

Carbonylreaktionen. In salzsaurer Lösung bildet sie das oben beschriebene orangegelbe Hydrazon. Mit ammoniakalischer Silberlösung entsteht beim schwachen Erwärmen ein prächtiger Silberspiegel, mit schwach alkalischer Diazobenzol-sulfosäure und Natriumamalgam eine etwas undeutliche Fuchsinfärbung. Fehlingsche Lösung reagiert dagegen nicht.

Chinolyl-2-methanal.

Nicht so leicht spaltet sich das Phenylhydrazon des Chinolyl-2-methanals. Es ist notwendig, mit verdünnter Salzsäure in Gegenwart von Dinitrobenzaldehyd unter Druck auf 120—130° zu erhitzen. Die Aufarbeitung erfolgte dann wie bei dem Pyridinderivat. Die salzsaure Lösung des Aldehyds wurde mit Soda neutralisiert, mit Äther erschöpfend ausgezogen und der in Äther verbleibende Rückstand aus Ligroin umkristallisiert. Man erhält so tafelförmige weiße Krystalle. Sie schmelzen bei 70—71°, also genau wie der von Miller und Spady durch Oxydation von Chinolin-acrylsäure erhaltenen Chinolin-2-aldehyd. Auch dieser Körper gibt die oben zitierten Aldehyd-Reaktionen.

Genf, Universitätslaboratorium.

6. Adolf Kaufmann, Max Kunkler und Heinrich Peyer: Über 4-Chinolyl-Ketone. II.¹⁾

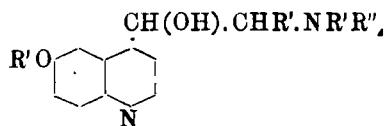
(Eingegangen am 30. November 1912.)

Sofern nicht die intakte »zweite Hälfte« des Moleküls — der Chinuclidin-Kern mit der Vinylgruppe — den wesentlichsten Einfluß auf die physiologischen Wirkungen der China-Alkaloide allein auszuüben vermag, darf gestützt auf unsere heutigen Kenntnisse über chemische Struktur und physiologische Eigenschaften als wahrscheinlich hingestellt werden, daß Körper mit chininähnlichem Charakter durch die Kombination der folgenden Atomgruppen erhalten werden können.

1. Das Alkoxy in der 6-Stellung des Chinolins;
2. die sekundäre, am asymmetrischen α -Kohlenstoffatom der Seitenkette sitzende Alkohol-Gruppe;
3. den Stickstoff in der β -Stellung der Seitenkette.

¹⁾ B. 45, 3090 [1912].

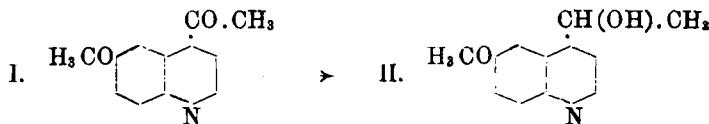
Solche Substanzen würden demnach dem folgenden allgemeinen Schema entsprechen und als 4-(α -Oxy- β -dialkylamino-alkyl)-6-alkoxy-chinoline zu bezeichnen sein¹⁾.



Nachdem wir in der Einwirkung von Organo-Magnesium-Verbindungen auf die von uns früher synthetisierten Cinchoninsäurenitrile²⁾ eine ausgiebige Methode zur Herstellung von 4-Chinolyl-ketonen gefunden haben, steht jetzt dem Aufbau solcher Kunstprodukte nichts mehr im Wege. Es braucht wohl kaum besonders erwähnt zu werden, daß die Einführung der noch fehlenden Atomgruppen in recht mannigfaltiger Weise erfolgen kann. Wir möchten auf sie hier vorläufig auch nicht weiter eingehen und nur einige neue Derivate beschreiben, deren hauptsächlich genaue physiologische Untersuchung wir bei einer methodischen Arbeit für nötig erachten. Auch wenn sich dann mit der Synthese dieser Kunststoffe die oben ausgedrückten Hoffnungen nicht erfüllen sollten, so bringen uns wahrscheinlich die pharmakodynamischen Resultate neuen Aufschluß und weisen uns neue Wege.

Geleitet von der Tatsache, daß die von Grimaux und Arnaud³⁾ früher aus dem Cuprein synthetisierten höheren Homologen des Chinins — Chinäthylin, Chinpropylin, Chinamylin — eine intensiver fieberstillende Wirkung besitzen als das Naturalkaloid, haben wir vorerst neben den Methoxy- auch einige 6-Äthoxy-chinolyl-4-ketone hergestellt.

Mit Zinkstaub in essigsaurer Lösung reduziert, gehen die Ketone in die zugehörigen Carbinole über, die also bereits die zweite oben erwähnte Grundgruppe der Alkaloide enthalten. Methyl-(6-methoxy-chinolyl-4)-keton I gibt mit sehr guter Ausbeute Methyl-(6-methoxy-chinolyl-4)-carbinol II:



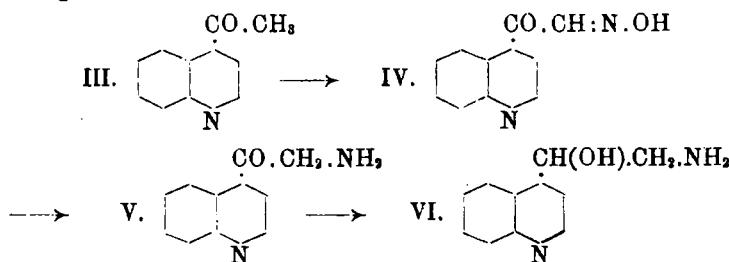
¹⁾ R = Wasserstoff oder Alkyl, R' und R'' = Alkyl.

²⁾ A. Kaufmann und A. Albertini, B. 42, 1999, 3776 [1909]. A. Kaufmann und K. Widmer, B. 44, 2058 [1911]. A. Kaufmann und Heinrich Peyer, B. 45, 1805 [1912].

³⁾ C. r. 112, 374 [1891]; Bl. [3] 7, 306.

Das Keton I löst sich in Säuren gelb und fluoresciert gelblich-grün; die Fluoreszenz des Carbinols II dagegen ist blau mit sehr schwachem Stich ins Violette, also derjenigen des Chinins oder noch mehr des stereomeren Chinidins auffallend ähnlich¹⁾.

Während die 4-Chinolyl-Ketone bereits entfernt in ihrem Bau den Chinatoxinen verglichen werden dürfen, sind Körper mit einer den Carbinolen analogen Struktur unter den Alkaloiden bis jetzt nicht bekannt. Von den Hauptalkaloiden unterscheiden sie sich namentlich durch das Fehlen des Stickstoffs am β -Kohlenstoff. Wir haben nun aus den Ketonen nach dem Verfahren Claisens unschwer Isonitroso-Derivate erhalten, die bei der Reduktion mit Zinnchlorür und Salzsäure direkt in Amino-alkohole VI übergehen. Es brauchen also die intermediären Aminoketone V, wie dies in anderen Reihen nötig ist, nicht erst hergestellt zu werden:



Durch Ersatz der Wasserstoffatome der Aminogruppe durch Alkylreste sollen weiterhin Analoga des Chinins gewonnen werden.

Experimentelles.

Darstellung der Ketone.

Es sei vorausgeschickt, daß sich — wie wir schon früher vermuteten — die Einwirkung der »Grignard-Körper« auf die Nitrile bereits in der Kälte vollzieht und es deshalb überflüssig ist, in »Anisol-Lösung« zu arbeiten. Betreffs der Ausbeuten sei erwähnt, daß sie in allen von uns untersuchten Fällen stets 60% der Theorie übertroffen haben.

Speziell über die Darstellung des Methyl-(chinolyl-4)-ketons sei nachgetragen, daß später das nach der Reaktion und dem Verjagen

¹⁾ Die Fluoreszenz ist abhängig von der in 6-Stellung substituierten Alkoxylgruppe. Schon 6-Methoxy- und Äthoxy-chinolin fluorescieren blau. Die Farbe verschiebt sich jedoch in den Nitrilen und den Ketonen. Diese fluorescieren grün oder gar nicht, so Chinotoxin. In den Reduktionsprodukten — Carbinolen (Chinin) und Lepidinen — tritt sie in der ursprünglichen Form wieder auf.

des Äthers hinterbleibende Öl zur Reinigung direkt der Destillation im absoluten Vakuum unterworfen wurde. Das Keton siedet bei 99° unter 0.08 mm (Bad 175°, Steighöhe 12 cm). Bei einer solchen Destillation setzten sich einmal in der Vorlage einige wenige feine, weiße Kräställchen fest, aber auch nach mehrmonatlichem Stehen ist dieses Destillat nicht erstarrt. Sein dickflüssiger Zustand läßt aber vermuten, daß es vielleicht doch wie seine Homologen ein bei gewöhnlicher Temperatur fester Körper ist. Die Ausbeute blieb bei diesem Derivat mit ca. 60% am niedrigsten. Phenyl-(chinolyl-4)-keton dagegen wurde mit über 80% Ausbeute erhalten, als die wäßrige, mit Tierkohle entfärbte Lösung des Chlorhydrats in der Kälte mit Soda neutralisiert wurde. Das ausgeschiedene Öl erstarrt sehr rasch kry stallinisch. Es siedet bei 142° unter 0.12 mm Druck. (Bad 250°, Steighöhe 13 cm), Schmp. 59°.

6-Äthoxy-4-cyan-chinolin.

Die Darstellung dieses Nitrils gelingt mit guter Ausbeute nach dem früher beschriebenen Verfahren¹⁾.

6-Äthoxy-chinolin²⁾ lagert leicht und unter Wärmeentwicklung ein Molekül Dimethylsulfat an. Beim Erkalten erstarrt das Additionsprodukt zu einem festen gelben Körper. Seine wäßrige, blau fluoreszierende Lösung wurde mit überschüssigem Kaliumcyanid behandelt, das entstehende 6-Methoxy-4-cyan-1-methyl-1,4-dihydro-chinolin mit Äther extrahiert und dieser Extrakt direkt der Oxydation mit alkoholischer Jodlösung unterworfen. Das Jodmethylat des 6-Äthoxy-4-cyan-chinolins fällt in roten Krystallen aus. Durch Krystallisation aus heißem Wasser feste Nadeln, die bei 183—184° unter Zersetzung schmelzen.

0.1363 g Sbst.: 0.2313 g CO₂, 0.0462 g H₂O. — 0.1298 g Sbst.: 9.3 ccm N (15.5°, 720 mm). — 0.1413 g Sbst.: 0.0982 g AgJ.

C₁₃H₁₃N₃OJ. Ber. C 45.8, H 3.9, N 8.2, J 37.3.
Gef. » 46.8, » 3.8, » 8.0, » 37.5.

Getrocknet und im Vakuum gegen seinen Schmelzpunkt erhitzt, spaltet sich das Salz glatt in Jodmethyl und 6-Äthoxy-4-cyan-chinolin. Die Base sublimiert in langen gelben Nadeln und wird zur Reinigung aus Ligroin umkrystallisiert. Sie löst sich mit gelber Farbe leicht in Alkohol, Benzol, Äther, etwas weniger in Ligroin. Die Lösungen zeigen bläulichgrüne Fluoreszenz. Das Nitril schmilzt bei 118°.

¹⁾ B. 45, 1805 [1912]. ²⁾ Grimaux, Bl. [8] 15, 23.

0.1590 g Sbst. 0.4269 g CO₂, 0.0746 g H₂O. — 0.1324 g Sbst.: 16.7 ccm N (18°, 720 mm).

C₁₂H₁₀N₂O. Ber. C 72.7, H 5.1, N 14.1.
Gef. » 73.2. » 5.3, » 14.0.

Methyl-[6-äthoxy-chinolyl-4]-keton.

Das Nitril wurde in der zur Lösung nötigen Menge trocknem Benzol gelöst und unter guter Kühlung mit 2½, Mol.-Gew. Methylmagnesiumjodid in wenig Äther tropfenweise versetzt. Es scheidet sich ein brauner, körniger Niederschlag aus. Nach einstündigem Erhitzen auf dem Wasserbade wurde vorsichtig mit Eisstücken versetzt, die zur Lösung der Magnesiumsalze berechnete Menge Essigsäure zugesetzt und hierauf mit Wasserdampf Äther und Benzol abgeblasen. Das Keton bleibt als dunkelbraunes Öl zurück und erstarrt beim Stehen über Nacht krystallinisch. Es ist leicht löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln und krystallisiert aus Ligroin in goldgelben durchsichtigen Blättchen oder Spießen. Schmp. 80—81°. Ausbeute 80% der Theorie.

0.1318 g Sbst.: 0.3536 g CO₂, 0.0706 g H₂O. — 0.1322 g Sbst.: 7.9 ccm N (16.5°, 715 mm).

C₁₂H₁₃NO₂. Ber. C 72.6, H 6.0, N 6.5.
Gef. » 73.2, » 6.0, » 6.6.

Äthyl-[6-äthoxy-chinolyl-4]-keton.

In derselben Weise stellt sich aus dem 6-Äthoxy-4-cyan-chinolin und Äthylmagnesiumbromid das Äthylketon dar. Es blieb nach der Destillation mit Wasserdampf als dunkles Öl zurück. Dieses wurde zur Reinigung in verdünnter Salzsäure aufgenommen, die Lösung mit Tierkohle geschüttelt und dann mit Soda neutralisiert. Das Keton scheidet sich nun in gelben Flocken ab. Sie wurden in Äther gelöst, die Lösung mit Pottasche getrocknet und nach dem Verdunsten des Äthers der Rückstand aus Ligroin umkrystallisiert. Goldgelbe, hübsche Krystalle, die bei 92° schmelzen.

0.1048 g Sbst.: 0.2832 g CO₂, 0.0632 g H₂O. — 0.1176 g Sbst.: 6.5 ccm N (15°, 716 mm).

C₁₄H₁₅O₂N. Ber. C 73.4, H 6.5, N 6.1.
Gef. » 73.7, » 6.7, » 6.2.

Beide Ketone lösen sich in verdünnten Säuren mit gelber Farbe und grünlicher Fluorescenz. Sie geben, in essigsaurer Lösung mit Phenylhydrazin erwärmt, die für die Chinatoxine charakteristische orangefarbene Färbung. Als Derivate des 6-Oxy-chinolins geben sie sämtlich mit Chlorwasser und Ammoniak die bekannte smaragdgrüne Thalleiochin-Reaktion.

Reduktion der Ketone.

Methyl-[6-methoxy-chinolyl-4]-carbinol (Formel II).

Nach unseren Versuchen gelingt die Reduktion am besten in essigsaurer Lösung mit Zinkstaub.

3 g Methyl-[6-methoxy-chinolyl-4]-keton wurden in 100 ccm 50-proz. Essigsäure gelöst und im Verlaufe von drei Stunden und unter Erwärmen auf dem Wasserbade allmählich mit 1.5 g Zinkstaub versetzt. Die anfänglich gelbe Lösung wird immer mehr rotbraun. Nach Beendigung der Reaktion — eine Probe reduziert ammoniakalische Silberlösung nicht mehr — wurde mit Wasser verdünnt und von einem in geringer Menge entstandenen dunklen, flockigen Niederschlage abfiltriert. In dem Filtrat wurde das Zink durch Schwefelwasserstoff gefällt, filtriert und mit Salzsäure schwach angesäuert. Das eingedampfte Chlorhydrat wurde in wenig Wasser gelöst, im Scheidetrichter mit Äther überschichtet und durch Soda ausgefällt. Der weiße Niederschlag wird von Äther leicht aufgenommen.

Nach dem Trocknen mit Pottasche und Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt das Carbinol als beinahe farbloses Öl, das sehr bald krystallinisch erstarrt. Es ist leicht löslich in Alkohol, Benzol, Äther, weniger in Ligroin und krystallisiert in regulären farblosen, glänzenden Nadelchen. Schmp. 120—121°.

0.1546 g Sbst.: 0.4032 g CO₂, 0.0890 g H₂O. — 0.1200 g Sbst.: 7.8 ccm N (26°, 719 mm).

C₁₉H₁₈O₂N. Ber. C 70.9, H 6.4, N 6.9.

Gef. » 71.1, » 6.4, » 7.2.

Die Ausbeute an reinem Alkohol kam etwa 80 % der Theorie gleich. Mit weniger günstigem Resultat wurde der Alkohol ferner auch durch Reduktion mit Natriumamalgam oder auch Natrium und Alkohol aus dem Keton gewonnen.

Methyl-[6-methoxy-chinolyl-4]-carbinol zeigt in schwefelsaurer Lösung noch in sehr großer Verdünnung eine prächtige blaue Fluorescenz; mit Chlorwasser und Ammoniak gibt es die smaragdgrüne Färbung. Es färbt sich mit essigsaurem Phenylhydrazin erst nach längerem Kochen orangerot, bildet aber kein Hydrazon¹⁾.

[Isonitroso-methyl]-[chinolyl-4]-keton (Formel IV).

Es wurde nach dem von Claisen²⁾ angegebenen Verfahren gewonnen. In die Lösung von 1.4 g Natrium in 30 ccm absolutem Alkohol wurden unter guter Kühlung langsam eine Mischung von 10 g Methyl-[chinolyl-4]-keton mit 6.85 g Amylnitrit eingetragen und die Flüssigkeit im verschlossenen

¹⁾ Methyl-[6-methoxy-chinolyl-4]-keton-Phenylhydrazon bildet kleine, gelbe Krystallchen vom Schmp. 153—154°.

²⁾ B. 20, 656 [1887].

Gelb während einiger Tage in die Eiskammer gestellt. Es scheiden sich nur geringe Mengen des Natriumsalzes aus. Es wurde deshalb mit Wasser verdünnt, die rotbraune Lösung zur Entfernung der nicht in Reaktion getretenen Ausgangsmaterialien mit Äther extrahiert und durch Zusatz von 18 ccm 20-prozentiger Essigsäure das Isonitrosoketon als flockiges Pulver niedergeschlagen. Zur Reinigung wurde es zuerst wiederum in wenig verdünnter Natronlauge kalt gelöst, mit Kohlensäure gefällt und dann mehrfach aus Wasser-Alkohol umkristallisiert.

Das Nitrosoketon bildet lange, weiße Nadeln, die unscharf bei 237—242° unter Zersetzung schmelzen. Ausbeute 7 g. Der Körper ist in kaltem Wasser unlöslich, wenig löslich in heißem Wasser und in Äther, Ligroin, leicht löslich in Alkohol und Chloroform. Mit Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung erwärmt, färbt er sich alsbald orangerot und scheidet einen voluminösen, gelben Niederschlag ab, der noch nicht weiter untersucht wurde. Das Isonitrosoketon enthält Krystallwasser und wurde zur Analyse bei 80° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0.1522 g Sbst.: 0.3674 g CO₂, 0.0599 g H₂O. — 0.1378 g Sbst.: 17.1 ccm N (16°, 715 mm).

C₁₁H₈O₂N₂. Ber. C 66.0, H 4.0, N 14.0.
Gef. » 65.8, » 4.4, » 13.8.

Reduktion des Isonitroso-ketons: β -Amino- α -oxy-[chinolyl-4]-äthan (Formel VI).

Die Reduktion des Isonitroso-körpers gelingt mit Hilfe von Zinnchlorür und Salzsäure.

Zu 90 g Zinnchlorür, die in 120 ccm konzentrierter Salzsäure gelöst sind, gibt man portionenweise unter Kühlung die konzentriert alkoholische Lösung von 12 g Isonitrosoketon. Die Lösung färbt sich gelbrot und gibt nach einiger Zeit mit Phenylhydrazin keine Färbung mehr. Sie wurde wiederholt mit Wasser eingedampft, bis die überschüssige Salzsäure verjagt war, dann in zwei Litern Wasser aufgenommen und mit Schwefelwasserstoff das Zinn wiederholt ausgefällt.

Beim Eindampfen der farblosen Lösung hinterbleibt das Chlorhydrat des Amino-alkohols als grauweißes Pulver. Es ist wenig löslich in absolutem, leicht in verdünntem Alkohol, spielend leicht in Wasser. Die verdünnt-alkoholische Lösung wurde mit Äther bis zur bleibenden Trübung versetzt. Das Chlorhydrat krystallisiert dann in farblosen Nadeln, die bei 208—210° unter Zersetzung schmelzen.

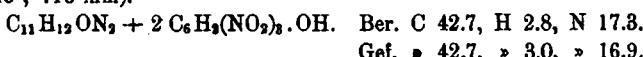
0.1597 g Sbst.: 0.2973 g CO₂, 0.0828 g H₂O. — 0.1310 g Sbst.: 12.4 ccm N (18°, 715 mm).

C₁₁H₁₄N₂Cl₂O. Ber. C 50.6, H 5.4, N 10.7.
Gef. » 50.8, » 5.8, » 10.5.

Die freie Base ist leicht löslich in Wasser, ebenso in Äther und Chloroform. Die wäßrige Lösung reagiert stark alkalisch und schmeckt schwach bitter. Mit essigsaurer Phenylhydrazinlösung färbt sie sich nicht.

Mit Pikrinsäure erhält man ein in Alkohol schwer lösliches, daraus in stark glänzenden Blättchen krystallisierendes Pikrat. Schmp. 202°.

0.1513 g Sbst.: 0.2369 g CO_2 , 0.0414 g H_2O . — 0.1332 g Sbst.: 20.2 ccm N (15°, 716 mm).



Genf, Universitätslaboratorium.

7. Paul Wolff: Über das Quecksilber-dibenzyl.

[Aus dem Chem. Institut der Univers. Rostock.]

(Eingegangen am 4. Dezember 1912; mitgeteilt von A. Michaelis.)

Während Verbindungen des Quecksilbers mit aromatischen Radikalen seit Entdeckung des Quecksilber-diphenyls durch Dreher und Otto¹⁾ vielfach, namentlich von A. Michaelis²⁾ und dessen Schülern, dargestellt und untersucht sind, war bis jetzt das Quecksilber-dibenzyl, $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)_2\text{Hg}$, nicht bekannt. Versuche, die im hiesigen chemischen Institut angestellt wurden, es durch Erhitzen von Benzylchlorid mit Natriumamalgam, sei es nach der Methode von Dreher und Otto, sei es nach der Methode zur Darstellung aliphatischer Quecksilberverbindungen durch Schütteln von Benzylchlorid und Essigester mit sehr niedrig-prozentigem Natriumamalgam, zu erhalten, führten immer nur zur Bildung von Dibenzyl. Die von Campisi am 13. November 1865 der Pariser Akademie der Wissenschaften eingereichte Notiz, daß es ihm gelungen sei, Quecksilber-dibenzyl als weiße, bei 200° schmelzende Nadeln zu erhalten, wie schon Dreher und Otto³⁾ bemerken, kann nicht zutreffen, da das Quecksilber-dibenzyl ganz andere Eigenschaften besitzt. Ich habe es gelegentlich des Studiums von Verbindungen des Benzyls mit einigen Metallen und Metalloiden nach der Methode von Grignard erhalten, ähnlich wie von Pfeiffer und Truskier⁴⁾ das Quecksilber-diphenyl gewonnen wurde.

¹⁾ A. 154, 98.

²⁾ B. 28, 588 [1895].

³⁾ A. 154, 175.

⁴⁾ B. 87, 1127 [1904].