ist vermutlich unter Öffnung des Chinolin-Ringes in *o*-Amino-phenyl-bernsteinsäure übergegangen (vergl. Aeschlimann, a. a. O., S. 2907).

Methylester $C_{11}H_{11}O_3N$ (Mol.-Gew. 205.1): 0.69 g wasserfreie Tetrahydro-säure in 50 ccm absol. Methanol wurden mit 2.5 ccm konz. Schwefelsäure 5 Stdn. rückfließend gekocht. Nach dem Abstumpfen mit Bicarbonat und dem Verjagen des Methanols wurde der Rückstand mit 80 ccm Wasser verrührt und 8 Stdn. im Extraktor (G. & F. 696)¹¹⁾ ausgeäthert. Ausb. 0.4 g gelb gefärbter Methylester (54% d. Th.). Schmp. 164° (korr.). Nach dem Umlösen aus Äthanol farblose Nadeln vom gleichen Schmelzpunkt.

Äthylester $C_{12}H_{13}O_3N$ (Mol.-Gew. 219.1): 0.50 g wasserfreie Säure, 30 ccm absol. Alkohol und 2.5 ccm konz. Schwefelsäure wurden 4 Stdn. am Durchfluß-Extraktor (G. & F. 691)¹¹⁾, 2 g Calciumcarbid enthaltend, gekocht⁹⁾. Aufarbeitung wie beim Methylester. Ausb. 0.45 g (79% d. Th.) gelb verfärbter Äthylester. Beim Umlösen aus der 12-fachen Menge Alkohol erschienen farblose Nadeln vom konstanten Schmp. 157—158° (korr.)²⁹⁾.

5.094 mg Sbst.: 12.285 mg CO_2 , 2.690 mg H_2O ¹⁵⁾.

$C_{12}H_{13}O_3N$ (219.1). Ber. C 65.72, H 5.98. Gef. C 65.77, H 5.91.

8) Cinchoninsäure (IV) aus 2-Jod-cinchoninsäure durch katalytische Reduktion.

3.0 g reinste Jod-cinchoninsäure ($\frac{1}{100}$ Mol), in 24 ccm (theor. 20 ccm) *n*-Kalilauge und 30 ccm Wasser kalt gelöst, wurden in Gegenwart von 0.15 g frisch bereitetem Platinmohr³⁰⁾ mit Wasserstoff (ohne Zwischenaktivierung mit Luft) bei Zimmertemperatur 60 Min. geschüttelt³¹⁾. Dann wurde

²⁹⁾ J. A. Aeschlimann, Journ. chem. Soc. London 1926 II, 2902, fand den Schmp. 146°, der hiermit berichtigt wird.

³⁰⁾ Nach Fokin-Willstätter, vergl. Houben-Handb., 3. Aufl., Bd. II, S. 496 [1925].

³¹⁾ Infolge der Schwerlöslichkeit des Natriumsalzes (s. S. 395) dauert die Hydrierung bei Verwendung von Natronlauge 8 Stdn.

filtriert und mit 20-proz. Salzsäure kongosauer gemacht. Die Cinchoninsäure fiel in fleischfarbenen, schillernden Blättchen. Ausbeute nach dem Trocknen bei 105—110°: 1.32 g. Schmp. 256° (korr.). Die Mutterlauge lieferte durch Ausäthern weitere 0.35 g schwachgefärbte, wasserfreie Säure. Schmp. 253—254° (korr.). Gesamtausbeute 96.5% d. Th.

9) Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf das Kondensationsprodukt aus Oxalester und Acetanilid.

Analog 1) wurden 20.1 g Acetanilid ($\frac{3}{20}$ Mol) mit Oxalester kondensiert und der Sirup in konz. Schwefelsäure eingetragen. Die entstandene gelbe Lösung wurde in Eis eingerührt, wobei sich gelbe Flocken ausschieden, die nach 12 Stdn. abfiltriert wurden. Rohausbeute 11.0 g vom Rohschmp. unscharf bei 150° unter Schäumen.

Obige 11.0 g wurden aus 150 ccm 96-proz. Alkohol umkrystallisiert (ungelöst blieben 1.2 g gelbes Pulver. Schmp. 265—268°):

1. Kryst. 1.3 g hellbraune Krystalle. Schmp. 208—209 (korr.). Es handelte sich um den erwarteten Äthylester der 2-Oxy-cinchoninsäure.

2. Kryst. (aus 40 ccm) 0.4 g braunes Pulver. Schmp. 197—199° (korr.).

Aus den schwefelsauren Mutterlauge wurden 3.1 g Acetanilid (Schmp. 114—115°) zurückgewonnen. Außerdem wurden 0.8 g eines hellgelben Pulvers (Schmp. 232—233°) isoliert, das nicht näher untersucht wurde.

66. Roland Scholl: *Berichtigungen zu Angaben von Karl Lauer und Erich Clar über Benzanthron.*

[Aus d. Institut für organ. Chemie d. Techn. Hochschule Dresden.]

(Eingegangen am 11. Januar 1938.)

Karl Lauer¹⁾ gibt in einer mit Kei-ichi Atarashi veröffentlichten Arbeit über Benzanthron an, daß E. C. C. Baly und ich auf Grund optischer Untersuchungen für Benzanthron die Formel I aufgestellt hätten, nach der ein System mit 3 aromatischen Ringen vorliege, von denen einer ein Benzolring, die beiden anderen ein Naphthalinring sein sollen, und glaubt demgegenüber dem Benzanthron wegen seiner großen Reaktionsfähigkeit die Formel II zuteilen zu sollen. Zu diesen Angaben ist folgendes zu bemerken. Erstens ist die von Lauer und Atarashi herangezogene Arbeit nicht von E. C. C. Baly und mir, sondern von Oscar Bally und mir²⁾ ausgeführt und veröffentlicht worden. Zweitens haben weder Bally und ich, noch hat E. C. C. Baly optische Untersuchungen mit Benzanthron ausgeführt. Drittens haben wir für Benzanthron niemals die Formel I aufgestellt, vielmehr, falls die Valenzverteilung überhaupt angedeutet wurde, die Formel III benützt, also nur im angegliederten Benzringe zwei doppelte Bindungen eingezeichnet,

¹⁾ B. **68**, 1373 [1935].

²⁾ O. Bally u. R. Scholl, B. **44**, 1656 [1911]; vergl. R. Scholl, B. **69**, 154 [1936]. Oscar Bally hat übrigens nicht, wie Elisa Ghigi (B. **70**, 2469 [1937]) in einer beachtenswerten Arbeit über das „Benzanthron von Liebermann“ annimmt, unter meiner Leitung gearbeitet, wenn auch die zur Entdeckung des Benzanthrons führenden Versuche von mir angeregt worden sind. Er war damals Chemiker in der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik in Ludwigshafen a. Rh., ich a. o. Professor an der Techn. Hochschule zu Karlsruhe.