

232. Adolf Kaufmann: Über synthetische,
den China-Alkaloiden nahe verwandte Basen.

(Eingegangen am 5. Mai 1913.)

Es ist bekannt, daß Pasteur¹⁾ beim Erhitzen des Chininsulfates mit etwas Schwefelsäure auf 120—130° ein dem Chinin isomeres Alkaloid, Chinicin genannt, erhalten hat, und daß diese Base auch von Howard²⁾ in den Chinarinden aufgefunden worden ist. Seither ist die Isomerisation der China-Alkalioide zu »Chinatoxinen« (Cinchonicin, Chiuicin) noch des öfteren studiert und unter verschiedentlichen Reaktionsbedingungen durchgeführt worden, so namentlich von Hesse³⁾ durch Erhitzen der freien Base mit Glycerin auf 200°, von Miller und Rohde⁴⁾ durch Kochen mit verdünnter Essigsäure und neuerdings von P. Rabe⁵⁾ durch Erhitzen mit Phosphorsäure und verschiedenen organischen Säuren.

Unter diesen Umständen und in Hinsicht auf die Tatsache, daß ca. 50% des eingenommenen Chinins im menschlichen Organismus einer Veränderung anheimfällt, schien es mir vor allem sehr wünschenswert, eindeutig festzustellen, ob die Umlagerung des Chinins in Chinicin — wenn auch nur in sehr geringem Maße — durch den sauren Magensaft bewirkt werden kann.

Denn so wären die typischen giftigen Nebenwirkungen großer Chinindosen auf eine plausible und naheliegende Ursache zurückzuführen. Bekanntlich ist ja Chinicin oder Chinotoxin, wie es neuerdings mehr genannt wird, ein heftiges Gift, das bereits in relativ kleinen Dosen den Blutdruck vermindert, tonisch-klonische Krämpfe, dann Atemnot, Stillstand der Atmung und des Herzens hervorruft. Dieselben Erscheinungen verursacht ja aber auch die toxische Chinindosis. Erklärlich wäre auch, daß Cinchonin viel krampferregender wirkt als Chinin, denn Cinchonicin ist ja etwa 10-mal giftiger als Chinicin, und überdies erleidet wohl die methoxylierte Base in demselben Milieu viel leichter andere Veränderungen, so daß weniger Gelegenheit zur Toxinbildung gegeben ist⁶⁾.

Es fiel auch nicht schwer, einen ersten Beweis für diese Hypothese zu finden, wenn ich mir auch nicht verhehlen will, daß er allein

¹⁾ J. 1853, 473; C. r. 37, 110 [1853].

²⁾ Soc. 24, 61; 25, 101.

³⁾ A. 166, 276 [1873].

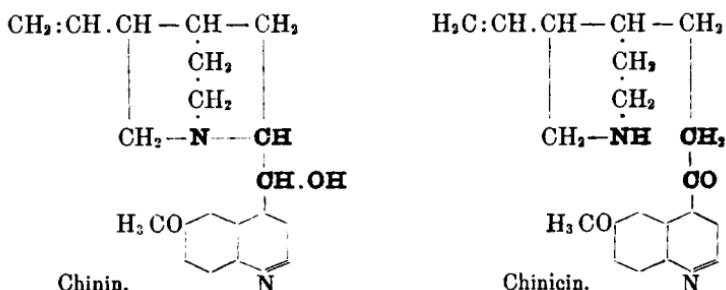
⁴⁾ B. 28, 1064 [1895].

⁵⁾ B. 43, 3358 [1910].

⁶⁾ Deshalb sollten vorerst auch die physiologischen Eigenschaften des Apochinins festgestellt werden, natürlich auch seine Entstehung im Organismus.

nicht ausschlaggebend zu sein vermag. Cinchonin lagert sich nämlich beim Erwärmen mit physiologisch wirksamen Säuren, so verdünnter Salzsäure (1:1000), wenn auch in geringer Menge, in Cinchotoxin um, das als Phenylhydrazone-pikrat leicht nachgewiesen werden kann. Ebenso erfolgt Isomerisation mit sehr verdünnter Milch- oder Buttersäure.

Nach den Untersuchungen von Bernhard und Ibele¹⁾, sowie Rabe²⁾, dann von Miller und Rohde³⁾ werden den chemischen Eigenschaften der isomeren Alkaloide Chinin und Chinicin die beiden folgenden Strukturformeln gerecht:



Es mag nun interessant erscheinen, für die auffallenden Unterschiede in den physiologischen Wirkungen der beiden Alkaloide in ihrer Konstitution eine Erklärung zu suchen. Es sind darüber auch schon verschiedene Ansichten laut geworden. So halten v. Miller und Rohde geradezu: »die Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung, die im Chinin den Chinuclidin-Ring hält, als das eigentliche charakteristische Moment der China-Alkaloide⁴⁾. Andererseits erklären sowohl Fränkel⁵⁾, als Winterstein und Trier⁶⁾ die Giftwirkung des Chinicins durch das Auftreten der sekundären Iminogruppe.

Diese Deutung ist wohl schon deshalb nicht ganz richtig, als nach Fränkels⁷⁾ eigenen Angaben das Methyl-cinchotoxin, das doch keine sekundäre Aminogruppe mehr besitzt, dieselbe Wirkung auslöst wie die Muttersubstanz. Auf meine Veranlassung hat nun Hr. A. Warschawski mit den verschiedensten Natur- und Kunstprodukten die notwendigen pharmakodynamischen Experimente ausgeführt, die dennächst von ihm selbst veröffentlicht werden sollen und die wohl auch uns Chemikern einiges Licht bringen dürften. Jedenfalls

¹⁾ B. 40, 2874 [1907].

²⁾ B. 40, 3280 [1907].

³⁾ B. 33, 3214 [1900].

⁴⁾ B. 28, 1058 [1895].

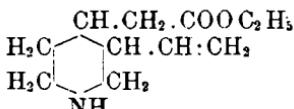
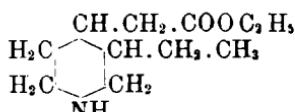
⁵⁾ Arzneimittel-Synthese.

⁶⁾ Die Alkaloide, S. 145.

⁷⁾ ibid. S. 247.

steht nunmehr soviel fest, daß die von mir in Gemeinschaft mit M. Kunkler und H. Peyer synthetisierten Chinolyl-4-ketone¹⁾), die in ihren chemischen Eigenschaften den Chinatoxinen ja sehr nahe kommen, in physiologischer Hinsicht nicht mit ihnen übereinstimmen. Sie wirken antipyretisch und sind sehr wenig giftig. Die Ketongruppe trägt also offenbar an der Toxinwirkung keine Schuld.

Ganz anders verhält es sich mit dem Merochinen-äthylester, der in seiner Konstitution ungefähr der »zweiten Hälfte« der Chinatoxine entspricht:

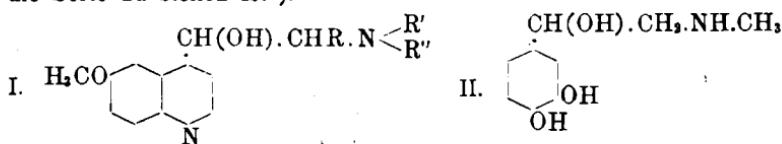
Merochinen-ester.¹⁾

Cincholoiponester.

Er ist wie diese ein starkes Krampfgift. Durch Reduktion nach Paal-Skita wird dieser Ester leicht in Cincholoiponester übergeführt, dessen Wirkung geradezu strychninartig sein soll¹⁾.

Nach dem Obigen wird aber nunmehr wahrscheinlich, daß die gemeinsame Ursache der Vergiftungerscheinungen der isomeren Alkaloide — Chinin, Cinchonin einerseits, Toxine andererseits — die Bildung des endständigen Piperidin-Restes in der Seitenkette ist. Damit erscheint mir aber auch die Ansicht derjenigen schwankend, die in dem Loipon-Anteile — dem Piperidin- oder Chinuclidin-Ring — die für die spezifische Wirkung des Chinins notwendige Gruppierung sahen oder gar durch zweckentsprechende Kombination etwa des Methoxyls mit dem Chinuclidin und unter Ausschaltung des Chinolin-Kerns Verbindungen mit Chinin-Charakter synthetisieren wollten²⁾.

Um so mehr kräftigte sich in mir dagegen die schon früher gefaßte Meinung, nach welcher das Chinin in seiner Wirkung als eine besondere Art eines 4-(α -Oxy- β -dialkylamino-alkyl)-6-methoxy-chinolins I aufzufassen und den adrenalin-artigen Körpern II an die Seite zu stellen ist³⁾.



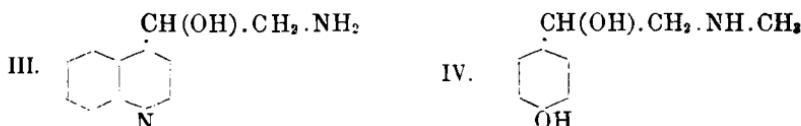
¹⁾ Die physiologischen Daten dieser Abhandlung verdanke ich den Mitteilungen A. Warschawskis, für die ich ihm auch hier meinen besten Dank ausspreche.

²⁾ Winterstein und Trier, Die Alkaloide, S. 144—145.

³⁾ B. 45, 3091 [1912]; 46, 58 [1913].

Dazu mag auch gleich bemerkt werden, daß dieser Vergleich mir auch in physiologischer Hinsicht nicht absonderlich erscheint, da ja Chinin selbst schon gefäßkontrahierend wirkt¹⁾. Die Tatsachen geben mir überdies in vollem Maße Recht.

Die Einwirkung des ρ -Amino- α -oxy-(chinolyl-4)-äthans III — das wir früher durch direkte Reduktion des Isonitroso-methyl-(chinolyl-4)-ketons gewonnen hatten²⁾ — auf den Blutdruck deckt sich vollkommen mit derjenigen des Homorenons IV:



Durch den Eintritt der Aminogruppe in die β -Stellung der Seitenkette ändern sich demnach die pharmakodynamischen Erscheinungen vollständig. Die Körper steigern nunmehr den Blutdruck durch Gefäßkontraktion. Die Giftigkeit wird nicht wesentlich vergrößert.

Es blieb also nur noch übrig, die Wasserstoffatome der Aminogruppe durch geeignete Radikale zu ersetzen, um das in früheren Mitteilungen gesteckte Ziel zu erreichen. Auch dies ist durch eine kurze Reihe besonders glatt verlaufender Reaktionen vollständig gelungen.

Es hat sich nämlich bald herausgestellt, daß diejenigen Chinolyl-4-ketone, die der Carbonylgruppe benachbart eine Methyl- resp. Methylengruppe enthalten, beim Behandeln mit Chlor oder Brom stets ein Wasserstoffatom der Seitenkette durch Halogen ersetzen. Auch die in 6-Stellung alkoxylierten Chinolyl-4-ketone, wie z. B. Methyl-(6-äthoxy-chinolyl-4)-keton V, weichen von dieser Regel nicht ab:



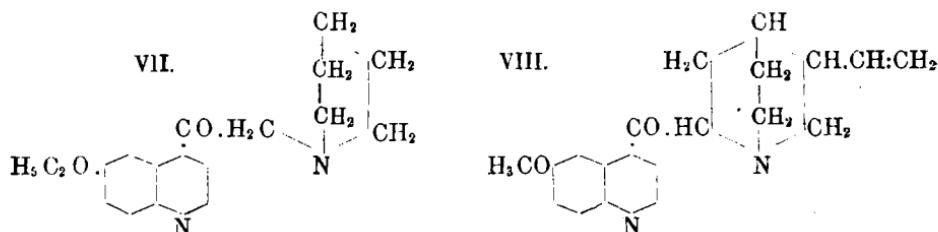
In Form ihrer Salze sind die Halogenderivate sehr leicht mit nahezu quantitativer Ausbeute zu isolieren. Dagegen sind sie teilweise als freie Basen weniger beständig gegen Hitze, indem offenbar leicht Selbst-Kondensation eintritt in der Weise, daß das halogeneierte Acyl der Seitenkette sich an das tertiäre Stickstoffatom eines zweiten Moleküls anlagert.

In der Folge wurden deshalb stets die halogenwasserstoffsauren Salze der Halogen-ketone in der üblichen Weise mit den verschiedensten

¹⁾ Fränkel, Arzneimittel-Synthese, S. 438.

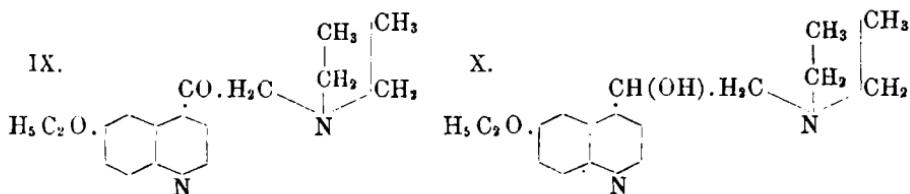
²⁾ B. 46, 63 [1913].

primären Aminen, wie Dimethylamin, Diäthylamin, Piperidin, zur Reaktion gebracht. Die Einwirkung erfolgt schon in der Kälte sehr rasch und führt glatt zu den gesuchten Amino-ketonen. [Brommethyl]--(6-äthoxy-chinolyl-4)-keton VI gibt mit Piperidin in vorzüglicher Ausbeute [Piperidino-methyl]--(6-äthoxy-chinolyl-4)-keton VII:



Der Körper VII ist chemisch das vollkommene Analogon des von Rabe durch gemäßigte Oxydation des Chinins erhaltenen Chininons VIII. In physiologischer Beziehung ist vor allem interessant zu erwähnen, daß er in geringen Dosen gefäßkontrahierend und hervorragend anästhesierend wirkt.

Auch die Reduktion der Ketone zu den entsprechenden Carbinolen, den ersehnten Endprodukten dieser Reihe, bereitete keinerlei Schwierigkeiten. Besonders gute Resultate erzielt man mit der eleganten Reduktionsmethode von Paal-Skita durch Reduktion mit gasförmigem Wasserstoff in Gegenwart von kolloidalen Metallen der Platingruppe.



Dadurch ist aber die Synthese chinin-ähnlicher Basen in vollem Umfange verwirklicht. In chemischer Hinsicht ist die Übereinstimmung in den typischen Eigenschaften dieser Kunstprodukte mit den Naturalkaloiden eine vollkommene. Eine ganze Reihe von Reaktionen, die zur Prüfung auf Chinin dienen, finden sich hier wieder. So die Thalleiochin-Reaktion, die auf der Gegenwart der Alkoxygruppe in der 6-Stellung des Chinolinkerns beruht, die blaue Fluoreszenz, die von der Alkoxygruppe des Kerns und der Carbinolgruppe der Seitenkette abhängig ist.

Eine weitere Übereinstimmung mit den China-Alkaloiden wird sich leicht noch verwirklichen lassen. Die inaktiven Kunstpro-

dukte sollen in ihre optisch-aktiven Komponenten gespalten werden.

In physiologischer Hinsicht ist die Einheit in der Wirkung, so weit sich dies bis jetzt übersehen lässt, nicht minder frappant. Die ganze Reihe der von uns bis jetzt untersuchten substituierten Amino-alkohole sind kräftige Fiebermittel, wenig giftig gegen Mensch und Tier, stark gegen Infusorien, *Paramaecium* usw.

Die Bedeutung der Kunstprodukte in der Bekämpfung der Wechselseiter und der Malaria lässt sich bis heute zwar nicht absehen. Ein gewisser Optimismus scheint mir trotzdem nicht unberechtigt, wenn man daran denkt, in welch einfacher Weise die wirksamen Gruppen bei gleichem Grundkörper nun modifiziert und entgiftet werden können, und in welcher Unmasse von Homologen und sämtlich dem Chinin analogen Verbindungen schließlich das beste und zugleich unschädlichste Präparat ausgesucht werden kann.

Experimentelles.

I. Isomerisation des Cinchonins in Cinchonicin (Cinchotoxin).

(Nach Versuchen von Max Huber und A. Stettbacher.)

Paul Rabe und Andrew M. Millan¹⁾ haben bereits Cinchonin mit Salzsäure erhitzt, ohne eine Isomerisation feststellen zu können. Wir haben diesen Versuch aus physiologischen Gründen mit verdünnterer Säure wiederholt und 10 g Cinchonin-chlorhydrat während ca. 50 Stunden mit 400 ccm Wasser, enthaltend 0.4 g Salzsäure, am Rückflusskühler gekocht.

Dann wurde mit Alkali übersättigt und die Lauge, in der sich eine große Menge unverändertes Cinchonin ausgeschieden hatte, mit ca. 500 ccm Äther gut ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mehrere Tage über Pottasche getrocknet, dann filtriert und zur Trockne abgedampft. Um aus dem geringen Rückstande das Cinchonin sicher zu entfernen, wurde nochmals mit wenig Äther aufgenommen, filtriert und verdampft. Das in Äther spielend leicht lösliche Cinchotoxin kann so vollständig von dem schwer löslichen Cinchonin getrennt werden. Der Rückstand an Cinchonicin hinterbleibt schließlich in Form eines leichten, ölichen Anfluges an den Gefäßwandungen. Die Isomerisierung ist also äußerst gering.

Zum Nachweis des Toxins eignet sich, wie wir gefunden haben, in vorzüglicher Weise das Phenylhydrazon-pikrat²⁾.

¹⁾ B. 43, 3309 [1910].

²⁾ S. dazu Phenylhydrazon-pikrat des Methyl-(chinolyl-4)-ketons, B. 45, 3095 [1912].

Bekanntlich geben die Toxine beim Erwärmen mit Phenylhydrazin-Lösung die diagnostisch wichtige orangefarbene Färbung, aber die gebildeten Hydrazone zeigen wenig Krystallisationsvermögen¹⁾. Es wurde nun festgestellt, daß bei Zusatz eines kleinen Überschusses von Pikrinsäure die Hydrazonbildung rascher verläuft und das Hydrazon in Form des Pikrats als voluminöser, roter Krystallbrei abgeschieden wird. Das Phenylhydrazon-pikrat ist schwer löslich und krystallisiert aus Eisessig in mikroskopisch kleinen Nadelchen und Würzchen; es wird bei ca. 200° schwarz und schmilzt dann unter Zersetzung.

0.1490 g Sbst.: 0.2891 g CO₂, 0.0538 g H₂O.

C₂₅H₂₈N₄ + 2 C₆H₂(OH)(NO₂)₃. Ber. C 52.7, H 4.0.

Gef. » 52.9, » 4.1.

Die Reaktion ist empfindlich; Cinchotoxin läßt sich so noch in einer Verdünnung von 1:2500 durch Ausscheidung des roten Niederschlages nachweisen. So konnte auch das oben durch Umlagerung des Cinchonins mit Salzsäure gewonnene Cinchonicin deutlich erkannt werden, wenn auch seine Menge sehr gering war.

Es wurde die Umlagerung noch durch etwa 10-stündiges Digerieren mit Milchsäure und Buttersäure bewirkt, da diese als Bestandteile des Magensaftes auftreten können. 10 g Cinchonin wurden wie oben mit 3.4 g Säure in 400 ccm Wasser auf 35—40° erwärmt, wobei nur teilweise Lösung eintritt und aufgearbeitet. Die Isomerisierung hat auch hier nur in sehr geringem Maße stattgefunden.

Wir beschäftigen uns gegenwärtig damit, Cinchonicin und Chinicin in den Ausscheidungsstoffen des menschlichen Organismus nach Eingabe der Alkaloide zu suchen.

II. Über Merochinen und Cincholoipon.

(Nach Versuchen von Otto Zeller und Max Huber.)

Das Merochinen wurde nach den Angaben W. Königs und seiner Schüler durch hydrolytische Spaltung der Anhydrobasen Cinchen oder Chinen mit 25-proz. Phosphorsäure unter Druck bei einer Temperatur von 180° gewonnen. Bei der Spaltung des Chinens krystallisiert nach dem Erkalten der Reaktionsflüssigkeit das *p*-Methoxy-lepidin als schwer lösliches Phosphat in Form mächtiger grauer Spieße aus. Man umgeht so die sehr langsam verlaufende Wasserdampfdestillation. Das Phosphat kann durch Krystallisation aus heißem Wasser gereinigt werden. Es schmilzt etwas unscharf bei 208—210°. Die Ausbeute ist sehr gut.

¹⁾ v. Miller und Rohde, B. 33, 3229 [1900].

Die phosphorsauren, dunkelgefärbten Mutterlaugen enthalten das Merochinen. Sie werden mit Barythydurat neutralisiert, filtriert, mit Schwefelsäure angesäuert und fraktioniert mit Phosphorwolframsäure gefällt.

Das Merochinen bildet damit ein sehr schwer lösliches, voluminöses Salz. Die ersten dunkelgefärbten Fällungen werden so lange entfernt, bis der Niederschlag rein weiß ist. Dieser wird alsdann mit Barytwasser zerlegt und die wässrige Lösung nach dem Ausfällen des überschüssigen Baryts im Vakuum unter Röhren zur vollkommenen Trockne eingedampft. Der Rückstand ist nur schwach gelblich gefärbt, aber stets noch zerfließlich. Zur Entfernung der Nebenprodukte wird er fein gepulvert, vorerst mit Chloroform, dann mit Äther und schließlich mit wenig absolutem Alkohol in der Maschine geschüttelt. Man erhält so ein feines, weißes Pulver, das nicht mehr hygroscopisch ist und sich sehr gut aus heißem Alkohol-Äther umkristallisieren lässt.

In der Weise gewannen wir das Merochinen in Form schöner, weißer Nadeln, die bei 222° schmelzen. Die Ausbeute betrug kaum über 50% der Theorie. Nach den Literaturangaben vermochten wir dagegen trotz vielfacher Bemühungen niemals auch nur annähernd dieselbe Menge und Reinheit des Produktes zu erzielen.

Verestert wurde das Merochinen (50 g) durch etwa 4-stündiges Erhitzen mit ungefähr 5-proz. alkoholischer Salzsäure (200 ccm). Nach dem Abdestillieren der Hauptmenge des Lösungsmittels erstarrt beim Erkalten der Rückstand zu einem Krystallbrei. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus absolutem Alkohol erhält man farblose Nadeln des salzsauren Äthylesters, die bei 165° schmelzen.

Intravenöse Injektionen dieses Salzes an Kaninchen übten keine Wirkung auf den Blutdruck aus; in kleinen Dosen wurde das Herz stark tonifiziert; größere Dosen erzeugten Krämpfe und epileptische Zuckungen.

Von W. Königs¹⁾ ist das ungesättigte, die charakteristische Vinylgruppe der Hauptalkaloide der Chinarinde enthaltende Merochinen mittels konzentrierter Jodwasserstoffsäure und Zinkpulver in das gesättigte Cincholoipon — das »zweite« Spaltprodukt der Hydrochina-Alkaloide — übergeführt worden. Die Methode ist sehr umständlich und gibt auch schwer zufriedenstellende Ausbeuten. Sehr glatt verläuft die Reduktion nach Paal-Skita.

Man löst 20 g des salzsauren Merochinen-äthylesters in 250 ccm Wasser, fügt 10 ccm 1-proz. Palladiumchlorür-Lösung zu und schüttelt mit Wasserstoff unter geringem Überdruck. Nach kurzer Zeit geht die Absorption sehr rasch vor sich und ist in etwa 2 Stunden beendet. Man erwärmt nun, filtriert von dem ausgeschiedenen Palladium ab und dampft zur Trockne ein. Der krystallinische Rückstand wurde aus Alkohol umkristallisiert und ergab prachtvolle, weiße Nadeln, die bei 158° schmelzen. Ausbeute nahezu

¹⁾ B. 35, 1350 [1902].

quantitativ. Eine 8.29-proz. Lösung vom spez. Gew. 1.013 bei 22° ergab im 0.5-dm-Rohr eine Drehung von + 24°. Daraus berechnet sich $[\alpha]_D^{22} = + 5.71^\circ$.

Permanganat-Lösung wird nicht entfärbt. Aus dem Chlorhydrat wurde der freie Ester dadurch gewonnen, daß das Salz in sehr wenig Wasser gelöst, mit Pottasche bis zur dicken Emulsion versetzt und dann mit Äther ausgeschüttelt wurde. Nach dem Abdampfen des Äthers destilliert der Cincholoiponester ohne jegliche Zersetzung konstant bei 140° unter 14 mm Druck. Farblose, leicht lösliche Flüssigkeit.

$d = 0.993$. Drehung im 0.5-dm-Rohr — 8.54°, entsprechend: $[\alpha]_D^{18} = -17.2^\circ$.

0.1365 g Sbst.: 0.3315 g CO₂, 0.1290 g H₂O.

C₁₁H₂₁O₂N. Ber. C 66.3, H 10.5.

Gef. » 66.2, » 10.5.

Das Cincholoipon ist etwa 10-mal giftiger als Merochinen. Es wirkt nur in sehr kleinen Dosen tonifizierend. Die Konvulsionen treten sehr stark und kurz auf. Das am Stickstoff methylierte Derivat wirkt analog.

Der Cincholoiponester verbindet sich explosionsartig mit Jod-methyl. Es wurden deshalb die beiden Komponenten in ätherischer Lösung zusammengebracht. Nach dem Stehen über Nacht hat sich eine große Menge des Methyl-jodhydrats in weißen Nadelchen abgeschieden. Sie wurden in wenig Wasser gelöst, mit Pottasche übersättigt und die Base mit Äther ausgeschüttelt. N-Methyl-cincholoipon-äthylester destilliert als farbloses Öl konstant bei 139° unter 21 mm Druck.

0.1269 g Sbst.: 0.3142 g CO₂, 0.1256 g H₂O. — 0.1362 g Sbst.: 7.8 ccm N (16°, 736 mm).

C₁₂H₂₃O₂N. Ber. C 67.6, H 10.8, N 6.6.

Gef. » 67.5, » 11.0, » 6.5.

III. Über synthetische, den China-Alkaloiden nahe verwandte Basen.

(Nach Versuchen von Aug. Poll und Heinrich Peyer.)

Halogениerung der Chinolyl-4-ketone.

Versetzt man die Lösung eines der früher beschriebenen Ketone¹⁾ — das neben der Carbonylgruppe eine Methyl- oder Methylengruppe enthält — in Äther, Schwefelkohlenstoff, Mineralsäuren mit Brom, so verschwindet dessen Farbe fast augenblicklich und es scheidet sich bald das bromwasserstoffsaure Salz des Bromsubstitutionsproduktes in den meisten Fällen in gut krystallisierter Form ab. Chlor wirkt ganz analog. Das Halogen muß in der Seiten-

¹⁾ B. 45, 3090 [1912]; 46, 57 [1913].

ketten substituiert sein, da es äußerst leicht, schon in der Kälte, durch Amine ersetzbar ist. Wir werden die große Reihe der bis jetzt dargestellten Derivate in einer späteren Abhandlung besprechen und beschränken uns heute auf Angaben über das Brommethyl-(6-äthoxy-chinolyl-4)-keton.

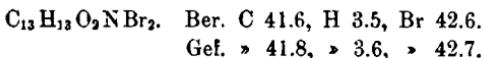
[Brom-methyl]- (6-äthoxy-chinolyl-4)-keton (Formel VI).

Bequem und fast quantitativ arbeitet man nach folgendem Verfahren.

40 g Methyl-(6-äthoxy-chinolyl-4)-keton werden in 200 ccm 48.5-prozentiger Bromwasserstoffsäure gelöst, auf dem Wasserbade auf 50—60° erwärmt und langsam 31 g Brom (ca. 5% Überschuß) in Dampfform in die Lösung eingeblasen. Die Reaktion tritt sofort ein. Sollte sich anfänglich am Boden des Gefäßes ein dunkelrotes Öl bilden, so wird etwas stärker erwärmt. Nachdem etwa die Hälfte Brom eingeleitet, beginnt sich das Bromketon in Form citronengelber, glänzender Krystalle allmählich auszuscheiden, bis schließlich ein dicker Brei entstanden ist. Während der Operation wird die Lösung öfters durchgeschüttelt, um ein Zusammenballen des Reaktionsproduktes zu verhindern. Ist alles Brom eingeleitet, so läßt man erkalten, nuschkt ab und wäscht mit wenig absolutem Alkohol und Äther nach. Das Produkt ist rein. Die Ausbeute beträgt so direkt stets mindestens 62—63 g = 90% der Theorie.

Das bromwasserstoffsäure Brommethyl-(6-äthoxy-chinolyl-4)-keton schmilzt bei 207°. Es ist schwer löslich in kaltem Wasser, leichter in der Wärme und in Alkohol.

0.1629 g Sbst.: 0.2498 g CO₂, 0.0528 H₂O. — 0.1926 g Sbst.: 0.1934 g AgBr.



Das gleiche Produkt erhält man auch, wenn man Brom in *postu nascendi* zur Einwirkung bringt, indem eine wäßrige konzentrierte Lösung von 5 Tln. Kaliumbromid und 1 Tl. Kaliumbromat zur bromwasserstoffsäuren Lösung zugetropft wird.

Arbeitet man in konzentrierter Salzsäure, so gewinnt man das salzaure Salz in Form hübscher schwefelgelber Nadeln vom Schmp. 190°.

Zur Herstellung der freien Base wurde das salzaure Salz in Wasser gelöst, die Lösung mit Soda neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Pottasche krystallisiert nach geeigneter Konzentration das Bromketon in festen gelben Nadeln oder auch in feinen filzigen Fäden. Bei längerem Erhitzen in diesem Lösungsmittel beobachtet man, daß allmählich Verharzung eintritt.

0.1424 g Sbst.: 0.2755 g CO₂, 0.0574 g H₂O. — 0.0734 g Sbst.: 3.2 ccm N (20°, 709 mm).

$C_{13}H_{12}O_2NBr$. Ber. C 53.1, H 4.1, N 4.7.
Gef. » 52.8, » 4.5, » 4.7.

Brom-methyl-(6-äthoxy-chinolyl-4)-keton schmilzt unter Zersetzung unscharf bei 99—100°, bei langsamem Erhitzen bei 104—105°.

Amino-ketone.

Zur Umsetzung mit den Aminen lassen sich sehr gut die Salze der Halogenketone gebrauchen, so wie sie nach dem vorstehenden Verfahren erhalten werden. Als Lösungsmittel wurde fast stets Benzol oder Äther verwendet. Es scheidet sich dann das überschüssig zugesetzte Amin in berechneter Menge als halogenwasserstoffsäures Salz aus und die davon abgetrennte Lauge enthält die Amino-ketone. Die Reaktion verläuft in den meisten Fällen bereits in der Kälte und ist oft schon nach 1—2 Stunden beendet. Die Amino-ketone sind in Alkohol, Benzol, Äther leicht löslich. Ihre Lösungen verdunkeln sich bei längerem Stehen im Lichte. Zur Isolierung eignen sich die basischen, monoaciden Salze, die in Wasser usw. schwerer löslich sind als die neutralen Salze.

[Piperidino-methyl]- (6-äthoxy-chinolyl-4)-keton (Formel VII).

68.1 g (3 Mol.) Piperidin löst man in 500 ccm Benzol, kühlt auf 5° ab und trägt in die Lösung allmählich 100 g fein gepulvertes bromwasserstoffsäures [Brom-methyl]- (6-äthoxy-chinolyl-4)-keton ein. Die Umsetzung tritt alsbald ein. Das gelbe Salz verschwindet und es erscheint vollkommen weißes Piperidin-bromhydrat. Um ein Zusammenballen zu verhindern, wird zweckmäßig geschüttelt. Nach ungefähr einer Stunde wird abgenutscht und das quantitativ abgeschiedene Hydrobromid des Piperidins mit Benzol ausgewaschen.

Die Lösung enthält das Amino-keton. Sie ist anfänglich gelb, nach einem Stehen braunrot gefärbt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum hinterbleibt die Base als gelbbraune kristallinische Masse, die beim Waschen mit Alkohol jedoch rein goldgelb wird. Durch Krystallisation aus Alkohol erhält man hellgelbe glänzende Blättchen, die bei 158° schmelzen.

0.0733 g Sbst.: 0.1940 g CO_2 , 0.0456 g H_2O . — 0.0889 g Sbst.: 6.8 ccm N (16°, 759 mm).

$C_{15}H_{22}O_2N_2$. Ber. C 72.5, H 7.4, N 9.4.
Gef. » 72.2, » 6.9, » 9.0.

Zweckmäßiger als in Form der freien Base wird dieses Amino-keton als basisches Bromhydrat abgeschieden. Man setzt zu diesem Zwecke der Benzollösung die berechnete Menge 10—15-prozentiger alkoholischer Bromwasserstoffsäure zu.

Die Flüssigkeit färbt sich dabei vorübergehend rot. Im Verlaufe weniger Minuten scheidet sich jedoch das Salz in so reichlicher Menge

ab, daß das Ganze zu einem Haufwerk langer weißer Nadeln erstarrt. Sie werden abgenutscht und mit wenig absolutem Alkohol und Äther ausgewaschen. Die Substanz ist chemisch rein. Die Ausbeute erreicht etwa 75 % der Theorie.

0.1226 g Sbst.: 0.2553 g CO₂, 0.0685 g H₂O. — 0.1194 g Sbst.: 0.0600 g AgBr.

C₁₈H₂₂O₂N₂, HBr. Ber. C 57.0, H 6.1, Br 21.1.

Gef. » 56.8, » 6.2, » 21.4.

Das Bromhydrat schmilzt bei ca. 189—190°. Es löst sich in Wasser und Alkohol in der Kälte ziemlich schwer mit gelber Farbe, leichter in der Hitze. Die Lösungen reagieren neutral. Sehr leicht löslich wird das Salz durch Zusatz eines zweiten Moleküls Säure. Die Lösungen reagieren dann sauer.

Das [Piperidino-methyl]- (6-äthoxy-chinolyl-4)-keton ruft auf der Zunge ein brennendes Gefühl hervor; nach kurzer Zeit wird die Stelle unempfindlich. Die Substanz ist ziemlich giftig in kleinen Dosen stark gefäßkontrahierend und narkotisch. Starke Pupillenerweiterung.

[Diäthylamino-methyl]- (6-äthoxy-chinolyl-4)-keton
(Formel IX).

Zur Umsetzung werden die freien Basen in ätherischer Lösung zusammengebracht.

7 g reines [Brom-methyl]- (6-äthoxy-chinolyl-4)-keton in 30 ccm Äther wurden in ein Gemisch von 4.5 g Diäthylamin in 50 ccm Äther eingetragen. Es scheidet sich sofort Diäthylamin-bromhydrat in vollkommen reinem Zustande ab. Seine Menge beträgt nach ca. 2 Stunden, abgenutscht und getrocknet, 3.5 g. Die Ätherlösung ist rötlich gefärbt und wird sofort abgedunstet. Der Rückstand erstarrt krystallinisch und stellt nach Waschen mit Alkohol ein gelbes krystallinisches Pulver dar, das analysenrein ist.

0.1574 g Sbst.: 0.4120 g CO₂, 0.1044 g H₂O. — 0.1500 g Sbst.: 12.2 ccm N (17°, 764 mm).

C₁₇H₂₂O₂N₂. Ber. C 71.3, H 7.7, N 9.8.

Gef. » 71.4, » 7.4, » 9.6.

Das [Diäthylamino-methyl]- (6-äthoxy-chinolyl-4)-keton schmilzt bei 131°. Es bildet ein neutral reagierendes, in weißen Nadeln krystallisierendes Monobromhydrat und ein gelbes saures Di-bromhydrat. Dieses schmilzt bei 193—194° unter Zersetzung und läßt sich aus absolutem Alkohol gut umkrystallisieren.

[Dimethylamino-methyl]- (6-äthoxy-chinolyl-4)-keton.

In ähnlicher Weise wurde das Bromketon mit Dimethylamin umgesetzt.

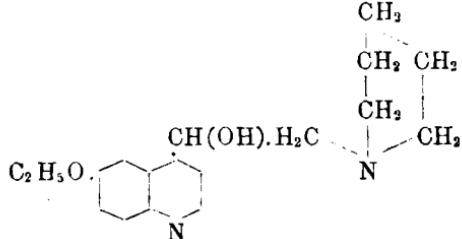
Man fügt zu 100 ccm Benzol 10.8 g 33-prozentige wäßrige Dimethylamin-Lösung, kühlt auf 5° ab, setzt dann in kleinen Portionen das fein gepulverte [Brom-methyl]-[6-äthoxy-chinolyl-4]-keton-bromhydrat zu und schüttelt energisch durch. Nach einer Stunde wird von der wäßrigen Flüssigkeit abgetrennt — sie enthält das bromwasserstoffsäure Dimethylamin — und die Benzollösung mit 6.2 g einer 33-prozentigen alkoholischen Bromwasserstoffsäure versetzt. Nach kurzer Zeit scheidet sich das Bromhydrat des Amino-ketons als feinpulviger Niederschlag ab. Er war auch nach Waschen mit Alkohol und Äther noch schwach gelblich gefärbt, aber zur Reduktion rein genug. Ausbeute 6.1 g = ca. 66 %. Das Salz schmilzt unter Zersetzung bei 130—140°. Die freie Base wurde in ähnlicher Weise wie das homologe Diäthylderivat gewonnen. Sie krystallisiert aus Alkohol in prachtvollen, gelben, prismatischen Säulen und schmilzt bei 132°.

0.1525 g Sbst.: 0.3888 g CO₂, 0.0928 g H₂O. — 0.1519 g Sbst.: 13.9 ccm N (20°, 769 mm).

C₁₅H₁₈O₂N₂. Ber. C 69.8, H 7.0, N 10.8.
Gef. » 69.5, » 6.8, » 10.6.

Amino-alkohole.

β-Piperidino-α-oxy-
(6-äthoxy-chino-
lyl-4)-äthan,



Die Reduktion des Amino-ketons gelingt mit vorzüglicher Ausbeute mittels Wasserstoff in Gegenwart kolloidaler Metalle der Platingruppe.

30 g Mono-bromhydrat des [Piperidino-methyl]-6-äthoxy-chinolyl-4-ketons wurden in 300 ccm Wasser und 13 g 48-prozentiger (1 Mol.) Bromwasserstoffsäure gelöst, die Lösung mit 5 ccm 1-prozentiger kolloidaler Palladium-Lösung versetzt und mit Wasserstoff unter geringem Überdruck geschüttelt. Nach ungefähr 2½ Stunden wurden 2 l aufgenommen (statt 1.780 bei 0° und 760 mm). Die ursprünglich gelbe Lösung ist dabei fast farblos geworden und fluoresciert beim Verdünnen stark blau. Bei der Reduktion ist ein Überschuß von Säure zu vermeiden; am besten verläuft sie mit der Lösung des neutralen Salzes. Nach beendeter Reaktion wird mit Soda übersättigt und der weiße Niederschlag mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Pottasche und geeignetem Konzentrieren schießen aus der Lösung mächtige, zuweilen einige Kubikzentimeter große, durchsichtige, prachtvoll ausgebildete Krystalle an. Sie stellen den reinen Amino-alkohol dar. Die Ausbeute betrug 25.6 g = ca. 85 % der Theorie.

Der Körper krystallisiert sehr gut auch aus Petroläther in weißen, verwachsenen Nadeln und Platten. Er ist leicht löslich in Alkohol und Benzol, schwer in Wasser. Die schwefelsaure Lösung zeigt noch in sehr großer Verdünnung eine intensive hellblaue Fluorescenz und gibt mit Chlorwasser und Ammoniak eine smaragdgrüne Färbung. Die Base bildet mono-acide, neutral reagierende und di-acide, sauer reagierende Salze. Sie schmilzt bei 85°.

0.1559 g Sbst.: 0.4115 g CO₂, 0.1.22 g H₂O. — 0.1545 g Sbst.: 12.4 ccm N (19°, 757 mm).

C₁₈H₂₄O₂N₂. Ber. C 71.9, H 8.0, N 9.3.

Gef. » 72.0, » 8.0, » 9.2.

β-Piperidino-α-oxy-(6-äthoxy-chinolyl-4)-äthan hat bitteren Geschmack. Dosen von 0.1—0.2 g haben bei fiebernden Menschen deutlich febrifuge Wirkung. Paramecium candatum und andere Infusorien werden von einer Lösung 1:1000 rasch getötet. Kaninchen zeigen bei beginnender toxischer Dosis dieselben Erscheinungen wie bei Chiningabe.

β-Diäthylamino-α-oxy-(6-äthoxy-chinolyl-4)-äthan
(Formel X).

Die Reduktion wurde mit Zinkstaub in essigsaurer Lösung ausgeführt:

11.15 g Amino-keton wurden in ca. 60 ccm Essigsäure gelöst und die Lösung allmählich mit etwa 5 g 60-prozentigem Zinkstaub kalt versetzt. Nach beendeter Reduktion wird mit Schwefelwasserstoff behandelt, die filtrierte Lösung mit Alkali übersättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Da der Ätherrückstand als schwach gelblich gefärbtes Öl zurückblieb und nur sehr langsam Krystalle absetzte, wurde er mit (2 Mol.) 33-prozentiger alkoholischer Salzsäure versetzt. Es tritt unter starker Erwärmung Lösung ein und dann erstarrt rasch alles zu einem festen Krystallbrei.

Das Chlorhydrat krystallisiert aus absolutem Alkohol in weißen zarten Nadelchen, die bei ca. 171° schmelzen. In Wasser löst es sich sehr leicht.

0.1328 g Sbst.: 8.6 ccm N (22°, 763 mm) 0.1283 g Sbst.: 0.0994 g AgCl.

C₁₇H₂₄O₂N₂, 2HCl. Ber. N 7.8, Cl 19.6.

Gef. » 7.5, » 19.2.

Die Lösung des β-Diäthylamino-α-oxy-(6-äthoxy-chinolyl-4)-äthans schmeckt bitter; mit etwas Schwefelsäure versetzt fluoresciert sie stark blau und verhält sich auch im übrigen wie das oben beschriebene Homologe.

Bei der Reduktion nach Paal-Skita erhielten wir in geringen Mengen ein in Äther, Ligroin, Benzol schwer lösliches, weißes Nebenprodukt. Es schmilzt bei 165—166°, ist geschmacklos und zeigt in saurer Lösung keine Fluorescenz¹⁾.

Genf, Organisches Laboratorium der Universität.

233. Erik Clemmensen: Reduktion von Ketonen und Aldehyden zu den entsprechenden Kohlenwasserstoffen unter Anwendung von amalgamiertem Zink und Salzsäure.

(Eingegangen am 28. Februar 1913.)

Klages und Allendorff²⁾ haben gezeigt, daß rein aromatische Ketone bei der Behandlung mit Natrium und absolutem Alkohol die entsprechenden gesättigten Kohlenwasserstoffe liefern, daß aber bei aromatisch-aliphatischen Ketonen eine analoge Reduktion nicht eintritt.

I. Fett-aromatische Ketone.

Wie bereits bekannt ist, ergeben Ketone der in der Überschrift bezeichneten Art bei der Einwirkung von reduzierenden Mitteln, wie z. B. Zink + Säuren, Natriumamalgam, Natrium + Alkohol u. dergl., entweder Pinakone oder sekundäre Alkohole bzw. ein Gemisch von Verbindungen beider Kategorien. Auch bei anhaltendem Kochen mit Zink und Salzsäure werden aus ihnen keine Kohlenwasserstoffe gewonnen. Wenn man aber, wie ich fand, das Zink zuvor durch Ein-tauchen in eine verdünnte Sublimat-Lösung amalgamiert, so läßt sich dessen reduzierende Kraft soweit steigern, daß beim Erhitzen mit

¹⁾ Nachschrift: Während der nachstehende Artikel im Druck war, wurde ich zufällig auf eine Arbeit von H. C. Biddle (B. 45, 526 [1912]) aufmerksam, deren rechtzeitige Kenntnis uns einige Versuche hätte ersparen können. Die Mitteilung beschäftigt sich mit der Umlagerung von Cinchonin und Chinin in ihre giftigen Isomeren: Cinchotoxin und Chinotoxin und schließt mit dem Satze: »Die Umstände, unter welchen Cinchotoxin und Chinotoxin sich darstellen lassen, ermöglichen sicher die Bildung dieser giftigen Substanzen im menschlichen Körper, während der Verwendung von Cinchonin und Chinin als Heilmittel, und sie gestatten somit eine verständliche Begründung der Fälle der sogenannten Chinin-Vergiftung«. Der oben in der Einleitung ausgedrückte erste Grundgedanke ist also bereits von H. C. Biddle ausgesprochen worden, und ich kann nur bedauern, daß ich dessen Verdienst bei der Zusammenstellung dieser Publikation nicht gebührend und rechtzeitig hervorheben konnte.

A. K.

²⁾ B. 31, 998 [1898].