

Beim Erhitzen im Capillarrohr färbt sich die Verbindung oberhalb 200° unter Zersetzung immer dunkler, ohne bis gegen 300° zu schmelzen. In Alkohol, Essigester und Aceton ist sie schwer löslich, so gut wie unlöslich in Äther, Petroläther, Benzol und Wasser. Sie färbt sich mit konzentrierter Schwefelsäure orange, die alkoholische Lösung durch Eisenchlorid rotbraun. Aus Essigester erhält man feine, meist vielfach mit einander verwachsene Prismen. Mit Natronlauge gibt sie eine orangerote Färbung, die allmählich in orangegelb übergeht.

**21. Paul Rabe, Richard Pasternack und Karl Kindler:
Über die Synthese dem Chinin verwandter Stoffe.
(Über γ -Chinolyl-ketone. III.)**

[Aus dem Chemischen Staatslaboratorium zu Hamburg.]

(Eingegangen am 23. November 1916.)

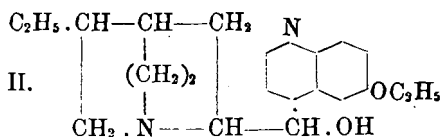
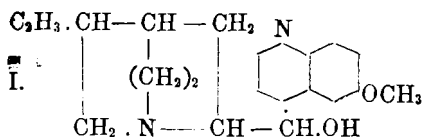
Den in der vorliegenden Abhandlung beschriebenen Versuchen liegt ein biologisches Problem zugrunde. Nachdem die analytische Bearbeitung des Chinins durch die Untersuchungen von Rabe zum Abschluß gebracht war, machte der Chemiker dem Mediziner Platz zur Beantwortung der Frage: Wie erklärt sich die spezifische Wirkung des Chinins gegen Malaria? Ist die Wirkung an die Gegenwart bestimmter Atomgruppen geknüpft, und welche sind diese Atomgruppen? Dabei wird freilich der Mediziner die Hilfe des Chemikers nicht entbehren können, da seine Schlüsse mit Hilfe eines Vergleichsmaterials abgeleitet und auf ihre Richtigkeit hin geprüft werden müssen. Und noch ein weiteres Ziel schwebt dem Biologen vor Augen: Sollte es bei dem ausgeprägten Charakter und der vollen Kenntnis der Malaria auf der einen Seite, bei der typischen Wirkung und der erschlossenen Konstitution des Chinins auf der anderen Seite nicht möglich sein, zu erweisen, auf welchen physiologischen Vorgängen die Heilkraft dieses Medikamentes beruht?¹⁾

In seiner sein Lebenswerk zusammenfassenden Annalen-Arbeit hat Wilhelm Koenigs²⁾ einen Überblick über den damaligen Stand unserer Kenntnisse über die »physiologische Wirkung der Chinaalkaloide und ihrer Abbauprodukte« gegeben. Das war im Jahre 1906.

¹⁾ Rabe, Vortrag gehalten 1908 in der Naturwissenschaftlichen Gesellschaft zu Jena.

²⁾ A. 347, 143 [1906].

Seitdem haben Untersuchungen von Chemotherapeuten, Pharmakologen und Klinikern neue Tatsachen zusammengetragen — wir nennen nur die wichtigste, die Veredlung des Chinins (Formel I) zu dem Äthyl-dihydro-cuprein, dem sogenannten Optochin (Formel II), das gegen



Malaria wirksamer als Chinin zu sein scheint — aber trotz aller Arbeit weiß man auch heute noch nicht, worauf die spezifische Wirkung des Chinins beruht.

Ja, die Aufklärung der physiologischen Verhältnisse ist nur noch verwickelter geworden, da das genannte Optochin zugleich eine Wirkung gegen Pneumokokken-Infektion besitzt. Diese Wirkung ist von J. Morgenroth¹⁾ aufgefunden und experimentell begründet worden und scheint sich therapeutisch bei *Ulcus serpens* und bei Pneumonie zu bewähren.

Aus dem Wunsche heraus, dem Mediziner beim Herbeischaffen jenes zur Lösung seiner Probleme notwendigen Vergleichsmaterials behilflich zu sein, erwachsen unsere Versuche zur Synthese dem Chinin verwandter Stoffe²⁾.

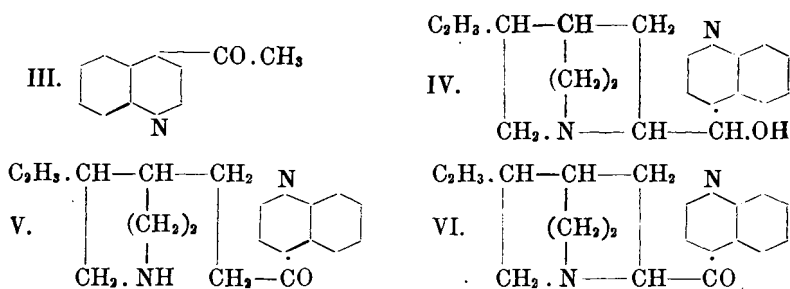
Zu den γ -Chinolyk-etonen der allgemeinen Formel III gehören nach den Untersuchungen von Rabe die Chinatoxine, das sind Verbindungen, die durch Umlagerung aus den Alkaloiden der Chinarinde hervorgehen³⁾, und aus denen umgekehrt die Alkaloide über die sogenannten Chinaketone hinweg mit Hilfe durchsichtiger Reaktionen wieder entstehen. So geht aus dem Cinchonin (IV.) das Cinchonidin (V.) hervor, und umgekehrt entsteht das Cinchonin aus dem Cinchonidin über das Cinchonon hinweg⁴⁾.

¹⁾ J. Morgenroth, Die Chemotherapie der Pneumokokken-Infektion, Berl. Klin. Wochenschrift 1914, Nr. 47 u. 48.

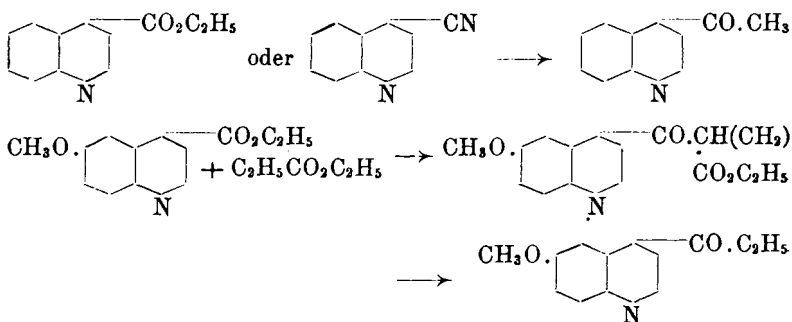
²⁾ Man vergleiche auch die demnächst folgende Mitteilung von Paul Rabe und Josef Mally: Zur Kenntnis der Chinaalkaloide, Über die Verwandlung von Chinaketonen in tertiäre Alkohole nach Grignard.

³⁾ Nach den Arbeiten von Pasteur, Claus und v. Miller und Rohde.

⁴⁾ Näheres siehe Rabe, B. 44, 2088 [1911] und die demnächst folgende Mitteilung: Zur Kenntnis der Chinaalkaloide, Partielle Synthesen bei Chinaalkaloiden.



Einfacher gebaute γ -Chinolyl-ketone haben vor wenigen Jahren Rabe und Pasternack beschrieben¹⁾. Sie lassen sich auf drei Wegen bereiten: Man benutzt die Methode von Grignard und geht entweder von γ -Chinolin-carbonsäureestern oder von γ -Cyan-chinolin²⁾ aus oder drittens man vereinigt nach der Methode von Claisen γ -Chinolin-carbonsäureester mit Essigester oder substituierten Essigestern und unterwirft „die gebildeten Chinolyl-essigester der Ketonspaltung. So wurde das γ -Chinolyl-methyl-keton nach den beiden ersten Methoden und das [*p*-Methoxy- γ -chinolyl]-äthyl-keton nach der letzten aufgebaut, was folgende Formelbilder erläutern:



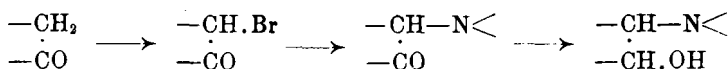
Von den drei Methoden eignet sich die Claisensche am besten zur präparativen Darstellung von γ -Chinolyl-ketonen.

Wie man aus den Arbeiten über Chinin und Chinolin weiß, wird der Chinolinkern im allgemeinen nur schwer von Chlor oder Brom angegriffen. Daher erfolgt bei der Einwirkung von Brom auf die γ -Chinolyl-essigester oder auf die γ -Chinolyl-ketone nur in der Seiten-

¹⁾ Synthetische Vorversuche, XVI. Mitteilung zur Kenntnis der Chinalkaloide, B. 45, 2163 [1912]; Über γ -Chinolyl-ketone I und II, B. 46, 1026 und 1032 [1913]; Richard Pasternack, Inaug.-Diss., Jena, Juli 1912.

²⁾ Auch A. Kaufmann hat γ -Cyan-chinoline in γ -Chinolyl-ketone übergeführt; B. 45, 3090 [1912]; 46, 57 [1913].

kette Substitution, so daß die Wege zur Gewinnung von 1.2-Amino-
ketonen und von 1.2-Aminoalkoholen:

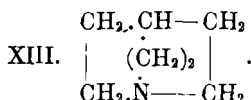
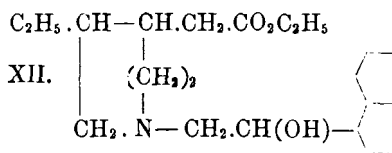
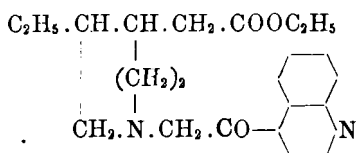
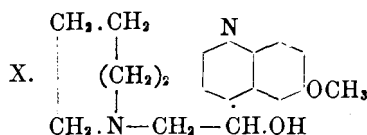
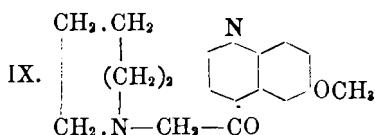
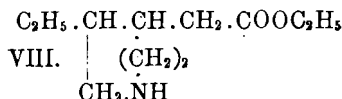
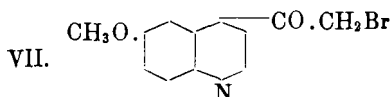


vorgezeichnet sind.

Je nach der Art der zum Aufbau benutzten Komponenten, also des Chinolinabkömmlings und des Amins, stehen die künstlichen Verbindungen den natürlichen Chinaalkaloiden näher oder entfernter.

Bisher wurden drei solcher Aminoalkohole aufgebaut, der erste von Rabe und Pasternack schon 1913¹⁾, die beiden anderen von Rabe und Kindler 1916²⁾.

Im ersten Fall führte die Vereinigung von [*p*-Methoxy- γ -chinolyl]-brommethyl-keton (VII.) mit Piperidin zum [*p*-Methoxy- γ -chinolyl]-piperidino-methyl-keton (IX.), eine Verbindung, die gleich den ihr nahestehenden Chinaketonen³⁾ (siehe die Formel VI des Cinchonins) durch gasförmigen Wasserstoff bei Gegenwart von Palladiumschwarz zum 1-[*p*-Methoxy- γ -chinolyl]-2-piperidino-äthanol-(1) der Formel X reduziert wird.



¹⁾ Vortrag auf der 85. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte, Wien 1913; siehe die Eigenberichte in Verhandlungen dieser Gesellschaft 1913, II, 1, S. 293, in der Cöthener Chemiker-Zeitung 1913, S. 1237 und in der Zeitschrift für angewandte Chemie 1913, I. Teil, S. 543.

²⁾ Aus äußeren Gründen konnte die Fortsetzung der Arbeit erst im Sommer 1916 wieder aufgenommen werden.

³⁾ Literatur siehe Fußnote 1.

In der nämlichen Weise gewinnt man, ausgehend vom Chinolyl-keton und Piperidin, das um die Methoxygruppe ärmere 1-[γ -Chinolyl]-2-piperidino-äthanol-(1) und ausgehend vom selben Chinolyl-keton und Cincholoipon-äthylester (VIII.) das Aminoketon der Formel XI und daraus weiter den Aminoalkohol der Formel XII.

Die Untersuchung der dem Chinin verwandten 1.2-Aminoalkohole wird fortgesetzt, und zwar nicht nur, um, wie eingangs erwähnt, die physiologische Wirkung des Chinins zu ergründen, sondern auch, um bis zur Synthese von Chinaalkaloiden selbst vorzudringen. Denn so nahe auch diese Aminoalkohole dem Chinin stehen, den Chinuclidin-ring (XIII.) enthalten sie noch nicht. Wie die Schließung dieses Ringes erstrebt wird, soll im experimentellen Teile wenigstens angedeutet werden. Er bringt auch einige Ergänzungen zu den beiden ersten Mitteilungen über die γ -Chinolyl-ketone.

Experimentelles.

I. Über die Umsetzung von [*p*-Methoxy- γ -chinolyl]-brommethylester mit Piperidin.

Kondensation von Chininsäure-äthylester mit Essigsäure-äthylester.

Die Komponenten werden analog der früher gegebenen Vorschrift zur Darstellung des γ -Chinolyl-essigesters¹⁾ zur Reaktion gebracht. Hier vereinfacht sich die Verarbeitung aber dadurch, daß der entstehende [*p*-Methoxy- γ -chinolyl]-essigsäure-äthylester nicht ein Öl, sondern fest ist.

38 g Chininsäure-äthylester, 16.3 g über Phosphorpentoxyd destillierter Essigsäureäthylester, 11.2 g Natriumäthylat und 40 ccm über Natrium getrocknetes Benzol wurden in einem Einschmelzrohr 10 Stunden in der Wasserbadkanone erhitzt. Beim Erkalten erstarrte die Masse durch Ausscheidung eines gelben Natriumsalzes. Zu seiner Zerlegung wurde unter Kühlen Wasser, 25-prozentige Natronlauge und Äther hinzugefügt. Die abgetrennte alkalische dunkelgelbe Lösung gab nach dem Versetzen mit verdünnter Schwefelsäure bis zur Reaktion auf Kongopapier an Äther den Methoxychinolyl-essigester ab. Beim Einengen der über Natriumsulfat getrockneten ätherischen Lösung schied sich der β -Ketonsäure-ester ab. Aus der Mutterlauge kamen weitere Mengen des Esters. Die Gesamtausbeute betrug 25 g neben 12 g unveränderten Chininsäure-esters.

[*p*-Methoxy- γ -chinolyl]-essigsäure-äthylester.

Der Ester löst sich in Alkohol und Benzol leicht, schwerer in kaltem Äther. In Wasser ist er unlöslich. Die Lösungen sind

¹⁾ B. 46, 1032 [1913].

schwach gelb gefärbt. Aus Äther kommt er in feinen, verfilzten, fast farblosen Nadeln vom Schmp. 84—85°.

0.2133 g Sbst.: 0.5147 g CO₂, 0.1085 g H₂O. — 0.3587 g Sbst.: 16.0 ccm N (18°, 748 mm).

C₁₅H₁₅O₄N. M. 273.13. Ber. C 65.90, H 5.54, N 5.13.

Gef. » 65.81, » 5.69, » 5.21.

Das Bromhydrat, aus der alkoholischen Lösung des Esters durch ätherischen Bromwasserstoff gefällt, erscheint in leuchtend gelben Krystallen vom Schmp. 159—160°. Es ist in Wasser, Methyl- und Äthylalkohol spielend löslich, in Benzol schwer löslich, in Äther unlöslich.

0.2099 g Sbst.: 0.1124 g AgBr.

C₁₅H₁₅O₄N, HBr. Ber. Br 22.57. Gef. Br 22.79.

[*p*-Methoxy- γ -chinolyl]-methyl-keton.

Das Keton entsteht quantitativ aus *p*-Methoxychinoloyl-essigester wie folgt: Wir erhitzen 27.3 g Ester mit 140 ccm 25-prozentiger Schwefelsäure 2 Stunden auf dem kochenden Wasserbade, machten mit krystallisierter Soda eben alkalisch und isolierten das Keton mittels Äthers. Es kommt aus Äther oder Ligroin in gelben Krystallen vom Schmp. 89—90°¹⁾.

0.1488 g Sbst.: 0.3929 g CO₂, 0.0737 g H₂O.

C₁₂H₁₁O₂N. M. 201.10. Ber. C 71.61, H 5.51.

Gef. » 72.01, » 5.54.

[*p*-Methoxy- γ -chinolyl]-brom-essigsäure-äthylester.

Die Bromierung des [*p*-Methoxy-chinoloyl] essigesters verläuft in der Methylengruppe glatt bei der Einwirkung von 1 Mol. Brom auf 1 Mol. des Esters in Form seines Bromhydrates, und zwar arbeitet man am besten mit Chloroform als Lösungsmittel, vertreibt nach beendeter Umsetzung das Chloroform bei starkem Minderdruck unter gelindem Erwärmen und verreibt den öligen Rückstand mit absolutem Äther. Das gelbe Bromhydrat des gebromten Esters schmilzt bei 129°.

Der Methoxychinoloyl-brom-essigsäure-äthylester, aus seinem Bromhydrat mit der nötigen Menge wäßriger Sodalösung in Freiheit gesetzt und mittels Äthers isoliert, hinterbleibt aus Äther in hellgelb gefärbten Krystallen. Die aus verdünntem Alkohol umgelöste Substanz schmilzt bei 81—82°. Sie ist unbeständig und verfärbt sich schon nach kurzer Zeit rötlichgelb.

¹⁾ A. Kaufmann erhielt das gleiche Keton ausgehend von dem γ -Cyan-chinolin. B. 45, 3098 [1912]. Er gibt als Schmp. 92° an.

0.1788 g Sbst.: 0.0954 g AgBr.

$C_{15}H_{14}O_4NBr$. M. 352.04. Ber. Br 33.70. Gef. Br 22.71.

[*p*-Methoxy- γ -chinolyl]-brom-methyl-keton.

Die Ketonspaltung des Methoxychinolyl-bromessigsäureäthylesters führt man zweckmäßig durch Erhitzen mit starker Bromwasserstoffsäure durch, weil sich das Bromhydrat des gebildeten Bromketons sehr schwer in dieser Säure löst und daher leicht isolierbar ist.

Zu seiner Darstellung geht man gleich vom nicht gebromten Ester aus, löst ihn in der gerade ausreichenden Menge 24-prozentiger Bromwasserstoffsäure, setzt allmählich auf 1 Mol. Ester 1 Mol. Brom gelöst in der 4-fachen Menge 24-prozentiger Bromwasserstoffsäure zu, erwärmt das Reaktionsgemisch und hält es schließlich etwa 20 Minuten auf 85–90°. Man bemerkt deutlich zwei Stufen: anfangs erfolgt Bromierung unter Entfärbung, dann Verseifung unter Entwicklung von Kohlendioxyd. Ausbeute 85% der Theorie.

Auch das Methoxychinolyl-methylketon wurde der Bromierung in der starken Bromwasserstoffsäure unterworfen. Dieser Weg ist aber für präparative Zwecke umständlicher, als wenn man direkt vom β -Ketonsäureester ausgeht und im Schoß derselben Lösung bromiert und das Carbäthoxyl herauswirft.

In allen Fällen scheidet sich das Bromhydrat des Bromketons beim Erkalten in gelben Krystallen ab. Aus absolutem Alkohol umkrystallisiert schmilzt es bei 197–198°.

0.1081 g Sbst.¹⁾: 0.1570 g CO₂, 0.0324 g H₂O, 0.0479 g Br.

$C_{13}H_{10}O_2NBr$, HBr. Ber. C 39.00, H 3.07, Br 44.29.

Gef. » 39.61, » 3.35, » 44.31.

Das freie Bromketon ist ähnlich wie der entsprechende Bromester wenig beständig, wie schon die Verfärbung beim Aufbewahren zeigt. Will man das Bromketon aus dem Bromhydrate gewinnen, so nimmt man die Zerlegung vorsichtig mit wenig überschüssiger Sodaauslösung unter gleichzeitigem Durchschütteln mit Äther vor, trocknet die ätherische Lösung über Natriumsulfat, nimmt den Ätherrückstand nochmals in der etwa 30-fachen Gewichtsmenge absoluten Äthers auf, wobei einige dunkel gefärbte Verunreinigungen ungelöst bleiben und dunstet das Filtrat im Vakuum ein. Ausbeute 90% der Theorie.

Das Bromketon, hellgelb gefärbte Krystalle vom Schmp. 66–67° unter Zersetzung, ist in Alkohol, Benzol und Chloroform leicht löslich, in Äther schwerer, in Ligroin noch schwerer und in Wasser unlöslich.

¹⁾ Nach Dennstedt verbrannt.

0.1234 g Sbst.: 0.2316 g CO₂, 0.0419 g H₂O, 0.0856 g Br.

C₁₂H₁₀O₂NBr. M. 280.01. Ber. C 51.43, H 3.60, Br 28.54.

Gef. » 51.19, » 3.80, » 28.85.

[*p*-Methoxy- γ -chinolyl]-piperidino-methyl-keton.

Um das Brom des Bromketons gegen den Rest des Piperidins quantitativ auszutauschen, verbietet sich die Anwendung von 1 Mol. Piperidin auf 1 Mol. Bromketon, weil das entstehende Aminoketon ein schwaches Amin ist, so daß sich bromwasserstoffsäures Piperidin ausscheidet und die Reaktion nicht zu Ende geht. Auf der andern Seite ist das freie Keton wie erwähnt nicht besonders beständig, so daß man besser von seiner Verwendung absieht und lieber gleich das Bromhydrat benutzt. Daher kommen zur Umsetzung 1 Mol. Bromhydrat und 3 Mol. Piperidin.

Wir verfahren etwa in folgender Weise: 5.8 g bromwasserstoffsäures [*p*-Methoxychinolyl]-brommethylketon wurden allmählich in eine mit Eis gekühlte Lösung von 4.1 g Piperidin in 35 g über Natrium getrocknetem Benzol eingetragen. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur war die Reaktion beendet; denn das ausgeschiedene Salz entsprach der theoretisch notwendigen Menge bromwasserstoffsäuren Piperidins. Dann wurde aus dem Filtrat das Benzol durch Erwärmen auf etwa 30° bei starkem Minderdruck entfernt, der ölige nicht erstarrende Rückstand in unterschüssige alkoholische Bromwasserstoffsäure (10% weniger als berechnet) aufgenommen und absoluter Äther hinzugefügt. Es schied sich das Monobromhydrat des Piperidino-ketons in einer Ausbeute von 70% der Theorie aus.

Das Monobromhydrat des Methoxychinolyl-piperidino-methyl-ketons ist gelb, löst sich in Wasser spielend, in Alkohol mäßig und in Chloroform schwer. Es scheint hygroskopisch zu sein und wurde bei 78° im Vakuum getrocknet, wobei es sich schwach hellbraun färbte. Schmp. 182—185° unter Zersetzung.

0.1502 g Sbst.: 10.2 ccm N (15°, 752 mm).

C₁₇H₂₀O₂N₂, HBr. M. 365.11. Ber. N 7.68. Gef. N 7.96.

Das freie Methoxychinolyl-piperidinomethyl-keton (Formel IX) ist ein Öl, das bisher nicht erstarrte.

1-[*p*-Methoxy- γ -chinolyl]-2-piperidino-äthanol-(1)
(Formel X).

Zur Reduktion löst man das Aminoketon-bromhydrat in der 20-fachen Menge Wasser unter Zusatz von so viel starker Bromwasserstoffsäure, daß eben Lösung erfolgt, und behandelt diese Lösung mit elementarem Wasserstoff bei Gegenwart von Palladiumschwarz. Nach Aufnahme des berechneten Volumens Wasserstoff wird die filtrierte Lösung mit Soda schwach alkalisch gemacht, der ausgeschiedene

Aminoalkohol mit Äther gesammelt und durch Umlösen aus Äther gereinigt. Ausbeute 75% der Theorie.

Der Aminoalkohol, aus Äther farblose prismatische Krystalle vom Schmp. 109°, ist spielend löslich in Alkohol und Benzol, schwerer in kaltem Äther und Petroläther, schwer löslich in kaltem Wasser.

0.1807 g Sbst.: 0.4739 g CO₂, 0.1268 g H₂O. — 0.0935 g Sbst.: 7.9 ccm N (17°, 757 mm).

C₁₇H₂₂O₂N₂. M. 286.20. Ber. C 71.28, H 7.75, N 9.79.

Gef. » 71.52, » 7.85, » 9.91.

II. Über die Umsetzung von γ -Chinolyl-brom-methyl-keton mit Piperidin.

γ -Chinolyl-brom-essigsäure-äthylester.

Als Ausgangsmaterial für die folgenden Versuche diente der früher¹⁾ beschriebene γ -Chinolyl-essigsäure-äthylester. Sein Bromhydrat, in alkoholischer Lösung mit ätherischem Bromwasserstoff bereitet, erscheint in gelben Krystallen vom Schmp. 162° unter Zersetzung.

0.1945 g Sbst.: 0.1131 g AgBr.

C₁₄H₁₃O₃N, HBr. M. 324.04. Ber. Br 24.67. Gef. Br 24.75.

Die Bromierung des bromwasserstoffsäuren Esters verlief analog der im Abschnitt I geschilderten Weise und führte zu dem Bromhydrat des γ -Chinolyl-brom-essigsäure-äthylesters, einem leuchtend gelben Salze vom Schmp. 127—128°.

Der freie γ -Chinolyl-brom-essigsäure-äthylester stellt zunächst fast farblose Krystalle vom Schmp. 95—96° dar, die sich jedoch rasch unter Verfärbung nach Rot verändern. Daher war eine völlig analysenreine Substanz nicht zu erzielen, selbst nicht durch Umkrystallisieren aus Äther oder Petroläther, Lösungsmitteln, von denen der Bromester ziemlich schwer aufgenommen wird. Analysiert wurde der Ester in Form seines Chloroplatinates. Es fällt auf Zusatz von Platinchlorwasserstoffsäure zur schwach salzsäuren Lösung des Bromesters als eine zähe, gelbe Masse, die beim Anreiben mit etwa 20-prozentigem Alkohol rötlich gelbe Krystalle vom Schmp. 122—123° (unter Zersetzung) gibt.

0.3372 g Sbst.: 0.0627 g Pt.

(C₁₄H₁₂O₃NBr)₂H₂PtCl₆. Ber. Pt 18.52. Gef. Pt 18.59.

γ -Chinolyl-brom-methyl-keton.

Für die Darstellung dieses Brommethylketons gelten auch die Ausführungen des I. Abschnittes, so daß man als Ausgangsmaterial

¹⁾ B. 46, 1033 [1913].

nicht erst das γ -Chinolyl-methylketon¹⁾, sondern direkt den γ -Chinolyl-essigsäureäthylester verwendet.

Das Chinolyl-brom-methyl-ke-ton, aus Äther farblose Krystalle vom Schmp. 74—75°, löst sich in Alkohol, Benzol und Chloroform sehr leicht, in Äther, Petroläther und Wasser zunehmend schwerer. Auch dieses Bromketon ist unbeständig und wird bald hellblau.

0.1499 g Subst.: 0.0484 g Br.

$C_{11}H_8ONBr$. M. 249.99. Ber. Br 31.98. Gef. Br 32.29.

Das Bromhydrat wird aus starker Bromwasserstoffsäure in citronengelben Krystallen vom Schmp. 220° unter Zersetzung erhalten.

0.1165 g Subst.: 0.0560 g Br.

$C_{11}H_8ONBr, HBr$. Ber. Br 48.29. Gef. Br 48.07.

γ -Chinolyl-piperidino-methyl-ke-ton.

Wie 10.2 g Piperidin und 13.2 g Brommethylketon zur Umsetzung gebracht wurden, ergibt sich aus Abschnitt I. Die Ausbeute an bromwasserstoffsauerm Chinolyl-piperidino-methyl-ke-ton betrug 80% der Theorie. Die freie Base wurde als ein gelbes, dickes Öl erhalten und bisher nur in Form von Salzen charakterisiert.

Das Monobromhydrat schmilzt unter Zersetzung bei 178°.

0.1708 g Subst.: 12.2 ccm N (15°, 761 mm).

$C_{16}H_{18}ON_2, HBr$. M. 335.09. Ber. N 8.36. Gef. N 8.48.

Das Dichloroplatinat fällt aus wäßriger Lösung als ein gelber bis gelbbrauner Stoff, der bei etwa 223° erweicht und bei etwa 263° unter Zersetzung schmilzt.

0.1533 g der bei 72° im Vakuum getrockneten Subst.: 0.0448 g Pt.

$(C_{16}H_{18}ON_2)_2PtCl_6$. Ber. Pt 29.39. Gef. Pt 29.22.

Das Dipikrat kommt aus Alkohol in braungelben Krystallen vom Schmp. 133—134° unter Zersetzung.

0.0965 g Subst.: 12.8 ccm N (16°, 755 mm).

$C_{16}H_{18}ON_2, 2C_6H_5O_7N_3$. Ber. N 15.73. Gef. N 15.59.

1-[γ -Chinolyl]-2-piperidino-äthanol-(1).

Es wurde durch Reduktion des bromwasserstoffsaueren Piperidino-ketons mit Wasserstoff bei Gegenwart von Palladiumschwarz erhalten und aus der schwach sauren Lösung durch Zusatz von Soda und Ausäthern isoliert. Im Unterschiede zu dem festen sich von der Chininsäure herleitenden Aminoalkohol blieb es eine zähflüssige gelbliche-

¹⁾ B. 46, 1033 [1913].

Masse. (Ausbeute 85% der Theorie.) Analysiert wurde es in Form seines Dichloroplatinates und Dipikrates.

Das Dichloroplatinat, in gleicher Weise wie das Chloroplatinat des Aminoketons bereitet, war hellgelb und schmolz bei 232° unter Zersetzung.

0.1145 g Sbst.: 0.0335 g Pt.

$(C_{16}H_{20}ON_2)H_2PtCl_6$. Ber. Pt 29.30. Gef. Pt 29.26.

Das Dipikrat kam aus Alkohol in gelbgrünen Krystallen vom Schmp. 172—174° unter Zersetzung.

0.1086 g Sbst.: 14.6 ccm N (16°, 755 mm).

$(C_{16}H_{20}ON_2)$, 2 $C_6H_5O_7N_3$. Ber. N 15.69. Gef. N 15.77.

III. Über die Umsetzung von γ -Chinolyll-brom-methyl-keton mit Cincholoipon-ester.

Aminoketon aus γ -Chinolyll-brom-methyl-keton
und Cincholoipon-äthylester (Formel XI).

Zu einer Lösung von 23.8 g Cincholoipon-äthylester in 30 ccm trockenem Benzol wurden allmählich unter Eiskühlung 13.2 g bromwasserstoffsäures Chinolyll-brom-methyl-keton eingetragen. Es trat erst Auflösung ein, dann schied sich während mehrstündigen Stehens bei Zimmertemperatur die berechnete Menge des bisher in der Literatur noch nicht beschriebenen bromwasserstoffsäuren Cincholoipon-äthylesters¹⁾ vom Schmp. 126° ab, während sich gleichzeitig die Lösung dunkler färbte. Durch Eindunsten der Benzollösung resultierte das freie Aminoketon als rötliche, dickölige Masse, die trotz mehrmonatlichem Stehen nicht erstarrte²⁾.

Das Dichloroplatinat des Aminoketons war ein gelbbraunes krystallinisches Pulver vom Schmp. 197° unter Zersetzung.

0.2089 g Sbst.: 6.9 ccm N (17°, 753 mm). — 0.1074 g Sbst.: 0.0270 g Pt.

$(C_{22}H_{28}N_2O_3)H_2PtCl_6$. Ber. N 3.60, Pt 25.08.

Gef. » 3.85, » 25.14.

¹⁾ Die Analyse des Bromhydrates ergab:

0.2007 g Sbst.: 0.1340 g AgBr.

$C_{11}H_{21}O_7N$, HBr. M 280.11. Ber. Br 28.53. Gef. Br 28.41.

²⁾ Mit der Untersuchung des optischen Verhaltens, insbesondere der Mutarotation, A. 373, 92 [1910], sind wir zurzeit beschäftigt.

Das Aminoketon wird außerdem noch in einer anderen Richtung untersucht. Da es nämlich zwei neben Carbonyl stehende Methylengruppen (siehe die Formel XI) enthält, so dürfte sich durch die Verknüpfung der beiden Kohlenstoffatome dieser Methylengruppen die Schließung zum Chinuclidinring (siehe Formel XIII) ermöglichen lassen.

Das Dipikrolonat kam aus heißem Alkohol als Öl, das zu rotbraunen Krystallen vom Schmp. 146—147° erstarrte.

0.1037 g Subst.: 13.6 ccm N (16°, 753 mm).

(C₂₂H₂₈N₂O₃), 2 C₁₀H₈O₃N₄. Ber. N 15.63. Gef. 15.35.

Aminoalkohol aus γ -Chinolyl-brom-methyl-keton
"und Cincholoipon-äthylester (Formel XII).

Die Reduktion des Aminoketons führt in der oben beschriebenen Weise glatt zum Aminoalkohol, einem dicken, rötlich gefärbten Öl, das bisher nicht erstarrte. Es wurde daher als Dipikrolonat analysiert.

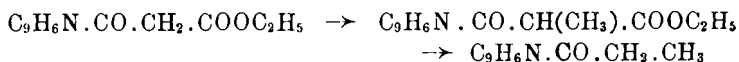
Das Dipikrolonat fällt aus heißem Alkohol als ein zu rotbraunen Krystallen erstarrendes Öl. Der Schmelzpunkt ist sehr unscharf.

0.0813 g Subst.: 10.8 ccm N (16°, 757 mm).

(C₂₂H₃₀N₂O₃), 2 C₁₀H₈O₃N₄. Ber. N 15.59. Gef. N 15.63.

IV. Über die Methylierung des γ -Chinolyl-essigsäure-äthylesters.

Zum weiteren Ausbau der Synthese von γ -Chinolyl-ketonen nach der Methode von Claisen — also durch Vereinigung von γ -Chinolyl-carbonsäureestern mit Essigestern und nachfolgender Ketonspaltung — haben wir versucht¹⁾, ob sich nicht das Natriumsalz der als Zwischenprodukt auftretenden γ -Chinolylessigester mit Alkylhalogeniden so umsetzt, daß die Alkylierung des Methylens in der Seitenkette bedeutend rascher verläuft als die Anlagerung von Halogenalkyl an den Chinolin-Stickstoff. Das ist unter den gewählten Reaktionsbedingungen wirklich der Fall: wir konnten den γ -Chinolyl-essigsäure-äthylester bei Gegenwart von Natriummethylat entsprechend den Formelbildern:



methylieren und durch Spaltung des Methylierungsproduktes das schon bekannte γ -Chinolyl-äthyl-keton gewinnen.

Es scheint demnach die Synthese von Chinatoxinen möglich zu sein, dadurch, daß man an die Stelle von Methyljodid geeignete, um 1 Kohlenstoffatom ärmere Abkömmlinge des Merochinens oder des Cincholoipons setzt²⁾.

¹⁾ Der beschriebene Versuch wurde schon 1913 von Rabe und Pasternack angestellt.

²⁾ Man vergleiche Rabe und Pasternack: Über den Abbau von Cincholoipon, B. 49, 2753 [1916].

10 g γ -Chinoloyl-essigester, 60 g Natriummethylatlösung enthaltend 1 g Natrium und 6 g Methyljodid, blieben im zugeschmolzenen Gefäße bei Lichtabschluß drei Wochen bei Zimmertemperatur stehen. Das Reaktionsprodukt reagierte neutral auf Lackmus. Der Alkohol wurde auf dem Wasserbade verjagt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und ausgeäthert. Die über Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung hinterließ einen öligen Rückstand, der wohl im wesentlichen aus dem α -[γ -Chinoloyl]-propionsäureäthylester (XV.) bestand. Da ein Reinigungsverfahren nicht aufzufinden war, wurde das Rohprodukt der Ketonspaltung unterworfen. Aus 8 g Ester wurden durch Erhitzen mit 32 g 25-proz. Schwefelsäure 4.8 g eines braunen Öles erhalten, das bis auf einen geringen Nachlauf bei 170—174° (F. g. i. D.) und 12—13 mm Druck übergang und nach Siedepunkt und Analyse identisch mit dem früher von uns beschriebenen γ -Chinoloyl-äthylketon¹⁾ ist.

22. Alfred Stock: Schmelzpunktsbestimmungen bei tiefen Temperaturen.

[Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Chemie.]

(Eingegangen am 11. November 1916.)

Die gewöhnliche Art der Schmelzpunktsbestimmung durch direkte Beobachtung des Schmelzens macht bei tiefen, unterhalb — 100° liegenden Temperaturen Schwierigkeiten, weil die Kühlbäder von Alkohol, Pentan usw. trübe und undurchsichtig werden. Im Temperaturgebiet zwischen etwa — 140° und der Temperatur der flüssigen Luft fehlt es an leicht zugänglichen Stoffen für flüssige Bäder, und man verwendet dort statt der Flüssigkeitsbäder am besten mit flüssiger Luft gekühlte Metallblöcke; die übliche Schmelzpunktsbestimmung ist dann, sofern man sich nicht durch Anbringung von Beobachtungs-Fensterchen helfen und die dadurch bedingten Fehler in Kauf nehmen will, nicht mehr möglich.

Das nachstehend beschriebene Verfahren erlaubt eine sehr genaue Bestimmung der Schmelztemperatur, ohne daß dabei das schmelzende Material unmittelbar beobachtet werden müßte.

In dem 6 mm weiten, dünnwandigen Außenrohr A (Figur I), welches unten zu einer kleinen Kugel von größerer Wandstärke erweitert und oben mit einer zum Destillieren der Substanz im Vakuum eingerichteten Apparatur durch Verkitten oder Verblasen verbunden ist, befindet sich der frei beweg-

¹⁾ B. 46, 1030 [1913],