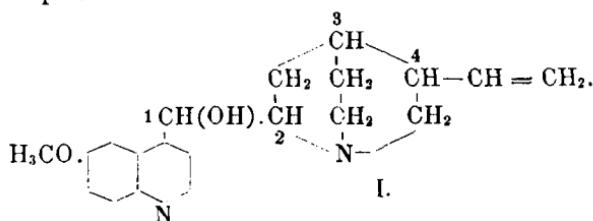


381. Adolf Kaufmann und Max Huber:
 Über die Umwandlung der Chinatoxine in Chinaketone und
 deren Reduktion zu den Alkaloiden der Chinarinde.

(Eingegangen am 12. Juli 1913.)

Durch zahlreiche Untersuchungen von Skraup und Koenigs ist bewiesen, daß die bekannten Alkalioide der Chinarinde:

1. paarweise strukturell zusammengehören,
2. sämtlich Derivate ein und desselben chemischen Grundkörpers sind:



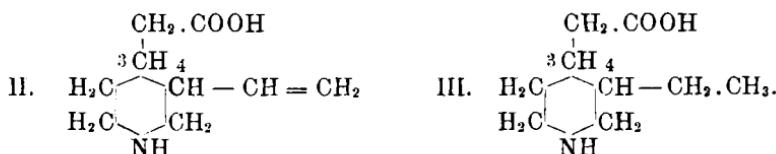
So entspricht dem linksdrehenden Chinin I in chemischer Hinsicht vollkommen das raumisomere, rechtsdrehende Chinidin (Chinin und Chinidin bilden also ein erstes Paar).

Von diesen beiden »Hauptalkaloiden« weichen die »Nebenalkaloide« wiederum paarweise durch geringe Unterschiede in der Konstitution ab. Dem Paare Cinchonin (*d*) und Cinchonidin (*l*) fehlt die Methoxylgruppe in der 6-Stellung des Chinolin-Kerns und ist durch Wasserstoff ersetzt. Zwei folgende Paare Hydro-chinin (*l*) und Hydro-chinidin (*d*), Hydro-cinchonin (*d*) und Hydro-cinchonidin (*l*) sind die jeweiligen Dihydro-Derivate der beiden ersten Paare, in denen die ungesättigte Vinylgruppe des Chinuclidinringes zur gesättigten Äthylgruppe reduziert ist. Diese acht Alkalioide dürfen als die wichtigsten der heutigen Chinarinde angesehen werden.

Alle acht Naturprodukte besitzen nun vier asymmetrische Kohlenstoffatome¹⁾), und es ist das Verdienst der bereits genannten Forscher, nachgewiesen zu haben, daß alle in Bezug auf die asymmetrischen Kohlenstoffatome (3) und (4) dieselbe räumliche Anordnung aufweisen. Denn es geben die vier ungesättigten Alkalioide — Chinin, Chinidin, Cinchonin und Cinchonidin — beim Abbau dasselbe optisch-aktive Merochinen (II), das durch

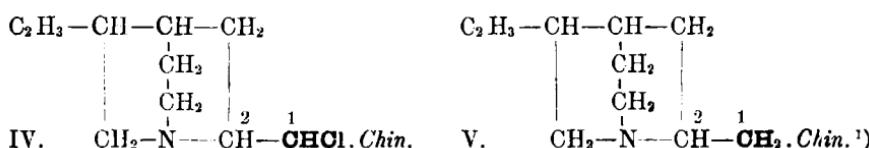
¹⁾ In der Formel mit Ziffer 1—4 bezeichnet.

Reduktion in Cincholoipon (III) übergeführt wird, das seinerseits durch Oxydation der Hydro-Alkaloide erhalten worden ist.



Daraus folgt zuerst, daß die Raumisomerie der genannten vier Paare — Chinin und Chinidin usw. — durch die verschiedene räumliche Konfiguration an den beiden asymmetrischen Kohlenstoffatomen (1) und (2) bedingt sein muß.

Nun hat Koenigs durch Ersatz des Alkohol-Hydroxyls in Cinchonin und Cinchonidin ein neues Paar, Cinchonin-chlorid und Cinchonidin-chlorid (IV) erhalten, das durch Reduktion auch zwei stereoisomere Desoxy-Basen — Desoxy-cinchonin und Desoxy-cinchonidin (V) entstehen ließ.

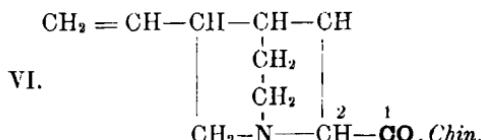


IV. $\text{CH}_2\text{-N---CH---CHI-CHCl. Chin.}$

V. $\text{CH}_2\text{-N---CH---CH---CH}_2\text{. Chin.}^1)$

Aus diesen Tatsachen hat denn P. Rabe²⁾ den Schluß gezogen: »Die Stereoisomerie des Paars Chinin-Chinidin usw., wird durch die spiegelbildliche Anordnung am Kohlenstoffatom (2) verursacht. Über die Anordnung an dem vierten, noch bleibenden, asymmetrischen Kohlenstoffatom (1) läßt sich nichts mit Bestimmtheit aussagen.«

Andrerseits hat aber P. Rabe durch Oxydation der Carbinolgruppe sowohl des Cinchonins als des Cinchonidins dasselbe Keton, Cinchoninon (VI) gewonnen, trotzdem die Asymmetrie am Kohlenstoffatom (2) in diesem Derivat scheinbar bestehen bleibt.

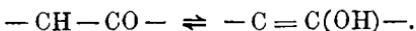


P. Rabe erklärt diesen Befund sehr gut, indem er darauf hinweist, daß das Cinchoninon tautomer bald als Enol, bald als Keton reagiert und deshalb in Lösung über die Enolform hinweg

¹⁾ Chin. bedeutet den Chinolin-Rest, der wie in Formel I am Molekül haftet.

²⁾ A. 373, 90 [1910].

ein Gemisch beider stereoisomeren Ketonformen geben kann. Deshalb bringt er auch die Eigenschaft der Mutarotation der Chinaketone mit der Tautomerie in enge Beziehung.



Diese Auffassung der Konfiguration der China-Alkaloide ist so lange sehr plausibel, als sie sämtliche Isomeren dieser Produkte selbst und ihrer Derivate zu erklären vermag; andererseits muß aber auch zugegeben werden, daß die Isomerie der Paare Chinin und Chinidin usw., durch die Annahme der Spiegelbild-Isomerie in Bezug auf das Kohlenstoffatom (2) nach Vorgehendem doch noch nicht genügend bewiesen ist und namentlich hinsichtlich des letzten asymmetrischen Kohlenstoffatoms (1) in unseren Kenntnissen eine Lücke bestehen bleibt.

Die genaue Kenntnis der räumlichen Anordnung an den asymmetrischen Kohlenstoffatomen spielt naturgemäß bei der Wahl der Ausgangsprodukte für die Synthese der Naturalkaloide die allervichtigste Rolle.

Es ist bereits oben erwähnt worden, daß sämtliche China-Alkaloide durch Abbau dasselbe Merochinin resp. Cincholoipon liefern; da die beiden Substanzen durch verschiedene Reaktionen gleich leicht erhalten werden, ist wahrscheinlich, daß sie in Bezug auf die räumliche Anordnung der beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome diejenige der China-Alkaloide übernommen haben. Diese ist aber auch offenbar dieselbe, die wir in den China-Toxinen, z. B. Cinchotoxin, annehmen müssen, die nur mehr die beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome (3) und (4) des Merochinins enthalten und wie bekannt beim Kochen mit Essigsäure aus den China-Alkaloiden durch Isomerisation entstehen¹⁾.

Aus alledem darf geschlossen werden, daß die räumliche Anordnung an diesen beiden Kohlenstoffatomen durch die verschiedenen Operationen, die bei einer Synthese notwendig werden, kaum verändert würde. Andererseits mußten vor allem genaue Beweise, daß die Naturalkaloide aus den Abbauprodukten durch Synthese in der ursprünglichen Konfiguration der vier Kohlenstoffatome wieder zu erhalten sind, noch erbracht werden.

P. Rabe gibt zwar an, aus Cinchotoxin durch Substitution des Iminowasserstoffs durch Brom und nachfolgende Bromwasserstoff-Abspaltung das Cinchoninon mit einer Ausbeute von ca. 25% erhalten zu haben²⁾, und früher schon hat er dieses Keton durch Re-

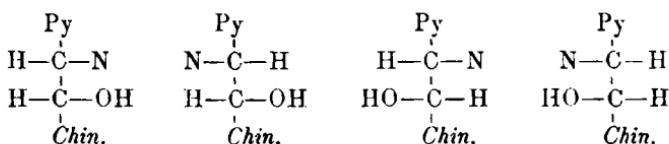
¹⁾ Bei der Oxydation geben sie ebenfalls Merochinin.

²⁾ B. 44, 2088 [1911].

duktion mit Natrium und Alkohol in Cinchonin verwandelt, allerdings aus 7.2 g Cinchonin nur 0.05 g = ca. 0.7% dieses Alkaloids gewonnen¹⁾. Aus keiner der beiden Abhandlungen geht jedoch hervor, daß diese Körper durch das optische Drehungsvermögen mit den Naturalkaloiden identifiziert worden sind; beim Cinchonin dürfte dies aus leicht ersichtlichen Gründen auch unmöglich gewesen sein.

Es ist ersichtlich, daß beim Übergang von Cinchotoxin in Cinchonin ein, bei demjenigen in Cinchonin oder Cinchonidin zwei neue asymmetrische Kohlenstoffatome (1) und (2) geschaffen werden. Es sind dabei zweierlei Synthesen denkbar.

1. Die Asymmetrie der Kohlenstoffatome (3) und (4) übt auf die Synthese keinen Einfluß aus. Diese verläuft also symmetrisch. Es entstehen vier Derivate in **quantitativ gleichen Mengen**.



Von diesen sind die beiden äußeren und die beiden inneren Spiegelbilder und treten eventuell zu »Racematen« zusammen. Ein solcher Verlauf der Synthese war nach den Untersuchungen Fischers in der Zuckergruppe unwahrscheinlich.

2. Die bestehende Asymmetrie des Moleküls bewirkt, daß die Umwandlung einseitig — in asymmetrischem Sinne — vor sich geht, wie bei der Synthese kohlenstoffreicher Zucker durch die Cyanhydrin-Reaktion nach E. Fischer²⁾. Es entstehen die vier möglichen Isomeren in **quantitativ verschiedener Menge**. Da die Umwandlung schrittweise von dem Toxin mit zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen zu dem Keton mit drei und dem Carbinol mit vier Atomen führt, kann eventuell die von Natur aus begünstigte Konfiguration allein oder doch stark vorherrschend entstehen. Die letztere Annahme halten wir nach Folgendem für bestätigt:

Nachdem gelegentlich einer vorhergehenden Arbeit über die Synthese »chinin-artiger Basen« die Beobachtung gemacht worden war³⁾, daß diejenigen Chinolyl-4-ketone, die der Carbonylgruppe benachbart eine Methyl- resp. Methylengruppe enthalten, beim Behandeln mit Brom oder Chlor ein Wasserstoffatom durch ein leicht

¹⁾ B. 41, 67 [1908].

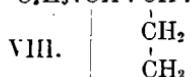
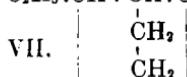
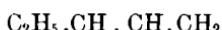
²⁾ B. 27, 3209 [1894]; A. 270, 68.

³⁾ B. 46, 1823 [1913].

gegen Aminreste austauschbares Halogen ersetzen, war es naheliegend, dieselbe Reaktion auf die strukturähnlichen China-Toxine auszudehnen. Substituierte sich auch in diesem Falle das Halogen an dem β -Kohlenstoffatom der Seitenkette, so mußte es möglich erscheinen, durch intramolekulare Einwirkung des Halogens auf das Wasserstoffatom der Iminogruppe unter Eliminierung eines Moleküls Säure den den China-Alkaloiden eigentümlichen »bicyclischen Chinuclidin-Ring« zu regenerieren.

Es dürfte dann diese Reaktion als die logische Übertragung der Synthese von Chinuclidinen durch intramolekulare Alkylierung nach Königs¹⁾ auf die China-Alkaloide selbst angesehen werden.

Diesbezügliche Versuche mit dem Dihydro-chinicin, das bereits von Hesse²⁾ durch Isomerisation des Hydro-chinid-Sulfats dargestellt worden war, ergaben uns auch unschwer ein Brom-hydro-chinin (VII), das beim Erwärmen mit alkoholischem Natrium sofort Bromwasserstoff abgab und als einziges Reaktionsprodukt einen Körper lieferte, den wir als das bis jetzt noch unbekannte Hydro-chinonin (VIII) betrachten.



Ebenso ließ sich das bis jetzt noch nicht beschriebene Dihydro-cinchoninic mit fast theoretischer Ausbeute sukzessive in ein Brom-hydro-cinchoninic und weiter in Hydro-cinchoninon überführen. Dieses letztere Keton ist bereits von Rabe durch gemäßigte Oxydation des Hydro-cinchonins dargestellt worden und ist wohl unzweifelhaft mit diesem identisch; wie namentlich aus der Übereinstimmung in der optischen Drehung und dem Schmelzpunkte des Pikrates hervorgeht. Dagegen wurde der Schmelzpunkt des Ketons selbst, von uns stets etwas niedriger, bei 130° (Rabe 138°) festgestellt⁴⁾.

¹⁾ B. 37, 3244 [1904]; 38, 3049 [1905]; siehe auch Löffler und Stietzel, B. 42, 124 [1909].

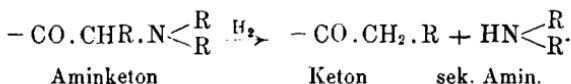
²⁾ A. 241, 273.

³⁾ Chin. bedeutet hier 6-Methoxy-chinolin.

⁴⁾ Offenbar lassen sich diese Reaktionen, deren glatter Verlauf die Darstellung größerer Mengen der sonst nur schwer zugänglichen Chinaketone in kürzester Frist erlaubt, nicht auf die ungesättigten Toxine — Cinchonicin und Chicinicin — ausdehnen, da bei der Bromierung die Doppelbindung ja zuerst aufgehoben werden müßte. Über die Versuche, während der Halogenierung die Vinylgruppe in zweckentsprechender Weise derart zu schützen, daß sie wiederum regeneriert werden kann, soll später berichtet werden.

Die Identität unseres Derivates mit dem Oxydationsprodukte Rabes könnte vorerst den Eindruck erwecken, als ob die »Umwandlung« symmetrisch verlaufen und das Hydro-cinchoninon wirklich ein gleichförmiges Gemisch der beiden in Bezug auf Kohlenstoffatom (2) spiegelbildlichen Ketonformen wäre. Daß eine solche Ansicht nicht gerechtfertigt ist, ergibt sich aus den Resultaten, die wir bei der Reduktion erhalten haben.

Diese bereitete uns anfänglich einige Schwierigkeit. Aus der Arbeit P. Rabes erhellt zur Genüge, daß die älteren Reduktionsmethoden kaum zu dem erstrebten Ziele führen würden. Mehr Erfolg war nach dem Verfahren Paal-Skita zu erwarten. Bei solchen Versuchen zeigte sich nun, daß die Reduktion mit Wasserstoff mit kolloidalem Platin oder Palladium in Gegenwart des Schutzkolloids Gummi arabicum in schwach saurer Lösung ein dickflüssiges Öl ergab, das stets sekundäre Basen enthielt. Eine Erklärung für diesen Vorgang war leicht zu finden. Schon bei früherer Gelegenheit¹⁾ war nämlich konstatiiert worden, daß neben der Reduktion zum Alkohol bei einzelnen Derivaten auch eine Spaltung des Amino-ketons in Keton und sekundäres Amin stattfinden kann gemäß der Gleichung:

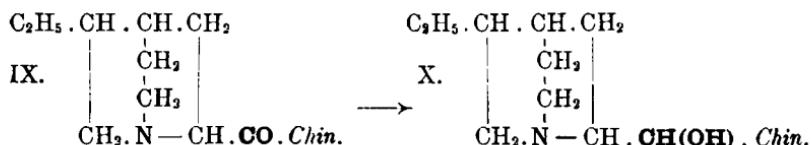


Bei den China-Ketonen verläuft nun diese Aufspaltung intramolekular. Aus dem Hydro-cinchoninon bildet sich Hydro-cinchonicin zurück. Dieses Toxin ist aber der katalytischen Reduktion selbst sehr leicht zugänglich, denn die sehr energische Wasserstoff-Aufnahme hört erst auf, wenn 4 Atome des Gases aufgenommen worden sind. Es tritt also offenbar eine Reduktion des Ketons zum Carbinol ein, und das dickflüssige Öl müßte demnach Hydro-cinchoxol enthalten.

Ganz andre Resultate gibt die Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart von Löwschem Palladiumschwarz in vollkommen neutraler Lösung. Hier ist nach der Absorption der theoretisch berechneten Menge Wasserstoff (2 Atome) die anfänglich gelbe verdünnt-alkoholische Lösung des Hydro-cinchoninons (IX) farblos geworden. Zugleich hat sich ein weißer Körper in glitzernden Nadeln ausgeschieden; er konnte mühelos durch Schmelzpunkt, Kry-

¹⁾ B. 46, 1823 [1913].

stallform, optisches Drehungsvermögen als Hydro-cinchonin (Cinchotin) (X) identifiziert werden.



Die Ausbeute an diesem Alkaloid betrug nach dem Verfahren über 50 %.

In den alkoholischen Mutterlaugen findet sich ein zweites Alkaloid, dessen Reinigung allerdings etwas mehr Mühe kostete¹⁾, das als Hydro-cinchonidin erkannt wurde. Die Ausbeute an dieser Substanz betrug etwa 10 %. Ein drittes Alkaloid konnte bis jetzt nicht isoliert werden.

Trotzdem die Ausbeute der Theorie vorläufig noch nicht gleich kommt, ist dennoch aus den heutigen Resultaten ersichtlich:

1. Daß das Hydro-cinchoninon kein quantitativ gleichförmiges Gemisch zweier Spiegelbild-Isomeren sein kann. Denn selbst wenn die Reduktion der Carbonylgruppe vollkommen einseitig verlaufen würde, müßten dann gleiche Mengen Hydro-cinchonin und Hydro-cinchonidin sich bilden.

2. Die Umwandlung des Hydro-cinchoninicins mit **zwei** asymmetrischen Kohlenstoffatomen in die Alkaloide mit **vier** asymmetrischen Zentren verläuft im asymmetrischen Sinne, und zwar werden von den vier theoretisch möglichen Konfigurationen diejenigen der Naturalkaloide, des Hydro-cinchonins in erster Linie, des Hydro-cinchonidins in zweiter Linie, »von Natur aus« am meisten begünstigt.

Experimentelles.

Hydro-cinchoninicin.

Das zu unserem Versuche benötigte Hydro-cinchonin wurde nach den Angaben von Skita²⁾ durch Reduktion von Cinchonin hergestellt, es schmolz nach einmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 265°. Es enthielt kein Cinchonin mehr, da eine Probe die Permanganatfarbe auch nach längerem Stehen noch aufwies.

Die Umlagerung in das Toxin wurde in ähnlicher Weise, wie sie zuerst von Miller und Rohde³⁾ für das Cinchonin ausgearbeitet worden ist, durch längeres Erhitzen des Hydro-cinchonins mit 2 Tln.

¹⁾ Siehe experimenteller Teil.

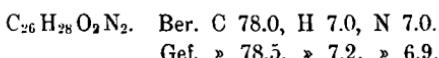
²⁾ B. 44, 2865 [1911]; 45, 3588 [1912].

³⁾ B. 28, 1064 [1895].

50-proz. Essigsäure und 12 Tln. Wasser durchgeführt. Nach 32 Stunden wurde mit Soda neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit kaustischem Kali und dem Abdampfen des Äthers hinterblieb ein dickflüssiges Öl, das auch nach 14-tägigem Stehen im Schwefelsäure-Exsiccator noch nicht erstarrt war. Es ist sehr leicht löslich in Äther und verdünntem Alkohol und zur Verarbeitung auf Brom-hydro-cinchotoxin rein genug. Unter den angeführten Verbält-nissen wurden 75% an Hydro-cinchonicin erhalten.

Zur Charakterisierung des Toxins eignet sich sehr gut das Benzoylderivat, das nach Schotten-Baumann bei Gegenwart von wenig Äther unschwer als weißes krystallinisches Pulver erhalten wird. Es ist ziemlich schwer löslich in Äther, leichter in kochendem Petroläther und Alkohol. Aus Ligroin erscheint es in weißen Nadeln vom Schmp. 121—122°.

0.1207 g Sbst.: 0.3478 g CO₂, 0.0780 g H₂O. — 0.1305 g Sbst.: 8.5 ccm N (24°, 714 mm).



Das optische Drehungsvermögen betrug in absolutem Alkohol:

$$[\alpha]_D^{23} = +8.8 \quad (\text{C} = 6.17).$$

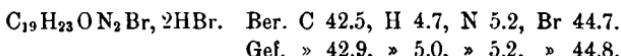
Verschiedene Versuche, das Cinchonicin (Cinchotoxin) durch Reduktion der Vinylgruppe in sein Hydro-Derivat überzuführen, blieben bisher erfolglos. Die Wasserstoff-Aufnahme ist eine sehr energische und hört erst auf, wenn eine 4 Atomen entsprechende Menge absorbiert ist. Danach wird dabei auch die Ketongruppe zum Alkohol reduziert. Das resultierende Hydro-cinchotoxol ist zum Unterschiede von den Toxinen in Äther schwer löslich; es bildet eine gelbliche, ölige Masse, die nicht weiter untersucht wurde.

Brom-hydro-cinchonicin.

6 g Hydro-cinchonicin wurden in 50 g ca. 48-proz. Bromwasser-stoffsäure gelöst und in diese Lösung allmählich 3.2 g Brom (2 Atome) in Dampfform eingeblasen. Sollte sich dabei vorübergehend eine ölige oder harzige Substanz ausscheiden, so erwärmt man gelinde, bis alles wieder in Lösung gegangen ist. Nach mehrtagigem Stehen im Vakuumexsiccator über festem Kali oder Eindampfen im Vakuum erstarrt die Lösung zu harten gelben Krystallen. Die Ausbeute beträgt über 90% der Theorie.

Sie stellen das Dibromhydrat des Brom-hydro-cinchotoxins dar, sind leicht löslich in Wasser, schwerer in Alkohol, unlöslich in Äther. Das Salz schmilzt unter Zersetzung bei ca. 198°.

0.1154 g Sbst.: 0.1817 g CO₂, 0.0526 g H₂O. — 0.1314 g Sbst.: 6.5 ccm N (24°, 714 mm). — 0.1576 g Sbst.: 0.1660 g AgBr.



Hydro-cinchoninon (Formel IX).

4.2 g bromwasserstoffsaures Brom-hydro-cinchotoxin wurden mit 40 ccm Alkohol am Rückflußkühler auf dem Wasserbade angewärmt und hierauf mit 20 ccm Natriumalkoholat-Lösung, enthaltend 0.8 g Natrium, versetzt. Das Salz geht sofort vollkommen in Lösung und die Flüssigkeit nimmt gelbrote Färbung an. Nach 20 Minuten wird mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuert und der Alkohol verjagt. Beim Neutralisieren mit Soda entsteht ein halbfester Niederschlag, der sofort in Äther aufgenommen wurde. Nach dem Trocknen mit Pottasche und Abdunsten hinterläßt er schöne hellgelbe Krystalle.

Nach einmaligem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol blieb der Schmelzpunkt konstant bei 130°. Die Ausbeute an diesem vollkommen reinen Produkt betrug 2 g = ca. 90% der Theorie.

0.1349 g Sbst.: 0.3839 g CO₂, 0.0923 g H₂O. — 0.1313 g Sbst.: 12.0 ccm N (24°, 716 mm).

C₁₉H₂₉ON₂. Ber. C 77.5, H 7.5, N 9.5.

Gef. » 77.6, » 7.6, » 9.7.

Die Substanz ist rechtsdrehend und zeigt Mutarotation. Nach 19 Stunden war die spezifische Drehung in absolutem Alkohol [α]_D²¹ = + 73.7; nach 3 Tagen war der Endwert bei [α]_D²¹ + 75.8° gefunden (C = 4.12).

Die alkoholische Lösung gibt beim Versetzen mit einem Molekül Pikrinsäure zuerst Öltropfen, die jedoch bald krystallinisch erstarrten. Beim Umkristallisieren erscheint das Monopikrat sofort in Form gelber Nadeln, die bei 186° schmelzen.

Wir halten unseren Körper für identisch mit dem Hydro-cinchoninon, das Rabe durch gemäßigte Oxydation des Cinchonins erhalten hat. Nach Rabe schmilzt die Base bei 138°, das Monopikrat bei 186°. Als Endwert des spezifischen Drehungsvermögen werden angegeben [α]_D¹⁵ = 76.06 (C = 3.300), [α]_D¹⁴ = 76.22 (C = 2.296).

Hydro-chinicin.

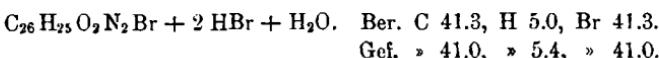
Das Hydrochinin wurde durch Reduktion von Chinin nach den Angaben Skitas gewonnen und die Umlagerung in das Toxin durch Kochen mit verdünnter Essigsäure bewirkt. Das Hydrochinicin ist in Äther leicht löslich und hinterbleibt nach dem Abdampfen dieses Lösungsmittels als gelbes, halbfestes Öl, das als solches weiter verarbeitet wurde, da es auch nach tagelangem Stehen keine Neigung zur Krystallisation zeigte.

Brom-hydro-chinicin.

Die Bromierung des Hydro-chinotoxins wurde wie oben in konzentrierter Bromwasserstoffsäure ausgeführt (auf 1 Tl. Sub-

stanz 5 Tle. Säure). Da nach dem Erkalten keine Ausscheidung erfolgte, wurde im Vakuum auf $\frac{1}{3}$ des Volumens eingeengt und dann das gleiche Volumen Alkohol zugesetzt. Das bromwasserstoffsaure Salz des Brom-hydro-chinicins fällt dann in voluminösen, gelben Nadeln aus. Es ist in Alkohol bedeutend leichter löslich als der nicht methoxylierte Körper und krystallisiert in schönen, kaum gelblich gefärbten Nadelchen, die sich an der Luft allmählich dunkler färben und bei 178° schmelzen. Die Ausbeute betrug über 85 % der Theorie. Die Substanz enthielt im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet nach der Analyse noch 1 Mol. Wasser.

0.1331 g Sbst.: 0.2002 g CO₂, 0.0658 g H₂O. — 0.1660 g Sbst.: 0.1598 g Ag Br.

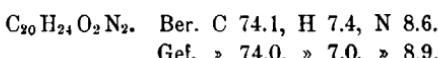


Hydro-chininon.

Das Bromderivat wurde in warmem, absolutem Alkohol gelöst und so lange mit Natriumäthylat versetzt, bis auch nach einiger Zeit eine deutlich alkalische Reaktion bestehen blieb. Die Lösung ist rotgelb gefärbt, sie wurde vom Bromnatrium abgetrennt, konzentriert und mit derselben Menge Wasser verdünnt. Nach einem Stehen schieden sich gelbliche Nadelchen aus. Eine größere Menge wurde durch Verjagen des Alkohols und Ausschütteln mit Äther gewonnen.

Der Körper ist in den üblichen Lösungsmitteln sehr leicht löslich. Durch Verdunsten der Ätherlösung erscheint er in hellgelb gefärbten, aus feinen Nadelchen bestehenden Plättchen und Krusten. Er schmilzt bei $98-99^{\circ}$.

0.1264 g Sbst.: 0.3432 g CO₂, 0.0789 g H₂O. — 0.1116 g Sbst.: 9.2 ccm N (22°, 723 mm).



Die Substanz zeigt die Eigenschaft der Mutarotation. Im 2-dm-Rohr betrug die Drehung im absoluten Alkohol nach acht Stunden $[\alpha]_D^{21} = + 83.08$, nach 24 Stunden war sie mit dem Endwert $[\alpha]_D^{21} = + 73.29$ konstant.

Sie bildet ein bei 224° schmelzendes Monopikrat und verhält sich im übrigen chemischen Reagenzien gegenüber wie der analoge Cinchonin-Körper. Deshalb halten wir sie auch für Hydro-chininon.

Reduktion des Hydro-cinchonions zu Hydro-cinchonin (Cinchotin) (Formel X) und Hydro-cinchonidin.

Von den zahlreichen Versuchen sei nur derjenige aufgeführt, der zu dem gewünschten Resultate führt.

5 g Hydro-cinchoninon wurden in 200 ccm 75-prozentigem Alkohol gelöst und mit aus 0.05 g Palladiumchlorür nach Löw abgeschiedenem Palladiumschwarz unter geringem Druck mit Wasserstoff geschüttelt. Die Absorption ging ziemlich langsam vor sich. Nach 4 Stunden waren 400 ccm des Gases absorbiert (bei ca. 20° und 720 mm). Die anfangs gelbe Lösung ist nunmehr vollkommen farblos und enthält eine erhebliche Menge glitzernder, weißer Krystalle. Die Flüssigkeit wurde abgetrennt und der Niederschlag mit dem Palladiumschwarz mit heißem Alkohol ausgekocht. Die organische Substanz geht dabei in Lösung und krystallisiert beim Erkalten in glitzernden, weißen Nadelchen.

Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels betrug deren Menge 2.2 g. Sie schmelzen bei 268° (unkorr.) und geben mit Hydro-cinchonin keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Bestimmung der optischen Drehung wurden sie noch zweimal aus Alkohol umkristallisiert:

$$[\alpha]_D^{21} = +203.4 \text{ (C = 0.7).}$$

Die alkoholische Reduktionsflüssigkeit wurde mit verdünnter Schwefelsäure schwach angesäuert, mit Wasserdampf der Alkohol weggeblasen und dann mit Soda alkalisch gemacht. Es fällt ein halbfester, gelblicher Niederschlag aus, der mit Äther ausgeschüttelt wurde. Die Hauptmenge geht dabei in Lösung, während eine kleinere Menge weißer Krystalle (ca. 0.5 g) ungelöst bleibt.

Sie bestehen zur Hauptsache noch aus Cinchotin und zeigen nach einmaligem Umkristallisieren auch den richtigen Schmelzpunkt.

Der gelb gefärbte Äther-Extrakt wurde mit geglühter Pottasche getrocknet. Nach tagelangem Stehen scheiden sich dann weiße, glitzernde Krystalle aus. Die Ätherlösung wurde nunmehr filtriert und der Carbonatrückstand mit Wasser aufgenommen. Dabei bleibt die organische Substanz (0.6 g) ungelöst. Sie ist in 50-prozentigem Alkohol in der Wärme leicht löslich. Beim Erkalten erscheinen Krystalle, die sich unter dem Mikroskop als ein Gemisch langer Nadeln vom Habitus des Cinchotins und flacher Tafeln zu erkennen geben. Dieses Gemisch schmilzt ziemlich scharf bei 218°. Die Lösung dreht die Ebene des polarisierten Lichtes kaum.

Durch fraktionierte Krystallisation war dieses Gemisch nicht mehr zu trennen. Die Trennung gelang jedoch schließlich über die Diiodide der beiden Körper. Der weiße, krystallinische Rückstand wurde dazu in zwei Molekülen Salzsäure gelöst und nach dem Konzentrieren mit der berechneten Menge Kaliumjodid versetzt. Nach einem Stehen scheiden sich gelbe Nadeln aus, die als Cinchotin-dijodid erkannt wurden. Aus der abgetrennten Mutterlauge wurde die Base mit Soda ausgefällt und in gleicher Weise mit ihr das Diiodid nochmals hergestellt und die Mutterlauge nach langem Stehen wiederum ausgefällt. So wurde schließlich eine weiße Substanz gewonnen, die aus verdünntem Alkohol in flachen Tafeln von hexago-

naler Form krystallisieren und mit natürlichem Hydro-cinchonidin in krystallographisch-optischer Beziehung vollkommen übereinstimmen. Sie geben damit auch keine Schmelzpunktserniedrigung (231°). Schließlich hat das Reduktionsprodukt dasselbe optische Drehungsvermögen wie das Alkaloid Hydrocinchonidin. Es wurde zu $[\alpha]_D^{21} = -94.6^{\circ}$ festgestellt ($C = 0.43$).

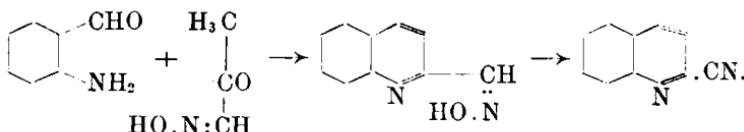
Der oben erwähnte Äther-Extrakt wurde eingedunstet. Es scheiden sich dabei gelbe Nadeln aus, die bei 130° schmelzen und mit der berechneten Menge Pikrinsäure versetzt das für Hydro-cinchoninon charakteristische Monopikrat vom Schmp. 186° gaben. Die Menge des Ketons betrug 0.2 g. Die Reduktion war also nicht zu Ende gegangen, trotzdem die Lösung vollkommen farblos und scheinbar die berechnete Menge Wasserstoff absorbiert wurden war. Der restliche gelbe Rückstand scheint noch mehr des Ketons zu enthalten. Mit größeren Mengen soll die Reduktion quantitativ weiter verfolgt werden.

Universität Genf, Laboratorium für organische Chemie.

382. A. Kaufmann und P. Dändliker: Über eine Synthese der Chinaldin- und Isochinaldin-säurenitrile.

(Eingegangen am 12. Juli 1913.)

Von den beiden Nitrilen ist bis jetzt nur das erste beschrieben und zuerst von Pfitzinger¹⁾ durch Kondensation von *o*-Aminobenzaldehyd mit Isonitroso-aceton und Wasserentzug aus dem entstehenden Chinolinaldehyd-oxim gewonnen worden.



Später hat H. Meyer dieselbe Substanz nach bekannter Art aus der Chinaldinsäure über das Amid bereiten können. Die Chinaldinsäure selbst ist durch Oxydation des Chinaldins³⁾ oder seiner Aldehyd-Kondensationsprodukte⁴⁾ ein nur schwer zugängliches Produkt⁵⁾.

¹⁾ J. pr. [2] **66**, 264 [1902]. ²⁾ M. **25**, 1199 [1905].

³⁾ O. Döbner und W. v. Miller, B. **16**, 2472 [1883].

⁴⁾ W. v. Miller, B. **24**, 1915 [1891]; W. Königs, B. **32**, 229 [1897].

⁵⁾ Besthorn und Ibele, B. **39**, 2329 [1906].