

Die sich daraus ergebende Änderung der Konzentration der Lösungen muß aus der Menge der zugegebenen und entnommenen Flüssigkeit jeweils berechnet werden. Versuchstemperatur 37°.

Die für die P-Bestimmung entnommene Probe wurde im Zentrifugenglas mit 5 ccm Magnesiamixtur und mit konz. Ammoniak im Überschuß versetzt. Nach etwa 2 Stdn. wurde der Niederschlag abzentrifugiert, die überstehende Flüssigkeit abgegossen und der Rückstand 3-mal mit verd. Ammoniak (1 Tl. konz. Ammoniak und 3 Tle. Wasser), sodann 1-mal mit 75-proz. NH₃-haltigem Alkohol (1 l 75-proz. Alkohol + 10 ccm konz. Ammoniak) ausgewaschen. Der Niederschlag wurde dann im Vakuumexsiccator getrocknet, darauf mit 10 ccm 10-proz. Trichloressigsäurelösung aufgenommen und vom ungelöst gebliebenen Eiweiß abfiltriert. Das Filtrat wurde zur P-Bestimmung nach Theorell⁷⁾ verwendet.

Ansätze:

- 1) 1.302 g Hefenucleinsäure, 40 ccm Fermentlösung.
- 2) 1.303 g Hefenucleinsäure (Kontrollversuch ohne Ferment).
- 3) 1.251 g Thyminucleinsäure, 40 ccm Fermentlösung.
- 4) 1.251 g Thyminucleinsäure (Kontrollversuch ohne Ferment).
- 5) 40 ccm Fermentlösung (Kontrollversuch ohne Substrat).

236. Ernst Thielepape und Alfred Fulde: Neue Synthese der Chininsäure (Chinolin-Reihe, IV. Mitteil. *).

(Aus Maltsch, Schlesien, eingegangen am 8. Juni 1939.)

Der eine von uns hat kürzlich über eine neue Synthese der Cinchoninsäure¹⁾ berichtet und den Aufbau analoger und homologer Chinolin-4-carbonsäuren angekündigt. Die heutige Mitteilung befaßt sich mit der entsprechenden Synthese der Chininsäure (V).

Die Chininsäure (6-Methoxy-chinolin-carbonsäure-(4)) wurde 1881 von Zd. H. Skraup²⁾ als wesentliches Produkt der Oxydation von Chinin (auch Chinidin) entdeckt. Die aus dem Abbau der Chininsäure zuerst erschlossene Struktur wurde 1912 von A. Pictet und R. R. Misner³⁾ durch Synthese aus *p*-Anisidin, Brenztraubenester und Formaldehyd (als sog. Methylal CH₂(OCH₃)₂ angewendet) bestätigt. Eine weitere Synthese führten gleichzeitig A. Kaufmann und H. Peyer⁴⁾ durch, welche vom *p*-Methoxy-chinolin ausgingen. Das Reaktionsschema wurde früher mit Formeln er-

⁷⁾ Biochem. Ztschr. **230**, 1 [1931]; **232**, 485 [1931].

*) Als III. Mitteil. gilt die Arbeit zur Reindarstellung von Lepidin (4-Methylchinolin) aus 2-Hydrazino-lepidin: E. Thielepape, B. **55**, 136 [1922].

¹⁾ E. Thielepape, B. **71**, 387 [1938]; vergl. Dtsch. Reichs-Pat. 416769 u. 670582, ferner Anmeldung T 48651 IVc/12p.

²⁾ Monatsh. Chem. **2**, 592 [1881]; vergl. Meyer-Jacobson, „Lehrbuch der organ. Chemie“, Bd. II, Teil 3, 1. u. 2. Aufl., S. 993 [1920].

³⁾ B. **45**, 1800 [1912]. Ausb. nur 3.3 % d. Th. Chininsäure-äthylester. Auch beim Ersatz des Methylals durch Orthoameisensäure-äthylester entstand Chininsäure „nur in praktisch belanglosem Maße“: J. Halberkann, B. **54**, 3091 [1921].

⁴⁾ B. **45**, 1805 [1912]; A. Kaufmann, B. **51**, 116, 122 [1918]; vergl. J. Halberkann (a. a. O.) 3079 u. 3090.

läutert⁴⁾. Bei der Nachprüfung dieser Synthese erreichten A. D. Ainley und H. King⁵⁾ folgende Ausbeuten:

1) Addition von Dimethylsulfat und Umwandlung in 1-Methyl-6-methoxy-4-cyan-1,4-dihydro-chinolin vom Schmp. 82°. Ausb. 84 % d. Theorie.

2) Oxydation mit Jodlösung (2 Atome) zu 6-Methoxy-4-cyan-chinolin-jodmethylat vom Schmp. etwa 198°. Ausb. 41 % d. Theorie.

3) Abspaltung von Jodmethyl zu 6-Methoxy-4-cyan-chinolin vom Schmp. 157°. Ausb. 90 % d. Theorie.

4) Verseifung zur Chininsäure (Rohschmp. 272—275°). Ausb. 94 % d. Theorie.

Neuerdings wurde die Chininsäure in Anlehnung an die Knorr'sche Chinolin-Synthese von Rabe und Mitarbb.⁶⁾ aufgebaut. Ainley und King⁵⁾ haben dieses 6-stufige Verfahren insbesondere hinsichtlich der Ausbeuten nochmals durchgearbeitet und finden:

1) Acetessig-*p*-methoxy-anilid vom Schmp. 118—119°. Ausb. 81 % d. Theorie.

2) 2-Oxy-6-methoxy-4-methyl-chinolin vom Schmp. 268—270°. Ausb. 80 % d. Theorie.

3) 2-Chlor-6-methoxy-4-methyl-chinolin vom Schmp. 142—144°. Ausb. 98.5 % d. Theorie.

4) 6-Methoxy-4-methyl-chinolin vom Schmp. 52° (Rabe). Ausb. 97.5 % d. Theorie.

5) 6-Methoxy-4-styryl-chinolin vom Schmp. 75° (Rabe). Ausb. 80.8 % d. Theorie.

6) Chininsäure (V) vom Schmp. 280°. Ausb. 85 % d. Theorie.

Nachfolgend geben wir unsere neue Synthese der Chininsäure (V) bekannt. Sie verläuft wie die früher mitgeteilte Synthese der Cinchoninsäure in ihrer einfachsten und präparativ empfehlenswerten Form in drei Schritten:

1) Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf den Kondensationssirup aus Oxalester und *N*-Methyl-*p*-methoxy-acetanilid. Es entsteht 1-Methyl-6-methoxy-chinolon-(2)-carbonsäure-(4)-äthylester (II) vom Schmp. 105° (korr.). Ausb. 60.1 % d. Theorie.

2) Chlorierung des Esters II zu 2-Chlor-6-methoxy-chinolin-carbonsäure-(4)-äthylester (2-Chlor-chininsäure-äthylester) (III) vom Schmp. 100° (korr.). Ausb. 94.0 % d. Theorie.

3) Reduktion des Chloresters III mittels Zinn II-chlorids und konz. Salzsäure zu Chininsäure (V) vom Schmp. 285° (korr.) u. Zersetzung. Ausb. 88.8 % d. Theorie.

Ähnlich wie bei der Synthese der Cinchoninsäure liegt in der mitgeteilten abgekürzten Vorschrift zur Herstellung des Chinolonesters II ein besonderer Vorteil, weil sich hierdurch die Isolierung des Zwischenproduktes, d. h. des α -Äthoxyalyl-*N*-methyl-*p*-methoxy-acetanilids (I) vom Schmp. 80.0—80.5° (korr.) erübrigt.

Zur Reduktion des Chloresters III hat sich wiederum Zinn II-chlorid und konz. Salzsäure ausgezeichnet bewährt⁷⁾. Ähnlich wie früher mißlang die katalytische Reduktion von III oder der entsprechenden Chlorsäure mittels Platinmohrs. Dagegen führt die katalytische Hydrierung des Esters III und auch der entsprechenden Säure mittels Palladium-Bariumsulfats

⁵⁾ *Proceed. Roy. Soc. [London] Ser. B*, **125**, 60 usw., insbesondere 83—85 [1938]. Die englischen Autoren berichten eingangs über ihre sorgfältige Nacharbeit von 3 verschiedenen Cinchoninsäure-Synthesen (Ausgangsstoffe: Chinolin, Anilin und Isatin), wobei allerdings die kurz zuvor mitgeteilte Synthese von Thielepape (Fußnote 1) noch unberücksichtigt blieb.

⁶⁾ P. Rabe, W. Huntenburg, A. Schultze u. G. Volger, *B*, **64**, 2488 [1931].

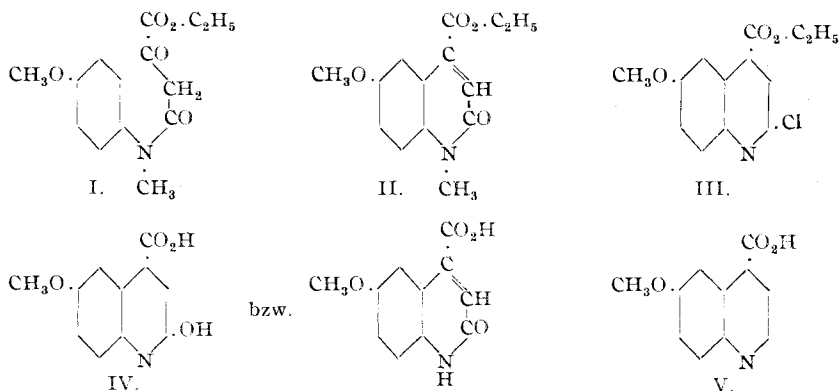
⁷⁾ J. D. Capps u. C. S. Hamilton, *Journ. Amer. chem. Soc.* **60**, 2104 [1938], haben bei Anwendung dieses Reduktionsmittels auf 2-Chlor-6-nitro-chinolin das 2-Chlor-6-amino-chinolin erhalten (also hier keine Entchlörung).

schon bei Zimmertemperatur zu nahezu quantitativen Ausbeuten⁸⁾. Die katalytische Enthalogenerierung der 2-Jod-chininsäure mittels Platinmohrs bei Zimmertemperatur erforderte 20 Stdn. gegenüber 1 Stde. bei der früher mitgeteilten Hydrierung der 2-Jod-cinchoninsäure.

Die synthetische Chininsäure (V) zeigte sich in allen Eigenschaften identisch mit der käuflichen, die aus Chinin oder Conchinin (aus letzterem durch Mangan-Oxydation in 75-proz. Ausbeute nach Hanns John (vergl.¹⁹⁾) gewonnen wird. Insbesondere ergab der Mischschmelzpunkt keine Erniedrigung.

Die synthetische Chininsäure (V) wurde als Zinnsalz, Goldsalz, Hydrazid und als Pikrat charakterisiert. Ferner wurden der Methyl- und der Äthylester hergestellt, und zwar in ausgezeichneter Ausbeute nach der neuen Carbidmethode⁹⁾. Das bisher unbekannte Pikrat zeigte bei der Analyse, ähnlich wie jenes der Cinchoninsäure, einen stärkeren Mindergehalt an Kohlenstoff, welche Unstimmigkeit später noch aufgeklärt werden soll. Hinsichtlich der übrigen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sei nur auf die bequeme Herstellung der 2-Oxy-chininsäure (IV) hingewiesen, von der auch die zugehörigen Methyl- und Äthylester bereitet wurden.

Abschließend sei festgestellt, daß die früher von dem einen von uns¹⁰⁾ entwickelte Idee zur Synthese von Chinolin-4-carbonsäuren allgemeiner Anwendung fähig ist und sich nunmehr auch am Beispiel der Chininsäure (V) aufs beste bewährt hat. Die Durchführung von Synthesen analoger und homologer Säuren ist unsererseits in Aussicht genommen. Dessenungeachtet wird aber den Fachgenossen hiermit die Synthese für wissenschaftliche Zwecke ohne Vorbehalt zur Verfügung gestellt.



Beschreibung der Versuche.

Die nachstehenden Vorschriften wurden in den Fällen besonders kurz gefaßt, in denen sie sinngemäß jenen bei der Synthese der Cinchoninsäure¹⁾ entsprechen. Der Schmelzpunktsermittlung wurde wieder besondere Sorgfalt zugewandt; vergl. die Vorbemerkungen der Cinchoninsäure-Arbeit.

⁸⁾ Über die katalytische Hydrierung von 2-Halogen-chinolin-4-carbonsäuren und der zugehörigen Ester wird in Kürze gesondert berichtet werden.

⁹⁾ Veresterung nach der Carbidmethode in überschüssigem Alkohol: E. Thielepape; B. **66**, 1454 [1933].

¹⁰⁾ E. Thielepape, B. **55**, 127 [1922]; vergl. Dtsch. Reichs-Pat. 416769 [1921].

1) α -Äthoxyalyl-*N*-methyl-*p*-methoxy-acetanilid (I).

Entsprechend der früheren Vorschrift kam in einem 100-ccm-Kölbchen, und zwar diesmal mit eingeschliffenem Kühler (Chlorcalciumrohr) $\frac{1}{10}$ Mol zum Ansatz: 2.3 g Na-Draht in 28 ccm trockenem Äther, 4.6 g (= 5.8 ccm) absol. Alkohol und 14.6 g (= 13.4 ccm) frisch destillierter Oxalsäure-äthylester⁹⁾. In die entstandene klare Lösung wurden 17.9 g gepulvertes, trocknes *N*-Methyl-*p*-methoxy-acetanilid (Schmp. 58°)¹¹⁾ eingetragen und zur Beendigung der Reaktion auf dem Wasserbade 2 Stdn. lebhaft rückfließend erhitzt. Der klare, gelbrote Sirup wurde anschließend in ein Gemisch von 140 g zerstoßenem Eis mit 6.4 g konz. Schwefelsäure eingerührt. Das Anilid schied sich sofort als halb feste, gelbliche, schwammige Masse ab. Das Gemisch wurde 1 Stde. ausgeäthert (G. & F. 696)¹²⁾. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und dem Abdestillieren hinterließ die Ätherlösung ein gelbbraunes Öl. Nach kurzer Zeit erstarrte das Öl krystallin und lieferte nach dem Absaugen des anhaftenden Sirups und 3-maligem Waschen mit je 10 ccm 30-proz. Alkohol schwach gelbliche Krystalle. Ausb. 15.95 g Anilid I (57.2% d. Th.) vom Rohschmp. 79—80° (korr.). Aus dem Sirup einschließlich des Waschalkohols wurden durch Ausfällen mit Wasser weitere 1.7 g Anilid (d. s. weitere 6.1% d. Th.) vom Rohschmp. 75—78° gewonnen. Gesamtausbeute somit: 63.3% d. Theorie. — Ein Großversuch ($\frac{1}{2}$ Mol), bei dem die Anilidausscheidung aus dem Eis direkt abgesaugt (also nicht ausgeäthert) wurde, ergab auf den ersten Wurf 78.8 g besonders reines Rohprodukt (56.5% d. Th.) vom Rohschmp. 80° (korr.). Durch Ausäthern der Mutterlauge erhielten wir ein Öl, aus dem wir aber im Gegensatz zu der obigen Arbeitsweise bei Wasserzusatz erst nach mehrwöchentlichem Stehen eine halb feste Masse erhielten. Ausb. (Tonteller) 11.1 g (8.0% d. Th.) fast farbloses Anilid vom Rohschmp. 77—80°. Obige 78.8 g Anilid wurden aus 80 ccm 96-proz. Alkohol umkrystallisiert:

1. Kryst. 65.4 g schwach gelbliche, derbe Krystalle. Schmp. 80.0—80.5° (korr.).

Obige 15.95 g fast reines Anilid I wurden in 140 ccm 96-proz. Alkohol gelöst und mit 200 ccm warmem Wasser versetzt (Mischtemp. 60°). Die 1. Kryst. lieferte 13.2 g farblose derbe Nadeln vom Schmp. 80.0—80.5° (korr.), löslich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln, unlöslich in kaltem Wasser.

4.779 mg Sbst.: 10.590 mg CO₂, 2.740 mg H₂O¹³⁾.

C₁₄H₁₇O₅N (279.1). Ber. C 60.19, H 6.14. Gef. C 60.44, H 6.41.

Kupfersalz (Mol.-Gew. 619.8): Der noch warme Kondensationsirup ($\frac{1}{10}$ Mol) wurde in eine 50° warme Kupferacetatlösung (12.5 g krystallwasserhaltiges Kupferacetat, 275 ccm Wasser und 2.5 ccm Eisessig, hierzu nach dem Filtrieren 200 ccm 92-proz. Alkohol) eingetragen. Aus der klaren dunkelgrünen Lösung erschien das Kupfersalz alsbald in einer Mischung aus groben und feinen Krystallen. Nach 12 Stdn. wurde abgesaugt, 3-mal mit je 50 ccm 20-proz. Alkohol, anschließend mit 150 ccm schwach essigsauem und zuletzt mit etwas reinem Wasser gewaschen. Ausb. (exsiccator trocken) 22.0 g hell- bis dunkelgrüne Krystalle (71.0% d. Th.). Das Kupfersalz schmilzt nach besonders feiner Pulverung bei 194—195° (korr.).

¹¹⁾ E. Thielepape, B. **68**, 751 [1935]: Über die *N*-Methylierung von Acetaniliden.

¹²⁾ Apparaturnummer des Lieferwerks (Greiner & Friedrichs, Stützerbach in Thüringen), Liste 1935. ¹³⁾ Analyse von Dr.-Ing. A. Schoeller, Berlin-Schmargendorf.

22.0 g feingepulvertes Kupfersalz wurde aus 350 ccm 85-proz. Alkohol umgelöst:

1. Kryst. 18.8 g derbe grüne rhombische Platten. Schmp. 195° (korr.).

2. Kryst. 1.0 g desgl. (aus 50 ccm im Vak. eingengtter Mutterlauge). Schmp. 192° bis 193° (korr.). Es ist löslich in Chloroform, schwerer in Alkohol und Benzol, unlöslich in Ligroin (Sdp. 120—130°), Äther und Wasser.

4.655 mg Sbst.: 9.255 mg CO₂, 2.180 mg H₂O, 0.588 mg CuO¹³).

C₂₈H₃₂O₁₀N₂Cu (619.8). Ber. C 54.21, H 5.20, Cu 10.26.

Gef. „ 54.22, „ 5.24, „ 10.09.

Anilid I (aus dem Kupfersalz): 3.1 g feingepulvertes Kupfersalz ($\frac{1}{200}$ Mol) wurden mit 24 ccm 30-proz. Schwefelsäure unter öfterem Umschütteln auf dem Wasserbade erwärmt. Die gelbe ölige Abscheidung erstarrte beim Erkalten zu einer festen, körnigen Masse. Das Gemisch wurde ausgeäthert (G. & F. 696)¹²). Die Ätherlösung (Natriumsulfat) hinterließ 2.5 g schwach gelbliches Anilid I (89.6 % d. Th.) vom Schmp. 78° (korr.).

2) 1-Methyl-6-methoxy-chinolon-(2)-carbonsäure-(4)-äthylester (II).

Entsprechend der früheren Vorschrift wurde der nach Ziff. 1 erhaltene Kondensationsirup ($\frac{1}{2}$ Mol, hergestellt in einem 500 ccm-Kolben in 1500 g stark gekühlter konz. Schwefelsäure eingetragen (Temperatur diesmal stets unter —5°). Nach 4-stdg. Stehenlassen im schmelzenden Eis und 20-stdg. im verschlossenen Kolben bei Zimmertemperatur wurde die klare gelbe Lösung in 3500 g fein zerstoßenes Eis eingerührt. Der abgeschiedene blaßgelbe Chinolonester II wurde wiederholt mit Wasser gewaschen (hierbei Farbumschlag von blaßgelb in canariengelb!). Ausb. (exsiccator-trocken) 74.3 g Rohprodukt in gelben, porösen Krusten. Rohschmp. unscharf 155° nach vorherigem Sintern.

Obige 74.3 g Rohprodukt wurden im Durchfluß-Extraktor¹⁴) (G. & F. 691)¹²) ausgeäthert. In der Hülse verblieb ein schmutziggelber Rückstand von 4.9 g (Rohschmp. etwa 285°), der sich als die zugehörige 2-Chinolonsäure (s. u.), entspr. 4.2 % d. Th. erwies. Im Siedekolben schied sich bereits während der Extraktion der Chinolonester II in gelben Nadeln aus. Ausb. 69.2 g gelbe Nadeln (53.0 % d. Th.). Rohschmp. 104—105° nach Sintern bei 103°. Der entspr. Ringschluß zum Chinolonester II mittels konz. Schwefelsäure (diesmal Temperatur stets auf —10°) aus reinem Anilid I ($\frac{1}{50}$ Mol) ergab 82 % Ausbeute, jener aus dem Kupfersalz, Schmp. 195° (korr.) ($\frac{1}{50}$ Mol), 73 %.

Obige 69.2 g Rohester, in 100 ccm 96-proz. Alkohol gelöst, lieferten:

1. Kryst. 59.2 g gelbe Nadeln, Schmp. 105° (korr.). Der gelbe Chinolonester II ist löslich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln, unlöslich in Wasser. Er zeigt in Alkohol und Äther grüne Fluorescenz.

4.933 mg Sbst.: 11.615 mg CO₂, 2.560 mg H₂O¹³).

C₁₄H₁₅O₄N (261.1). Ber. C 64.34, H 5.79. Gef. C 64.22, H 5.81.

2. Kryst. 5.6 g desgl. (aus 25 ccm mit Kohle aufgehellter Mutterlauge) vom unscharfen Schmp. 104—105°, klar durchgeschmolzen bei 150°.

3. Kryst. 1.3 g desgl. (aus 5 ccm) vom unscharfen Schmp. 102—104°, klar durchgeschmolzen bei 180°.

Die vereinigten 2. u. 3. Kryst. stellten ein Gemisch dar, welches mit Äther leicht zu trennen war. In den Äther gingen 6.6 g reiner Chinolonester II vom Schmp. 105° (korr.). Unlöslich in Äther blieben 0.2 g 2-Chinolonsäure (s. u.) vom Rohschmp. unscharf 300°, der nach dem Umlösen aus 96-proz. Alkohol auf 316—317° (korr.) stieg.

¹⁴) E. Thielepape, Chem. Fabrik 4, 293, 302 [1931]: „Der Durchflußextraktor mit Zweiweghahn“.

4. Kryst. 1.6 g dunkelgelbe Krystalle (durch Ausfällen mit Wasser erhalten). Rohschmp. 95—98°.

Der Vollständigkeit wegen sei noch erwähnt, daß sich nach mehrwöchentlichem Stehenlassen aus der ursprünglichen schwefelsauren Mutterlauge einschl. Waschwasser insgesamt etwa 7 l) 3.4 g hellgelbe Krusten von 2-Chinolonsäure (s. u.), entsprechend 2.9 % d. Th., am Boden und an den Wänden der Saugflasche abgeschieden hatten. Rohschmp. etwa 300° (korr.), welcher nach dem Umfällen der Säure aus alkalischer Lösung mit Salzsäure auf 315—317° (korr.) stieg. — Die Gesamtausbeute betrug also

Chinolonester II	53.0 % d. Th.
Chinolonsäure (4.2 % + 2.9 %)	7.1 % d. Th.
	60.1 % d. Th.

Da für die weitere Verarbeitung nur Chinolonester II gebraucht wird, sei noch erwähnt, daß man die anfallende rohe Chinolonsäure mit einer Ausbeute von 90 % d. Th. verestern kann⁹⁾.

1-Methyl-6-methoxy-chinolon-(2)-carbonsäure-(4): In Anlehnung an die frühere Vorschrift wurden 2.6 g Chinolonester II ($\frac{1}{100}$ Mol) $\frac{1}{2}$ Stde. rückfließend mit 0.6 g NaOH in 15 ccm Wasser gekocht. Die mit 150 ccm heißem Wasser verd. Lösung wurde mit Salzsäure kongosauer gemacht. Die ausgefällte Säure wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 2.3 g gelbe Nadelchen (quantitativ) vom Rohschmp. 312—313° (korr.). Obige 2.3 g Säure wurden in 680 ccm 92-proz. Alkohol umgelöst:

1. Kryst. 1.9 g canariengelbe Nadeln. Schmp. 316—317° (korr.).

2. Kryst. 0.15 g desgl. (aus 50 ccm) vom Schmp. 311—312° (korr.).

4.605 mg Sbst.: 10.430 mg CO₂, 1.930 mg H₂O¹³⁾.

C₁₂H₁₁O₄N (233.1). Ber. C 61.78, H 4.76. Gef. C 61.77, H 4.69.

Methylester: 2.33 g Chinolonsäure ($\frac{1}{100}$ Mol) in 100 ccm absol. Methanol wurden mit 8 ccm konz. Schwefelsäure 12 Stdn. im Durchflußextraktor (G. & F. 691)¹²⁾, 6 g Calciumcarbid enthaltend, gekocht⁹⁾. Nach dem Abstumpfen mit Natrium-Bicarbonat und dem Verjagen des Methanols wurde der Rückstand mit 200 ccm Wasser verrührt. Der unlösliche Methylester wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 2.30 g hellgelbe Krystalle (93.1 % d. Th.). Rohschmp. 112—113° (korr.).

Obige 2.3 g wurden in 23 ccm 96-proz. Alkohol gelöst und mit 46 ccm Wasser versetzt:

1. Kryst. 2.05 g feine gelbe Nadeln. Schmp. 113° (korr.).

4.726 mg Sbst.: 10.945 mg CO₂, 2.340 mg H₂O. — 2.841 mg Sbst.: 0.137 ccm N (24.5°, 761 mm)¹³⁾.

C₁₃H₁₃O₄N (247.1). Ber. C 63.13, H 5.30, N 5.67. Gef. C 63.16, H 5.54, N 5.54.

Äthylester: 4.66 g Chinolonsäure ($\frac{1}{50}$ Mol) ergaben, sinngemäß hergestellt, 4.90 g gelbe Nadeln (93.9 % d. Th.). Rohschmp. 104—105° (korr.). Nach dem Umlösen aus 7 ccm 96-proz. Alkohol ergab sich:

1. Kryst. 4.30 g gelbe Nadeln. Schmp. 105° (korr.).

3) 2-Chlor-6-methoxy-chinolin-carbonsäure-(4)-äthylester (2-Chlor-chininsäure-äthylester) (III).

Entsprechend der früheren Vorschrift wurden in einem 250 ccm-Zweihalskolben 25 g PCl₅ unter Rückfluß siedend heiß in 40 g POCl₃ gelöst (Ölbad 160—170°). Hierzu wurden anteilsweise 26.1 g ($\frac{1}{10}$ Mol) Chinolonester II gegeben, der sich sofort umsetzte. Nach 3-stdg. Sieden hatte sich eine klare, dunkelrote Lösung gebildet, die beim Erkalten teilweise erstarrte. Die Masse wurde zerdrückt und in 1200 g Eis eingerührt. Nach 1-stdg. mechanischen Rühren wurde die feinkörnige Abscheidung abgesaugt und reichlich mit Wasser gewaschen, bis das anfangs tiefrote Waschwasser fast farblos abließ.

Das kakaofarbige Rohprodukt (25.8 g vom Rohschmp. etwa 95⁰) ergab nach der Reinigung über Äther und Entfärbungskohle eine Rohausbeute von 24.9 g (94.0% d. Th.) gelbliche Krusten vom Rohschmp. 97—98⁰. In der Extraktionshülse verblieben 0.7 g braunrotes, farbstoffartiges Pulver (Rohschmp. unscharf 175⁰), das nicht näher untersucht wurde.

Obige 24.9 g wurden in 100 ccm siedendem 96-proz. Alkohol mit Kohle aufgeheilt, alsdann filtriert und auf 40 ccm eingengt:

1. Kryst. 21.8 g fast farblose Nadeln. Schmp. 99—100⁰ (korr.), der bei weiterem Umlösen auf 100⁰ (korr.) stieg.

2. Kryst. 2.0 g desgl. (aus 15 ccm). Schmp. 98⁰ (korr.).

Der Chloresther III ist leicht löslich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln, sehr leicht löslich in Äther und unlöslich in Wasser.

Der Chloresther III zeigt in Alkohol und Äther blaue bis violette Fluoreszenz.

5.035 g Sbst.: 10.860 mg CO₂, 2.150 mg H₂O¹³).

C₁₃H₁₂O₃NCl (265.6). Ber. C 58.74, H 4.56. Gef. C 58.82, H 4.78.

2-Chlor-chininsäure: 2.65 g Chloresther III ($\frac{1}{100}$ Mol) wurden 3 Stdn. mit 0.45 g NaOH in 200 ccm Wasser gekocht. Die noch heiße Lösung wurde mit Salzsäure kongosauer gemacht. Die 2-Chlor-chininsäure erschien als weißer, käsiger Niederschlag, der nach dem Erkalten abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Ausb. 2.36 g weiße Substanz (quantitativ). Schmp. 226—227⁰ (korr.). Obige 2.36 g ergaben aus 150 ccm 92-proz. Alkohol als 1. Kryst. 1.95 g schwach gelbliche Prismen. Schmp. scharf 230⁰ (korr.) unter Schäumen, was im Gegensatz zu dem unscharfen Schmelzvorgang der 2-Chlor-cinchoninsäure erwähnt sei.

4.795 mg Sbst.: 9.775 mg CO₂, 1.490 mg H₂O¹³).

C₁₁H₈O₃NCl (237.5). Ber. C 55.57, H 3.39. Gef. C 55.60, H 3.48.

Veresterung der 2-Chlor-chininsäure zum 2-Chlor-chininsäure-äthylester III¹⁵): 2.37 g Chlorsäure ($\frac{1}{100}$ Mol), 100 ccm absol. Alkohol und 1 ccm konz. Schwefelsäure wurden 7 Stdn. am Durchfluß-Extraktor (G. & F. 691)¹², 4 g Calciumcarbid enthaltend, gekocht⁹). Nach dem Neutralisieren mit festem Natriumbicarbonat wurde der Alkohol abgetrieben. Der Rückstand wurde mit 150 ccm Wasser verrührt (der entstandene Cl-Ester blieb ungelöst!) und im 250 ccm-Extraktor (G. & F. 698)¹² erschöpfend ausgeäthert. Das gelbliche Rohprodukt (2.25 g vom unscharfen Schmp. 85—115⁰) wurde fein gepulvert in einer Extraktor-Hülse 2-mal kurz mit je 50 ccm Äther überschichtet. Der Chloresther ging hierbei sofort in Lösung, das gelbe Nebenprodukt (0.15 g, Rohschmp. 193⁰) blieb zurück. Rohausb. 2.10 g (79.2% d. Th.) schwach gelb verfärbter Chloresther III vom Rohschmp. etwa 90⁰, der bei mehrmaligem Umlösen aus 96-proz. Alkohol auf 100⁰ stieg. — Obige 0.15 g gelbes Nachprodukt erwiesen sich nach dem Umlösen aus 96-proz. Alkohol durch den Schmelzpunkt von 195⁰ (korr.) und die Mischprobe als Äthylester der 2-Oxy-chininsäure (s. u.).

4) 2-Oxy-6-methoxy-chinolin-carbonsäure-(4) (2-Oxy-chininsäure) (IV).

2.65 g Chloresther III ($\frac{1}{100}$ Mol) wurden 4 Stdn. mit 20 ccm 30-proz. Natronlauge gekocht. Die klare, gelbe Lösung wurde mit 200 ccm Wasser verdünnt und heiß mit Salzsäure kongosauer gemacht. Die mikrokristalline gelbe Abscheidung wurde nach längerem Stehenlassen abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. (lufttrocken) 2.30 g citronengelbe 2-Oxy-chinin-

¹⁵) J. A. Aeschlimann, Journ. chem. Soc. London **1926** II, 2910, erhielt bei der Veresterung der 2-Chlor-cinchoninsäure mit Alkohol und Schwefelsäure ausschließlich den Äthylester der 2-Oxy-cinchoninsäure (nicht aber den erwarteten Chloresther), welche Beobachtung wir jetzt nachprüfen und bestätigen.

säure (IV) (1 Mol. Krystallwasser) (97% d. Th.) vom Rohschmp. 330—332° (korr.) nach Sintern bei 327°.

2.1 g bei 105—110° getrocknete Säure (aus obigen 2.3 g) wurden aus 550 ccm absol. Alkohol umgelöst:

1. Kryst. 1.4 g verfilzte citronengelbe¹⁶⁾ Nadelchen. Schmp. 335—336° (korr.)¹⁷⁾.

2. Kryst. 0.4 g desgl. (aus 110 ccm) vom gleichen Schmp.

4.717 mg Sbst.: 10.425 mg CO₂, 1.720 mg H₂O¹³⁾.

C₁₁H₉O₄N (219.1). Ber. C 60.25, H 4.14. Gef. C 60.27, H 4.08.

Die 2-Oxy-chininsäure zeigt in Benzol blaue, in Alkohol schwach grüne, in verd. alkalischer Lösung schwach blaue Fluorescenz. Die Thalleiochin-Probe liefert Grünfärbung, nach Zusatz von Kaliumferrocyanid Rotfärbung (Halberkann, a. a. O.); Ausführung wie bei der Chininsäure (s. u.).

Zur Bestimmung der Wasserlöslichkeit wurde 1.000 g wasserfreie Säure aus 720 ccm Wasser heiß umgelöst. Die citronengelbe¹⁶⁾ 1. Kryst. wurde bei 21° abgesaugt und wog lufttrocken 0.9500 g, entsprechend 0.8778 g wasserfreier Säure. In Lösung verblieben also 0.1222 g wasserfreie Säure, d. h. Wasserlöslichkeit 0.017% bei 21°.

2.2712 g wasserhaltige Sbst. hinterließen (6 Stdn. bei 105—110° getr.) 2.0962 g Rückstand.

C₁₁H₉O₄N + H₂O (237.1). Ber. Tr.-Sbst. 92.41. Gef. 92.29.

Methylester: 2.19 g wasserfreie 2-Oxy-chininsäure IV ($\frac{1}{100}$ Mol) in 100 ccm absol. Methanol wurden mit 5 ccm konz. Schwefelsäure 4 Stdn. im Durchfluß-Extraktor (G. & F. 691)¹²⁾, 4 g Calciumcarbid enthaltend, gekocht⁹⁾. Nach dem Abstumpfen mit Bicarbonat und dem Verjagen des Methanols wurde der Rückstand mit 200 ccm Wasser verrührt. Der unlösliche Methylester wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 2.10 g gelbe Krystalle (90.1% d. Th.). Rohschmp. 228—230° (korr.) nach Sintern bei 225°. Nach dem Umlösen aus 200 ccm Methanol ergab sich:

1. Kryst. 1.7 g canariengelbe langfaserige Nadeln, durchsetzt mit etwas feinem Krystallkorn. Schmp. 233—234° (korr.).

2. Kryst. 0.25 g desgl (aus 35 ccm). Schmp. 231—232° (korr.).

4.977 mg Sbst.: 11.320 mg CO₂, 2.160 mg H₂O¹³⁾.

C₁₂H₁₁O₄N (233.1). Ber. C 61.78, H 4.76. Gef. C 62.03, H 4.86.

Äthylester: $\frac{1}{100}$ Mol Säure ergab, sinngemäß hergestellt, 2.44 g gelbe Nadeln (Ausb. quantitativ). Rohschmp. 189° (korr.) nach Sintern bei 186°. Nach dem Umlösen aus 60 ccm absol. Alkohol ergab sich:

1. Kryst. 1.90 g canariengelbe, verfilzte Nadeln. Schmp. 195° (korr.)¹⁸⁾.

2.—3. Kryst. 0.4 g desgl. Schmp. 193—194° (korr.).

5.087 mg Sbst.: 11.800 mg CO₂, 2.410 mg H₂O¹³⁾.

C₁₃H₁₃O₄N (247.1). Ber. C 63.13, H 5.30. Gef. C 63.26, H 5.30.

5) 2-Jod-6-methoxy-chinolin-carbonsäure-(4) (2-Jod-chininsäure).

2.65 g Chloresther III ($\frac{1}{100}$ Mol) wurden in einem 100 ccm-Schliffkolben mit 2.5 g Jodkalium, 1.3 g rotem Phosphor und 20 ccm Jodwasserstoffsäure (*d* 1.70 oder *d* 1.5) $1\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem Wasserbade und 3 Stdn. auf dem

¹⁶⁾ Die entsprechende wasserfreie 2-Oxy-cinchoninsäure ist ebenfalls citronengelb, die wasserhaltige dagegen farblos.

¹⁷⁾ J. Halberkann, B. **54**, 3095 [1921], gibt den Schmp. an mit 326° unter Zers., welcher hiermit berichtigt wird.

¹⁸⁾ J. Halberkann, B. **54**, 3095, 3096 [1921], gibt den Schmp. unzutreffend an mit 231° nach Sintern. Nach der geschilderten Reaktion dürfte sich vermutlich ein isomerer Ester (4-Oxy-6-methoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester) gebildet haben.

Ölbade (Außentemperatur 150°) erhitzt. Das erkaltete Gemisch wurde mit 100 ccm Wasser in ein Becherglas gespült, mit Krystallsoda alkalisiert und filtriert. Aus der gelben Lösung erschien durch Salzsäurezusatz (kongosauer) die 2-Jod-chininsäure in gelblichen, käsigen Flocken. Ausb. 3.1 g (94.2% d. Th.). Gelbliche Krusten, die sich bei 180° bräunten und unscharf bei 190° u. Zers. schmolzen.

Obige 3.1 g Säure wurden aus 25 ccm absol. Alkohol umgelöst:

1. Kryst. 2.0 g hellgelbe, feine Nadeln. Schmp. 190° (korr.) u. Zers. nach Braunfärbung bei 186° (korr.).

4.672 mg Stbst.: 6.805 mg CO₂, 1.060 mg H₂O¹⁹).

C₁₁H₈O₃NJ (329.0). Ber. C 40.12, H 2.45. Gef. C 39.73, H 2.54.

Die 2-Jod-chininsäure löst sich mit der zur Lösung nötigen Alkalimenge farblos, bei geringem Alkaliüberschuß Gelbfärbung. Sie löst sich leicht in Äther und Alkohol, schwerer in Benzol und heißem Wasser. Unlöslich in Ligroin.

2. Kryst. 0.4 g desgl. (aus 10 ccm). Schmp. 185° (korr.) u. Zers. nach Braunfärbung bei 180° (korr.).

3. Kryst. 0.6 g desgl. (aus 4 ccm). Ab 210° Braunfärbung, anschließend allmähliche Zersetzung.

6) 6-Methoxy-chinolin-carbonsäure-(4)

(Chininsäure) (V) durch Reduktion von Chloester III mittels ZinnII-chlorids und konz. Salzsäure.

Entsprechend der früheren Vorschrift kam in einen 100 ccm-Schliffkolben $\frac{1}{50}$ Mol zum Ansatz: 5.3 g Chloester III, 6.0 g ZinnII-chlorid (2 Mol Krystallwasser) und 25 ccm konz. Salzsäure (*d* 1.19). Das Gemisch bildete beim Erwärmen auf dem Wasserbade (Rückfluß) alsbald eine klare, gelbe Lösung. Nach einigen Stdn. begann die Ausscheidung von gelbem Zinnsalz. Abweichend gegen früher wurde erst nach 20-stdg. Erhitzen, und zwar heiß filtriert (Glasfritte) und mit konz. Salzsäure gewaschen. Ausb. (nach Trocknen im Exsiccator über Ätznatron) 6.0 g gelbes Zinn-Doppelsalz (81.2% d. Th.). Rohschmp. 250—252° (korr.) unter Schäumen. (Analyse s. unten bei der Herstellung von Zinnsalz aus reiner Chininsäure.)

Obige 6.0 g Zinnsalz wurden mit 100 ccm Wasser verrührt, mit konz. Natronlauge bis zur klaren Lösung versetzt und kurze Zeit aufgekocht. Die abgekühlte, noch klare Lösung wurde mit Salzsäure kongosauer gemacht, wobei sich kolloides Zinnhydroxyd und Chininsäure ausschieden. Das gelbliche Gemisch wurde ohne Filtration im 250-ccm-Extraktor (G. & F. 698)¹² ausgeäthert. Im Siedekolben schied sich die Chininsäure (V) bereits während der Extraktion in blaßgelben Krusten aus. Ausb. 3.25 g blaßgelbes, lockeres Pulver (80.0% d. Th. auf Chloester berechnet) vom Rohschmp. 276—279° (korr.) u. Zersetzung.

Obige 3.25 g Säure wurden in 30 ccm 10-proz. Sodalösung gelöst und mit Entfärbungskohle aufgekocht. Die filtrierte, gelbliche Lösung schied nach Zusatz von konz. Essigsäure sofort feinkrystalline Chininsäure (V) aus, die nach 8-stdg. Stehenlassen abgesaugt und mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen wurde. Ausb. 2.9 g fast farblose Nadeln. Schmp. 285° (korr.) u. Zers.¹⁹).

¹⁹) Im Schrifttum wird der Schmp. mit etwa 280° angegeben; H. John, B. **63**, 2660 [1930], findet 279° u. Zers.; Richter-Anschütz, Handb., 12. Aufl., Bd. III. S. 244 [1931], gibt an Schmp. 280°; A. D. Ainley u. H. King (a. a. O.) finden 280°.

Zum Umkrystallisieren wurden 2.0 g obiger Chininsäure in 250 ccm 96-proz. Alkohol gelöst:

1. Kryst. 1.83 g fast farblose Nadeln vom gleichen Schmp.¹⁹⁾.

4.958 mg Sbst.: 11.840 mg CO₂, 1.980 mg H₂O. — 3.901 mg Sbst.: 0.245 ccm N (27°, 748 mm)¹³⁾.

C₁₁H₉O₃N (203.1). Ber. C 65.00, H 4.47, N 6.90. Gef. C 65.13, H 4.47, N 7.03.

Die synthetische Chininsäure (V) zeigte sich in allen Eigenschaften identisch mit der käuflichen (aus Chinin oder Conchinin gewonnen), welche nach unserer Feststellung den gleichen Schmp. 285° (korr.) zeigt. Insbesondere gab der Mischschmelzpunkt keine Erniedrigung. Entsprechend der Literatur zeigt die Chininsäure in organischen Lösungsmitteln blaue bis violette Fluoreszenz, die auf Zusatz von einigen Tropfen Schwefelsäure verschwindet. Sie löst sich in Mineralsäuren mit gelber Farbe, in Alkalien farblos auf. Die kalte wäßrige Lösung nimmt nach aufeinanderfolgendem Zusatz von Chlorwasser (bzw. Bromwasser oder Eau de Javelle) und Ammoniak eine smaragdgrüne Färbung an (Thalleiochin-Probe, für Chininsäure erstmalig festgestellt von Halberkann¹⁷⁾).

Die konz. salzsaure Mutterlauge von obigen 6.0 g Zinnsalz gab bald nach dem Erkalten eine gelbe Ausscheidung, die mit Salzsäure gewaschen wurde: 1.15 g Rohprodukt vom unscharfen Schmp. 150—200°. Dieses wurde wie das Zinnsalz zerlegt und ausgeäthert. Ausb. 0.60 g gelbes Pulver Rohschmp. 255—260° (korr.), welches mit Äthanol verestert⁹⁾ wurde und 0.6 g Estergemisch vom unscharfen Schmp. 60—130° lieferte. Das Gemisch wurde in einer Extraktor-Hülse 2-mal kurz mit je 25 ccm Äther überschichtet. Der Chininsäure-äthylester ging hierbei sofort in Lösung und ergab nach dem Abdunsten 0.4 g gelbliche Krusten vom Rohschmp. 60—65° (8.8 % d. Th.), welcher nach Lösen in 10 ccm Aceton und Ausfällen mit 100 ccm Wasser auf 67° stieg. — Die Gesamt-ausbeute für Chininsäure (V) erhöhte sich somit auf 88.8 % d. Theorie.

Der Vollständigkeit wegen sei erwähnt, daß in der Extraktor-Hülse 0.2 g gelber Äthylester der 2-Oxysäure (IV) vom Rohschmp. 188° zurückblieben, der nach dem Umlösen aus absol. Alkohol auf 195° (korr.) stieg.

Hydrazid C₁₁H₁₁O₂N₃ (Mol.-Gew. 217.1): Abweichend von John²⁰⁾ (Wasserbad, 40 Stdn.) wurde wie früher¹⁾ unter Rückfluß im Ölbad (110°, 4 Stdn.) erhitzt. Ansatz: 2.31 g Chininsäure-äthylester ($\frac{1}{100}$ Mol) und 2.0 g 90-proz. Hydrazinhydrat. Nach dem Erkalten hinterblieb eine feste Masse, die nach dem Zerkleinern mit 5 ccm Wasser verrieben, scharf abgesaugt und mit 5 ccm Wasser gewaschen wurde. Ausb. (im Exsiccator über konz. Schwefelsäure) 2.15 g gelbliche Krusten (99.0 % d. Th.) vom Rohschmp. 148°.

Obige 2.15 g wurden aus 15 ccm Wasser umgelöst (Entfärbungskohle):

1. Kryst. 1.4 g fast farblose verfilzte Nadelchen. Schmp. 153° (korr.), der nach nochmaligem Umlösen aus Methanol auf 154° (korr.)²⁰⁾ stieg.

2. Kryst. 0.5 g (aus 5 ccm) hellbraune Nadeln. Schmp. 148—149° (korr.).

Goldsalz: 0.20 g reine umgefällte Chininsäure (V) ($\frac{1}{1000}$ Mol) wurden in 20 ccm Wasser unter Zusatz von 1 ccm konz. Salzsäure heiß gelöst, filtriert und diese klare Lösung (Temp. 70°, nicht heißer!) mit 3.5 ccm 10-proz. Goldchlorid-Lösung versetzt. Das Chloraurat fiel sofort aus und wurde am folgenden Tage abfiltriert und mit 5 ccm verd. Salzsäure gewaschen. Ausb. 0.35 g feine goldgelbe Krystalle (94.6 % d. Th.). Schmp. scharf bei 223° (korr.).

0.1160 g Sbst.: 0.0307 g Au. — 5.364 mg Sbst.: 6.985 mg CO₂, 1.260 mg H₂O, 1.405 mg Au¹³⁾.

(C₁₁H₉O₃N)₂, HCl, AuCl₃ (746.2). Ber. C 35.38, H 2.57, Au 26.43.

Gef. „ 35.51, „ 2.63, „ 26.46 (Mikrobest. 26.19).

²⁰⁾ H. John, Journ. prakt. Chem. [2] **128**, 180—189 [1930], fand für das Hydrazid Schmp. 151°, für den Äthylester 69° und für den Methylester unzutreffend 84°.

Zinnsalz: Auf dem Wasserbade wurden 0.51 g Chininsäure ($\frac{1}{400}$ Mol) in 9 ccm konz. Salzsäure gelöst und mit einer salzsauren Lösung aus $\text{SnCl}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$ (0.7 g + 5 ccm konz. Salzsäure) versetzt. Die klare gelbe Lösung schied bereits nach kurzem Verweilen auf dem Wasserbade citronengelbe Krystalle ab. Nach 20-stdg. Erhitzen und Abkühlen über Nacht wurde abgesaugt und mit etwas konz. Salzsäure gewaschen. Ausb. (nach Trocknen über Ätznatron) 0.90 g citronengelbes Zinn-Doppelsalz (97.7% d. Th.). Der Schmp. wechselt mit der Geschwindigkeit des Erhitzens. Bei einer Geschwindigkeit von 3—5 Sek. je 1° Temperatursteigerung ab 240° ergibt sich der Schmp. $268\text{—}269^\circ$ (korr.) unter Schäumen. Bei einer Geschwindigkeit von 20—30 Sek. ergibt sich dagegen der Schmp. $274\text{—}275^\circ$ (korr.) unter Schäumen.

4.867 mg Sbst.: 6.335 mg CO_2 , 1.310 mg H_2O^{13} . — 0.3110 g Sbst.: 0.0642 g SnO_2 (das Zinn wurde zuvor als Sulfid aus schwach salzsaurer Lösung gefällt).

$(\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}, \text{HCl})_2 \cdot \text{SnCl}_4$ (739.6). Ber. C 35.69, H 2.73, Sn 16.05.

Gef. „ 35.50, „ 3.01, „ 16.26.

Wie früher bei der Cinchoninsäure wurde das gleiche Zinn-Doppelsalz auch aus Chininsäure und Zinn-IV-chlorid bereitet. Ansatz: 0.51 g Chininsäure in 9 ccm konz. Salzsäure auf dem Wasserbad gelöst und mit einer salzsauren Lösung aus $\text{SnCl}_4 + 3\text{H}_2\text{O}$ (1.1 g + 6 ccm konz. Salzsäure) versetzt. Abweichend gegen oben fiel das Zinn-Doppelsalz bereits beim Zusammengeben der warmen Lösungen aus. Ausb. (nach Trocknen über Ätznatron) 0.90 g citronengelbe Nadelbüschel (97.7% d. Th.). Schmp. wie oben.

Pikrat: 0.20 g Chininsäure (V) ($\frac{1}{1000}$ Mol) wurden in 25 ccm heißem 92-proz. Alkohol gelöst und mit einer heißen Pikrinsäurelösung (0.30 g Pikrinsäure, statt ber. 0.23 g, in 10 ccm Alkohol. Ansatz somit 1:1.3) versetzt und auf etwa 15 ccm (Wasserbad) eingengt. Die Krystalle wurden am folgenden Tage abgesaugt und mit 5 ccm Alkohol gewaschen. Ausb. 0.40 g canariengelbe feine Nadeln. Rohschmp. 235° (korr.), nach Sintern bei 225° (korr.).

Obige 0.40 g wurden umgelöst aus 25 ccm 92-proz. Alkohol. Als 1. Kryst. erschienen 0.25 g gelbe, in Büscheln angeordnete Nadeln. Schmp. 244° (korr.), der bei weiterem Umlösen unverändert blieb.

4.982 mg Sbst.: 9.410 mg CO_2 , 1.530 mg H_2O^{13} .

$(\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{N})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ (635.2). Ber. C 52.90, H 3.33. Gef. C 51.51, H 3.44.

Bemerkung: Die Analyse ergab einen Mindergehalt von 1.39% Kohlenstoff. Auf diese Unstimmigkeit, die sich früher in ähnlicher Weise bei dem Pikrat der Cinchoninsäure zeigte, sei hiermit besonders hingewiesen.

Äthylester $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ (Mol.-Gew. 231.1): 1.02 g Chininsäure (V) ($\frac{1}{200}$ Mol) wurden mit 20 ccm absol. Alkohol und 1 ccm konz. Schwefelsäure am Durchfluß-Extraktor (G. & F. 691)¹²⁾, in der Hülse 2.0 g Calciumcarbid, 7 Stdn. rückfließend gekocht⁹⁾. Nach dem Abstumpfen mit Bicarbonat und dem Verjagen des Alkohols wurde der Rückstand mit 50 ccm Wasser verrührt und anschließend 1 Stde. im Extraktor (G. & F. 696)¹²⁾ ausgeäthert. Der Äther (Natriumsulfat) hinterließ 1.10 g blaßgelbe Nadeln (95.6% d. Th.). Rohschmp. $67\text{—}68^\circ$ (korr.).

Obige 1.10 g wurden in 15 ccm Aceton gelöst und kalt mit 135 ccm Wasser versetzt. Der Ester schied sich in feinen, fast farblosen verfilzten Nadelchen aus: 1. Kryst. 0.75 g Schmp. 69° (korr.)²⁰⁾.

Methylester: 1.02 g Chininsäure ($\frac{1}{200}$ Mol) ergaben sinngemäß hergestellt: Ausb. 0.95 g schwach gelbe Prismen (88.0% d. Th.). Rohschmp. 86° . Obige 0.95 g wurden in 5 ccm Methanol mit Tierkohle gekocht, filtriert, mit 5 ccm Methanol gewaschen und mit 5 ccm Wasser versetzt:

1. Kryst. 0.70 g schwache gelbe, verfilzte Nadeln. Schmp. 87° (korr.)²⁰⁾.

5.262 mg Sbst.: 12.800 mg CO₂, 2.470 mg H₂O. — 3.009 mg Sbst.: 0.167 ccm N (25°, 761 mm)¹³⁾.

C₁₂H₁₁O₃N (217.1). Ber. C 66.33, H 5.11, N 6.45. Gef. C 66.34, H 5.25, N 6.37.

7) Chininsäure (V) aus 2-Jod-chininsäure durch katalytische Reduktion.

3.3 g 2-Jod-chininsäure ($\frac{1}{100}$ Mol), in 25 ccm (theor. 20 ccm) *n*-Kalilauge und 30 ccm Wasser kalt gelöst, wurden in Gegenwart von 0.15 g frisch bereitetem Platinmohr²¹⁾ mit Wasserstoff (ohne Zwischenaktivierung mit Luft) bei Zimmertemperatur 20 Stdn. (gegenüber 1 Stde. bei Cinchoninsäure) geschüttelt. Dann wurde filtriert und die gelbliche Lösung mit 20-proz. Salzsäure kongosauer gemacht. Die Chininsäure (V) fiel in fast farblosen Krystallen. Ausb. 1.95 g (96.1% d. Th.). Schmp. 284—285° (korr.). Durch Äthern der Mutterlauge konnten hier nur noch 0.03 g verunreinigte Säure gefaßt werden.

237. Franz Faltis und Ludwig Holzinger: Beiträge zur Konstitution des Cassains und eine Partialsynthese des Alkaloids.

[Aus d. Pharmazeut.-chem. Institut d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 15. Juni 1939.)

Die Rinde von *Erythrophleum Guineense* Don. aus der Familie der Leguminosen (Caesalpinoideen) ist alkaloidführend. Gallois und Hardy¹⁾ isolierten daraus 1876 eine Base, die sie Erythrophlein nannten und konstatierten eine an Digitalis erinnernde Herzwirkung (das bisher einzige Alkaloid dieser Art). Später wurde die Substanz von Lewin²⁾ als lokales Anaesthetikum empfohlen, doch wurde von der Verwendung Abstand genommen, da sie stark entzündungserregend wirkte. Aus pharmakologischem Interesse untersuchte E. Harnack³⁾ ein von E. Merck unter diesem Namen herausgebrachtes amorphes Alkaloid und stellte fest, daß es durch konz. Salzsäure in eine nichtkrystallisierende Säure und Methylamin gespalten wird. Auch er beobachtete die reine Digitaliswirkung und starke Giftigkeit des Präparates.

Hr. Gustav Dalma, Fiume, konnte als erster mehrere prächtig krystallisierte wohldefinierte Alkaloide aus der Droge isolieren, worüber er einen vorläufigen Bericht veröffentlicht hat⁴⁾.

Das Hauptalkaloid bezeichnete er als Cassain (die Eingeborenen nennen den Baum Cassa und verwenden seine Rinde zur Herstellung eines Pfeilgiftes und für Gottesurteile). Es besitzt die Formel C₂₄H₃₉O₄N, wie zahlreiche Analysen von A. Schoeller, Berlin, ergeben haben, krystallisiert in glänzenden Nadeln aus Äther, Chloroform oder Aceton und ist unlöslich in Wasser und Petroläther; Schmp. 141°, $[\alpha]_D^{20}$: — 103° in absol. Alkohol. Pharmakologische Untersuchungen dieser Basen, die therapeutisch sehr wichtig werden können, liegen von Meneghetti (Padua), E. Trabucchi (Modena) und anderen italienischen Autoren vor.

²¹⁾ Nach Fokin-Willstätter, vergl. Houben, Handb., 3. Aufl., Bd. II, S. 496 [1925].

¹⁾ Journ. Pharmac. Chim. **24**, 25 [1876]; Bull. Soc. Chim. France **26**, 39 [1876].

²⁾ Berlin. klin. Wochenschr. 1888.

³⁾ Arch. Pharmaz. **234**, 561 [1896].

⁴⁾ Ann. Chim. appl. **25**, 569 [1935].