

des Chlorhydrats nahm nach Zusatz von 0.3 g Platin schwarz in 12 Stunden bei 761 mm und 22° 453 ccm Wasserstoff auf, während sich für 6 Atome 430.8 ccm berechnen. Die Lösung des Reduktionsprodukts wurde auf dem Wasser bade eingedampft, der Rückstand in absolutem Alkohol gelöst und mit absolutem Äther gefällt. Er schmolz dann unscharf bei 190°. Die mit Natrium und Amylalkohol ausgeführte Reduktion der Anthranilsäure (Einhorn) führte zu einer Säure, deren Schmp. 188—190° war (Capillare).

Über die hier und bei einer Anzahl anderer Verbindungen gewonnenen Ergebnisse hoffen wir noch berichten zu können.

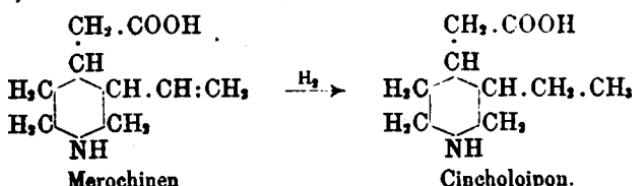
241. Adolf Kaufmann, Ernst Rothlin und

Paul Brunnschweiler:

Über den Abbau der China-Alkaloide. I.

(Eingegangen am 15. Juli 1916.)

Seit Jahren kennen wir durch die Arbeiten von Koenigs und Skraup die Cinchonin- und Chininsäure einerseits, das Merochinen resp. das Cincholoipon andererseits als die wesentlichsten Spaltprodukte der China-Alkaloide. Das Merochinen kann durch Hydrierung seiner Vinyl-Seitenkette in das Cincholoipon übergeführt werden¹⁾:



Die Tatsache nun, daß in allen China-Alkaloiden die »zweite Hälfte« des Moleküls dieselbe Struktur und Konfiguration besitzt²⁾, ist insofern von Wichtigkeit, als es möglich erscheint, durch Kondensation des aus den Nebenalkaloiden gewonnenen Merochinens resp. Cincholoipons mit einem geeigneten Chininsäure-Derivat eine partielle Synthese, z. B. des Chinins, d. h. eine Umwandlung der wenig

¹⁾ W. Koenigs, B. 35, 1350 [1902]. A. Kaufmann und M. Huber, B. 46, 1830 [1913].

²⁾ A. Kaufmann und M. Huber, B. 46, 2913 [1913].

wertvollen Nebenalkaloide in die wichtigen Produkte Chinin, Dihydrochinin, Optochin zu verwirklichen.

Eine bis jetzt unbehandelte Schwierigkeit zur praktischen Ausführung dieses Gedankens bietet nur noch die relative Schwerzugänglichkeit des Merochinens und Cincholoipons, nachdem die Chininsäure-Derivate, wie in früheren Abhandlungen¹⁾ gezeigt wurde, nunmehr künstlich leicht herstellbar sind.

Koenigs²⁾ gibt an, durch hydrolytische Spaltung des Cinchens 57%, des Chinens 45.5% [Merochinen erhalten zu haben, hält aber trotzdem³⁾ dessen Darstellung durch Oxydation des Cinchonins in schwefelsaurer Chromsäurelösung für bequemer, obwohl die Ausbeute dabei auf 27.4% resp. bei der Reinigung über das Brom-merochinen auf 14.5% sinkt. Sehr mühsam gestaltet sich namentlich dabei die Reinigung des Roh-Merochinens.

Einer anderen Methode zur Gewinnung des Merochinens haben sich vor 10 Jahren P. Rabe und K. Ritter⁴⁾ bedient. Nach ihnen zerfällt das Isonitroso-methyleinchotoxin von Miller und Rohde⁵⁾ bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid und nachfolgender Behandlung mit Wasser in Cinchoninsäure und das Nitril des Merochinens. Von vornherein erschien jedoch zweifelhaft, ob das Merochinen in dieser Weise vorteilhafter darstellbar wäre, da die Ausbeute an Nitril auch bei dieser Reaktion sehr gering blieb, d. h. bei den sekundären Toxinen 6—8%, bei den am Piperidin-Stickstoff alkylierten Isonitrosokörpern zirka 30% der Theorie⁶⁾.

Nach dem Vorhergehenden ergab sich die Notwendigkeit, die Versuche zu einem rationellen Abbau der China-Alkaloide von neuem aufzunehmen. Als Ausgangsprodukt zu dieser Arbeit wählten wir vorerst das Cinchotin, ein Naturalkaloid, das jetzt auch künstlich aus Cinchonin leicht herstellbar ist⁷⁾.

Daraus hatten wir⁸⁾ durch Umlagerung mit Essigsäure das Cinchoticin⁹⁾ gewonnen, das uns mit Benzoylchlorid ein gut krystallisierendes Benzoylderivat gab. Bemerkenswert ist, wie im experimentellen Teil ausgeführt ist, daß die beiden Reaktionen, d. h. die Umwandlung des

¹⁾ B. 42, 3776 [1909]; 44, 2058 [1911]; 45, 1805, 3090 [1912]; 46, 57, 1823 [1913].

²⁾ A. 347, 195 [1906].

³⁾ ibid. 197—198.

⁴⁾ B. 38, 2770 [1905].

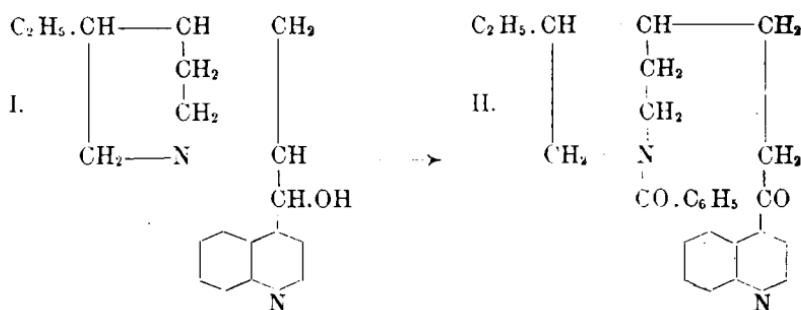
⁵⁾ B. 33, 3214 [1900].

⁶⁾ Siehe Rabe, A. 350, 188 [1906].

⁷⁾ Skita, B. 44, 2865 [1911]; 45, 3588 [1912]. ⁸⁾ B. 46, 2920 [1913].

⁹⁾ Cinchoticin = Cinchotintoxin. — Nomenklatur siehe weiter unten.

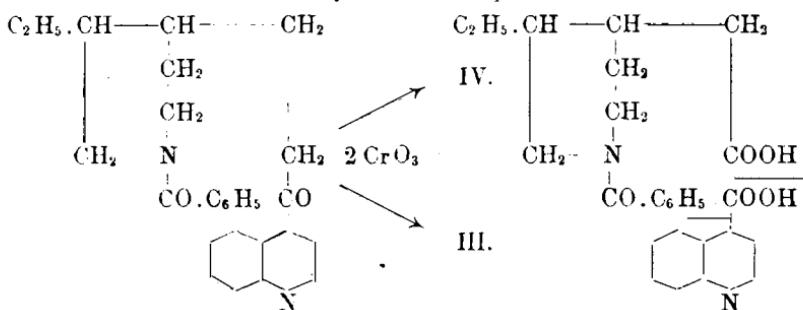
Cinchotins I in das Benzoyl-cinchoticin II nahezu quantitativ verlaufen:



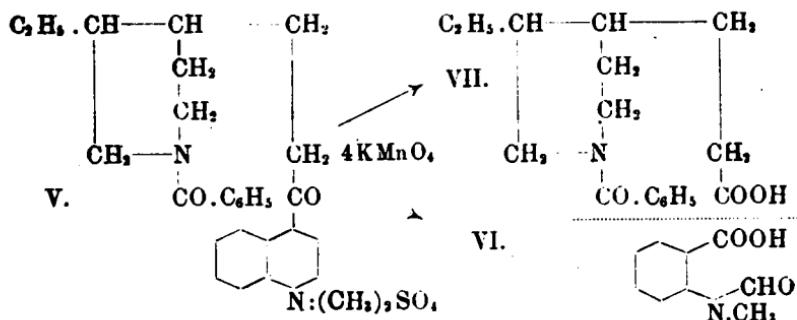
Merkwürdig erscheint, daß nicht schon früher versucht worden ist, die schwer zu reinigenden Toxine, die größtenteils als dickflüssige Öle beschrieben sind, in krystallisierende Acylderivate überzuführen, auch um für folgende Reaktionen die Iminogruppe des Piperidinringes zu schützen.

Im Gegensatz zu den stark basischen, tertiären alkylierten Toxinen, aus denen die sekundären Muttersubstanzen bisher nicht wieder regeneriert werden konnten, löst sich das Benzoyl-cinchoticin wenig in verdünnten Mineralsäuren, gibt aber damit beim fortgesetzten Erhitzen, ebenso wie bei andauernder Einwirkung von alkoholischem Kali, unter Abspaltung der Benzoylgruppe das ursprüngliche Cinchoticin zurück.

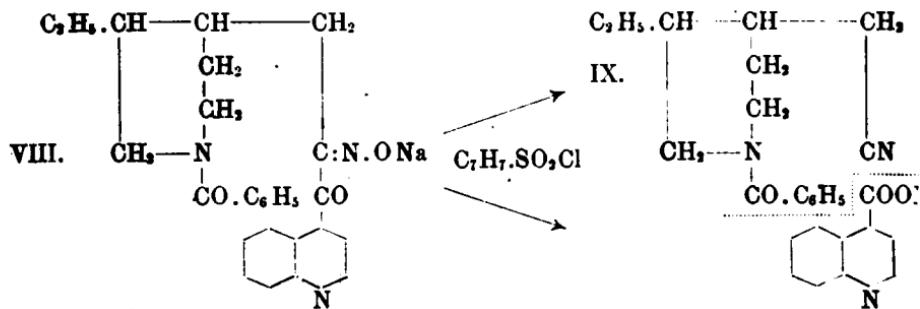
Mit dem Benzoyl-cinchoticin haben wir vorerst eine Reihe von Oxydationsproben angestellt. Chromsäure in essigsaurer Lösung oxydiert rasch, nur scheint die Einwirkung des Oxydationsmittels nicht bei der Bildung der zwei isolierten Säuren stehen zu bleiben, denn bei der Anwendung der berechneten Menge von Chromsäure wurde mindestens die Hälfte des Toxins unverändert zurück erhalten. Wir isolierten Cinchoninsäure III. und einen in Wasser schwer löslichen, sauer reagierenden Körper, dem nach Entstehung und Eigenschaften die Konstitution eines Benzoyl-cincholoipons IV. zukommen muß:



In etwas anderer Richtung verläuft die Oxydation des Methylsulfomethylates von Benzoyl-cinchotycin V. mit Permanganat in kalter wässriger Lösung. Wir erhielten als Spaltprodukt der ersten Hälfte, neben wenig Methyl-isatin, größere Mengen von Formylmethyl-antranilsäure VI., als Spaltprodukt der zweiten Hälfte eine Säure mit der wahrscheinlichen Struktur des Benzoyl-homocincholoipons VII.:



Viel glatter und bequemer als diese Oxydationen lässt sich die Spaltung des Toxinmoleküls herbeiführen, wenn man vom Isonitrosoderivat VIII. ausgeht, das sich aus dem Benzoyl-cinchotycin leicht herstellen lässt. Es genügt, dasselbe in alkalischer Lösung mit einem Säurechlorid, wie Benzoyl- oder noch besser *p*-Toluolsulfosäurechlorid zu schütteln, um in kürzester Zeit einen quantitativen Zerfall in die Cinchouinsäure und das Benzoyl-cincholoiponnitril IX. zu erwirken:



Die Trennung und Aufarbeitung dieser Produkte bietet keine Schwierigkeit.

Schließlich geht das Benzoyl-cincholoiponnitril beim Kochen mit Barythydrat durch Verseifung der Nitril- und Abspaltung der Benzoylgruppe in Cincholoipon über.

Nomenklatur.

Die gegenwärtig übliche Nomenklatur der China-Alkaloide wird schon bei einfacheren Derivaten schwer verständlich und sollte nach einheitlicheren Gesichtspunkten geordnet werden. Die Bezeichnung des Cinchotins z. B. als Hydro-cinchonin gibt weder den Grad noch den Ort der Hydrierung eindeutig an. In unseren Abhandlungen seien zukünftig die Hauptalkaloide und Umwandlungsprodukte wie folgt bezeichnet:

Cinchonin	(d)	Cinchotin	(d)
Cinchonidin	(l)	Cinchotidin	(l)
Chinin	(l)	Chinotin	(l)
Chinidin	(d)	Chinotidin	(d)

geben durch Addition von 2 H-Atomen an die Vinylgruppe die Naturalkaloide')

Durch Umlagerung entstehen aus diesen Basen unter Aufspaltung des Chinuclidinringes Ketone, die nach Miller und von Rhode wegen ihrer physiologischen Eigenschaften »Toxine« genannt wurden. Während sich der Ausdruck »China-Toxine« als Sammelname der Klasse wohl eignet, wird er zur Benennung eines bestimmten Derivates, z. B. Cinchotintoxin, zu schwerfällig. Wir kommen deshalb auf die Pasteursche Bezeichnung zurück. Es geben also:

Cinchonin	{	Cinchotin	{	Cinchoticin
Cinchonidin		Cinchotidin		
Chinin	{	Chinotin	{	Chinotidin
Chinidin		Chinotidin		

Die ersten Oxydationsprodukte der China-Basen, die von P. Rabe als »China-Ketone« zusammengefaßt sind, heißen dann für:

Cinchonin	{	Cinchotin	{	Cinchotinton
Cinchonidin		Cinchotidin		
Chinin	{	Chinotin	{	Chinotidin
Chinidin		Chinotidin		

Experimentelles.

(Nach Versuchen von E. Rothlin und P. Brunnschweiler²⁾
Benzoyl-cinchoticin (R.).

Cinchotin-chlorhydrat wurde mit 3 Tln. Natriumacetat und 10 Tln. 50-proz. Essigsäure während 30 Stunden unter Rückfluß gekocht, die Lösung hierauf unter Kühlung mit Natron übersättigt und

¹⁾ Noch einfacher wäre, wenn allgemein die Endung »idin« für beide Reihen nur für die rechtsdrehenden Basen angewandt werden könnte. Das Gegen teil für die Cinchoninreihe ist jedoch historisch zu sehr begründet.

²⁾ Im Text jeweils mit R. oder B. angegeben.

das Cinchoticin mit Äther extrahiert. Bei längerem Stehen über Kali klärt sich der Extrakt vollständig, und man erhält nach dem Abdampfen des Äthers das Umlagerungsprodukt als hellgelb gefärbtes dickflüssiges Öl. Es wird ohne weitere Reinigung in das Benzoylderivat übergeführt, indem abwechselnd unter tüchtigem Schütteln kleinere Mengen Benzoylchlorid (bis zu 1 Mol.) und ca. 10% Natronlauge (2 Mol.) zugesetzt werden. Die Reaktion ist anfänglich sehr heftig. Es bildet sich vorerst ein gelbrotes Öl, das sich gegen Ende der Operation zusammenballt und schließlich unter Entfärbung zu einem weißen, kräumlichen Pulver zerfällt. Ein Überschuß an Benzoylchlorid ist nicht zuträglich. Die Operation ist in einer halben Stunde beendigt. Das Rohprodukt wurde mit Wasser gut ausgewaschen, abgesaugt und auf dem Wasserbade in einer Porzellanschale getrocknet. Zur Reinigung kann man es aus Alkohol oder Essigester umkrystallisieren. Aus letzterem erscheint es in konzentrisch gruppierten, weißen Nadeln. Es schmilzt bei 124°, ist in siedendem Wasser, Ligroin und Äther schwer löslich, löst sich aber leicht in Benzol und Essigester und sehr leicht in Alkohol und Chloroform. Die Ausbeute an reinem Benzoyl-cinchoticin, auf Cinchotin bezogen, beträgt stets 95—100 % der Theorie und ist von der Menge der in Reaktion gebrachten Ausgangsmaterialien unabhängig.

Benzoyl-cinchoticin ist in verdünnten Säuren in der Kälte schwer löslich. Beim Erhitzen mit 20-proz. Salzsäure löst es sich jedoch bald auf. Beim Erkalten scheidet sich dann Benzoësäure aus, und beim Übersättigen mit Lauge erhält man das ursprüngliche Cinchoticin. Die Benzoylgruppe lässt sich ebenfalls beim Erhitzen mit alkoholischem Kali abspalten.

Das Benzoyl-Derivat vermag an das tertiäre Stickstoffatom des Chinolinkernes ein Molekül Dimethylsulfat anzulagern. Die Vereinigung erfolgt glatt, wenn man zur trockenen Chloroformlösung des Benzoyl-cinchoticins die berechnete Menge Dimethylsulfat fügt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt das Additionsprodukt als gelbes Öl. Es ist in Wasser leicht löslich. Beim Versetzen der Lösung mit Alkali entsteht ein dicker weißer Niederschlag, der sich beim Erwärmen rasch rötet und dabei verschmilzt. Pikrinsäure fällt aus dem Methylsulfat ein Pikrat, das aus Alkohol in gelben Nadeln vom Schmp. 152—154° anschießt. Es wurde im Vakuumexsiccator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0.1657 g Sbst.: 0.3750 g CO₂, 0.0766 g H₂O. — 0.1546 g Sbst.: 14.5 ccm N (17°, 759 mm, über 33-proz. KOH).

C₃₃H₃₃O₉N₅. Ber. C 61.6, H 5.1, N 10.9.

Gef. » 61.7, » 5.1, » 10.9.

Oxydation des Benzoyl-cinchoticins zu Benzoyl-cincholoipon (B.).

Benzoyl-cinchoticin ist in Eisessig leicht löslich.

1 Tl. der Base wurde in 4 Tln. des Lösungsmittels auf dem Wasserbade angewärmt und unter lebhaftem Schütteln allmählich mit $\frac{1}{2}$ Tl. Chromsäure versetzt. Nach $\frac{1}{4}$ -stündigem Kochen am Rückflußkühler ließ sich bereits keine Chromsäure mehr nachweisen. Es wurde nun abgekühlt, mit 30 Tln. Wasser versetzt und mit Äther mehrmals extrahiert.

Diese Ätherlösung enthält neben viel unverändertem Benzoyl-cinchoticin das Benzoyl-cincholoipon. Letzteres wurde dem Äther durch Ausschütteln mit Barytlauge entzogen. Aus der Barytlösung wurde durch Kohlensäure das überschüssige Barythhydrat, dann durch Zusatz von Kupferacetat das charakteristische Kupfersalz des Benzoyl-cincholoipons ausgefällt. Dieses bildet vorerst graugrüne Flocken, die aber rasch zu einem grünen, dicke Faden ziehenden Öl zusammenschmelzen. In der Kälte erstarrt es und lässt sich dann gut pulverisieren. In Alkohol löst es sich sehr leicht auf und hinterbleibt beim Verdunsten desselben als tiefgrüner Teig. Das freie Benzoyl-cincholoipon erhält man durch Zersetzen des Kupfersalzes in der alkoholischen Lösung mit Schwefelwasserstoff. Durch die filtrierte Lösung wurde dann Wasserdampf geblasen, bis sich die Säure in weißen Ölträpfchen abschied, dann von neuem Alkohol zugesetzt, bis alles in Lösung war und nun der Krystallisation überlassen. Nach wochenlangem Stehen begannen sich hübsche weiße Nadeln abzusondern, die, aus Essigester-Äther umkrystallisiert, bei ca. 103° schmelzen. Zum Vergleich wurde Benzoyl-cincholoipon durch Benzoylierung eines vermittels Oxydation nach Skraup gewonnenen Cincholoipons dargestellt. Es zeigte aus Essigester-Äther krystallisiert den gleichen Schmelzpunkt (103°); aus Alkohol gereinigt schmilzt es höher bei 146—147°. Das Produkt ist sehr schwer verbrennlich und lieferte bei der Analyse stets zu niedrige Werte für den Kohlenstoff.

0.1568 g Sbst.: 0.3951 g CO₂, 0.1039 g H₂O. — 0.1523 g Sbst.: 0.3823 g CO₂, 0.1004 g H₂O. — 0.1592 g Sbst.: 7.6 ccm N (18°, 764 mm).

C₁₆H₂₁O₃N. Ber. C 69.8, H 7.6, N 5.1.
Gef. » 68.7, 68.5, » 7.4, 7.4, » 5.6.

Trotzdem ist die ihm zuerteilte Konstitution wohl außer Zweifel gestellt, da durch längeres Kochen mit Barytlauge unter Abspaltung von Benzoësäure Cincholoipon entsteht, das in bekannter Weise isoliert wurde.

Benzoyl-cincholoipon löst sich nur wenig in heißem Wasser und Petroläther, leichter in Äther, sehr leicht in Alkohol, Essigester und

Chlороform. Am besten krystallisiert es aus verdünntem Alkohol, weniger gut aus Essigester-Äther.

Die Ausbeute an reinem Produkt ließ bei dieser Oxydation viel zu wünschen übrig. Sie betrug kaum 10 % des oxydierten Benzoyl-cinchotincins.

Viel leichter als das Benzoyl-cincholoipon läßt sich das zweite Oxydationsprodukt — die Cinchoninsäure — isolieren. Zu diesem Zwecke wurde die essigsäure Oxydationslauge mit überschüssigem Baryt gekocht, dann mit Kohlensäure der Überschuß ausgefällt, filtriert und mit Kupferacetatlösung versetzt. Nach einem Stehen begann die Krystallisation des charakteristischen veilchenblauen cinchoninsauren Kupfers. Ausbeute ca. 50% der Theorie.

Oxydation des Benzoyl-cinchotinicin-Methylsulfo-methylates (B).

Zur Oxydation wurde das oben beschriebene quartäre Salz in der 50-fachen Menge Wasser gelöst und bei gewöhnlicher Temperatur allmählich mit ca. 4% Kaliumpermanganatlösung oxydiert. Die Entfärbung tritt anfänglich sehr rasch ein. Dem Geruch nach wird dabei etwas Methylamin gebildet. Es werden 6 Sauerstoffatome verbraucht. Die Reaktion bleibt bis zu Ende neutral. Nachher wurde vom Braunstein abfiltriert und die Oxydationslauge mit Salzsäure angesäuert, wobei eine milchige Trübung entstand, die mit Äther extrahiert wurde. Dieser Extrakt enthält neben wenig Formyl-methyl-anthrani lsäure hauptsächlich das Benzoyl-homocincholoipon, während in der wäßrigen sauren Lauge (A) namentlich der erste Körper gelöst bleibt.

Die ätherische Lösung hinterläßt beim Eindampfen das Benzoyl-homocincholoipon als rötlich-gelbes dickflüssiges Öl, das vorerst zur Trennung von dem Anthranilsäure-Derivat noch einige Male mit Wasser ausgeschüttelt wurde. Nachher wurde das Öl bis zur Lösung mit Barytlauge gekocht, der überschüssige Baryt mit Kohlensäure ausgefällt und nun mit Salzsäure angesäuert. Der entstehende krystallinische, weiße Niederschlag erwies sich als reine Benzoësäure, die schließlich der Lösung durch Ausschütteln mit Äther noch vollkommen entzogen wurde. Aus der wäßrigen Lösung wird dann vorerst das Barium als Sulfat entfernt und nun die Mutterlauge zur Trockne verdampft. Der Rückstand erstarrt sofort zu feinen rötlich-gelben Nadeln, die das noch mit Spuren von Methylantranilsäure verunreinigte Homocincholoipon-chlorhydrat darstellen. Es wurde durch 10-stündiges Kochen mit 5-proz. alkoholischer Salzsäure verestert. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wurde dann der Ester durch

konzentrierte Sodalösung abgeschieden, mit Äther aufgenommen und schließlich im Vakuum destilliert. Homocincholoipon-äthylester destilliert unter 11 mm Druck bei 136°.

Einfacher gestaltet sich die Reinigung des zweiten Oxydationsproduktes — der Formyl-methyl-anthraniſsäure. Dampft man die wäßrige saure Lauge (A) zusammen mit den Wasser-Extrakten des Benzoyl-homocincholoipons auf dem Wasserbade ein, so wird die Formylgruppe abgespalten, und bald scheidet sich ein intensiv roter Körper ab, der die Indophenin-Reaktion gibt und den wir für Methyl-isatin ansehen. Er entsteht jedoch in sehr geringer Menge. Die davon abfiltrierte kalte Lauge wurde mit Natriumacetat versetzt, wodurch sofort ein grauer Niederschlag ausfällt. Durch zweimaliges Umkristallisieren dieses Produktes aus heißem Wasser erhielten wir dann die bekannte Methyl-anthraniſsäure vom Schmp. 178°. Die Ausbeute an diesem Produkt betrug beinahe 80% der Theorie.

Isonitroso-benzoyl-cinchotincin (R.).

Die Einwirkung von Amylnitrit bei Gegenwart von Natrium-äthylat auf die China-Toxine wurde zuerst von Miller und Rohde studiert. Sie führt mit äquimolekularen Mengen der Reagenzien zu den echten Isonitrosoderivaten, während ein Überschuß an Amylnitrit auch den Imino-Wasserstoff durch die Nitrosogruppe ersetzt¹⁾. Nach neueren Angaben von Rohde und Schwab²⁾ beträgt die Ausbeute an Isonitroso-cinchotincin im Mittel 75% der Theorie.

Ganz glatt erfolgt die Isonitrosierung des Benzoyl-cinchotincins.

50 g des Ketons wurden in 50 ccm heißem absoluten Alkohol gelöst, abgekühlt und mit einer Auflösung von 5.75 g Natrium (2 Mol.) in 100 ccm Alkohol versetzt, wobei sich die Lösung gelbrot färbt. Man setzt nun 17.5 g Amylnitrit (1 1/2 Mol.) auf einmal zu und läßt 24 Stunden in der Kälte stehen. Die Lösung zeigte nach dieser Zeit keine merkliche Veränderung. Der Alkohol wurde im Vakuum bei einer Temperatur von ca. 20—30° abgedampft, dann der dickflüssige halbkristallinische Rückstand in 500 ccm Wasser gelöst und zur Entfernung des unveränderten Benzoyl-cinchotincins und des Amylalkohols wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Einleiten von Kohlensäure in die gelbrote Lösung fällt einen schneeweissen, flockigen Niederschlag aus, so daß alles zu einem dichten Brei erstarrt. Er wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und vorerst auf Ton, dann in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade von dem hartnäckig anhaftenden Wasser befreit.

¹⁾ Brunner, B. 32, 3226 [1899].

²⁾ B. 38, 306 [1905].

Die Ausbeute an Isonitroso-benzoyl-cinchotinc entspricht stets nahezu der Theorie. Ist das Amylnitrit jedoch nicht ganz rein, so bleibt ein entsprechender Teil des Ketons unangegriffen, der jedoch durch Ein dampfen des Ätherauszuges und Destillation des zurückbleibenden Amylalkohols mit Dampf wieder zurückgewonnen und bei einer folgenden Operation wieder neu verwendet werden kann. In ganz geringem Maße kann namentlich beim Stehen des Reaktionsgemisches bei gewöhnlicher Temperatur auch eine Aufspaltung resp. Oxydation des Cinchoticins beobachtet werden. Neutralisiert man nämlich nach dem Ausfällen des Isonitrosokörpers durch Kohlensäure die wäßrige Mutterlauge genau mit Salzsäure und fügt zur gekochten Lösung etwas Kupfersulfat, so scheidet sich, neben wenig hellgrün gefärbten Flocken, bald unverkennbar das charakteristische blaue Kupfersalz der Cinchoninsäure aus. Die Menge ist jedoch stets sehr gering.

Das Isonitroso-benzoyl-cinchotinc löst sich in ca. 45 Tln. heißem und 200 Tln. kaltem Essigester. Es krystallisiert daraus in schönen, weißen Nadeln, die bei 175—177° schmelzen.

0.1421 g Sbst.: 0.3770 g CO₂, 0.0810 g H₂O. — 0.1600 g Sbst.: 13.5 ccm N (17°, 758 mm).

C₂₆H₂₇O₂N₃. Ber. C 72.7, H 6.3, N 9.8.
Gef. » 72.4, » 6.3, » 9.8.

Spaltung des Isonitroso-benzoyl-cinchoticins in Benzoyl-cincholoiponnitril und Cinchoninsäure (R.).

A. Werner und Piguet¹⁾ haben gefunden, daß für die *o*-Diketon-monoxime unter dem Einfluß von Benzolsulfosäurechlorid in alkalischer oder Pyridinlösung eine sogenannte »Beckmannsche Umlagerung zweiter Art« charakteristisch ist. Nach Wanderung des Oxim-hydroxyls an das Carbonyl tritt Spaltung der Kohlenstoffkette unter Bildung einer Säure und eines Säurenitrils ein. Diels und Stern²⁾ haben dann gezeigt, daß die Benzoylverbindung des Diacetyl-monoxims durch verdünnte kalte Alkalilösungen im Sinne der »Werner-schen Spaltungen« zerlegt wird.

Wir haben nun konstatieren können, daß das Isonitroso-benzoyl-cinchotinc in der für die Neutralisation der entstehenden Säuren nötigen Menge verdünnter Lauge (3 Mol.) gelöst, unter der Einwirkung acylierender Agenzien meist glatt aufgespalten wird, wobei als Spaltprodukte Cinchoninsäure einerseits, Benzoyl-cincholoiponnitril andererseits erhalten werden. Die Reaktion verläuft bei Verwendung von Toluolsulfosäurechlorid quantitativ. In der Tat fanden wir stets die

¹⁾ B. 37, 4295 [1904].

²⁾ B. 40, 1629 [1907].

berechnete Menge an cinchoninsaurem Kupfer und auch die an Benzoyl-cincholoiponnitril. Für die absolute Reinheit des letzteren Produktes sind allerdings noch weitere Beweise zu erbringen.

Isonitroso-benzoyl-cinchotin löst sich in 1 Mol. 10-proz. Natronlauge auch bei Wasserbadtemperatur nicht vollständig auf. Beim Erkalten scheidet sich das Natriumsalz in silberglänzenden Blättchen ab. Die Aufspaltung gelang sehr gut nach folgendem Verfahren:

42.9 g Isonitrosoderivat werden in 240 g 5-proz. Natronlauge (3 Mol.) warm gelöst, die gelbrote Lösung auf 45° abgekühlt und dann auf einmal unter starkem Schütteln 19 g fein pulverisiertes *p*-Toluolsulfosäurechlorid zugesetzt. Die Reaktion setzt sofort unter lebhafter Erwärmung ein und ist schon in einigen Minuten beendet. Auf der nunmehr hellgelb gefärbten Lösung schwimmt ein dickflüssiges braunes Öl, das von Äther leicht aufgenommen wird. Der ätherische Extrakt enthält das Benzoyl-cincholoipon, die wäßrige Lösung die Cinchoninsäure.

Daß der Isonitrosokörper vollständig verbraucht worden ist, geht schon daraus hervor, daß sich durch Einleiten von Kohlensäure in die wäßrige Lösung nichts mehr ausfällen läßt. Die Lauge wurde deshalb aufgekocht, genau neutralisiert und mit 13 g Kupfersulfat versetzt. Es zeigen sich vorerst graugrüne Flocken, die aber rasch blau werden, und sobald alles Sulfat in Lösung gegangen, hat sich bereits der größte Teil des cinchoninsauren Kupfers vollständig rein in prachtvollen dunkelblauen Kryställchen niedergeschlagen. Filtriert man erst nach tagelangem Stehen, so ist die Abscheidung quantitativ (20 g), sonst erhält man einen kleinen Rest durch Konzentration der Mutterlauge.

Aus der ätherischen Lösung erhält man das zweite Spaltprodukt — das Benzoyl-cincholoiponnitril — als tiefgelb gefärbtes dickflüssiges Öl, dessen Gewicht die theoretisch berechnete Menge (25.6) in der Regel noch leicht übertrifft, da es auch bei Wasserbad-Temperatur unter verminderter Druck noch hartnäckig Äther zurückhält. Der Körper erstarre auch nach längerem Stehen nicht krystallinisch. Er ist in den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln, außer Ligroin und Petroläther, leicht löslich. Er löst sich sehr wenig in Wasser. Im absoluten Vakuum der Quecksilberpumpe destillierte er unzersetzt als farbloses Öl bei einer Temperatur von 160—165°. Das Öl zeigte beim Erkalten milchige Trübung und Tendenz zur Krystallisation, wurde aber an der Luft rasch wieder dickflüssig. Bei vorsichtigem Erwärmen im Vakuum gelingt es dagegen, das Nitril zu sublimieren, wenn auch sehr langsam. Es setzt sich dann in schneeweissen Krystallen an, die an der Luft ebenfalls wieder weich wurden. Zur

Analyse brachten wir ein aus Alkohol umgelöstes und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknetes Produkt.

0.1645 g Sbst.: 0.4470 g CO₂, 0.1138 g H₂O. — 0.1711 g Sbst.: 14.9 ccm N (15°, 758 mm, über 33-proz. KOH). — 0.1115 g Sbst.: 9.95 ccm N (15°, 751 mm, über 33-proz. KOH).

C₁₆H₂₀ON₃. Ber. C 75.0, H 7.8, N 10.9.

Gef. > 74.1, > 7.7, > 10.2, 10.3.

Benzoyl-cincholoiponnitril ist mit Wasserdampf nicht flüchtig.

Nicht so glatt verläuft die Aufspaltung des Isonitroso-benzoyl-cinchoticins mit Benzoylchlorid, die ganz analog wie oben mit p-Toluolsulfosäurechlorid durchgeführt wurde. Nach dem Abtrennen des Nitrils ließ sich nämlich aus der wäßrigen Lösung beim Einleiten von Kohlensäure in allerdings geringen Mengen ein Körper ausfällen, der bei 192—194° schmilzt und nicht näher untersucht wurde. Salzsäure fällt dann Benzoesäure aus. Nach deren Isolierung ließen sich ca. 90% an cinchoninsaurem Kupfer erhalten. Ebenso groß war die Ausbeute an Nitrit. Bei Verwendung von 1 Mol. Phosgen wurden ca. 50% des Ausgangsmaterials unverändert zurückgewonnen. Die Untersuchung zur Aufspaltung mit diesem und anderen Acylierungsmitteln wird fortgesetzt.

Verseifung des Benzoyl-cincholoiponnitriks zu Benzoesäure und Cincholoipon (B.).

Mit Barytlauge am Rückflußkühler erhitzt, geht das Benzoyl-cincholoiponnitril allmählich unter Ammoniak-Entwicklung in Lösung. Der Verseifung der Nitrilgruppe geht aber offenbar die Abspaltung der Benzoylgruppe voraus, denn es gelang so nicht, Benzoyl-cincholoipon zu isolieren. Die vollständige Verseifung von 10 g des Nitrils erfordert dagegen mehrtägiges Erhitzen. Nachher wurde der überschüssige Baryt mit Kohlensäure ausgefällt, die Lösung mit Salzsäure angesäuert und zur vollständigen Entfernung der Benzoesäure mehrmals mit Äther extrahiert. Aus der Mutterlauge wurde das Cincholoipon in gewohnter Weise als salzaures Salz isoliert und zur Identifizierung in den salzauren Äthylester übergeführt. Dieses Chlorhydrat schmilzt bei 156°.

Rascher geht die Verseifung des Nitrils mit 70-proz. Schwefelsäure bei Wasserbad-Temperatur. Sie führt gleichfalls zu Benzoesäure und Cincholoipon.

Universität Genf, Laboratorium für organische Chemie.