

10.184 mg Subst.: 5.017 mg Ba SO₄, 6.629 mg Mg₂ As₂ O₇.
 C₇ H₈ O₆ As₂ Ba. Ber. As 31.54, Ba 28.90.
 Gef. » 31.35, » 28.99.

Wurde in die heiße wäßrige Lösung der Diarsinsäure unter Erwärmen auf dem Wasserbade 2 Stdn. Schwefelwasserstoff eingeleitet, so entstand ein blaßgelber, flockiger Niederschlag des [Methyl-*p*-phenyl]-diarsinsulfids. Nach dem Absaugen des Niederschlages wurde in Ammoniak gelöst und mit verd. Salzsäure das Sulfid wieder ausgefällt und das Umfällen wiederholt. Das Diarsinsulfid war in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln unlöslich und konnte daher nicht krystallisiert erhalten werden.

Für die Analyse wurde die Substanz bei 100° getrocknet.
 9.048 mg Subst.: 13.98 mg Ba SO₄, 9.203 mg Mg₂ As₂ O₇.
 C₇ H₈ S₂ As₂ (304.11). Ber. S 21.04, As 49.30.
 Gef. » 21.22, » 49.10.

Für die totale Reduktion wurde die [Methyl-phenyl]-diarsinsäure in wenig verd. Natronlauge gelöst, mit etwas mehr als der berechneten Menge phosphoriger Säure versetzt und verschlossen im Hartglasrohr 3—4 Stdn. auf 190° erhitzt. Das Rohr war hernach von einem amorphen, eigelben bis orangegefärbten Niederschlag erfüllt, der nach gründlichem Behandeln mit Wasser, mit Lauge und mit Salzsäure schließlich auf einen Tonteller gestrichen wurde. Das Reduktionsprodukt (VIa, b) ist in allen Lösungsmitteln unlöslich, aber leicht oxydabel. Salpetersäure und Wasserstoffsuperoxyd oxydierten es zur Diarsinsäure, die dabei allerdings nur in geringer Menge gewonnen werden konnte.

Für die Analyse wurde es im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

4.352 mg Subst.: 0.769 mg Asche, 4.57 mg CO₂, 0.86 mg H₂O. — 10.258 mg Subst.: 13.203 mg Mg₂ As₂ O₇. (Für die As-Bestimmung war die Substanz noch weiter gereinigt worden und dann fast aschefrei.)

C₇ H₆ As₂ (239.97) oder C₁₄ H₁₂ As₄ (479.94). Ber. C 35.00, H 2.52, As 62.47
 Gef. » 34.79, » 2.68, » 62.13.

56. Sigmund Fränkel, Otto Herschmann und Charlotte Tritt: Über Halogenderivate des Chinins.

[Aus d. Laborat. d. Ludwig-Spiegler-Stiftung in Wien.]

(Eingegangen am 25. November 1922.)

Es sind bereits zahlreiche Versuche unternommen worden, um vom Chinin zu anderen wirksamen Verbindungen zu gelangen. Es erschien uns wichtig, Verbindungen darzustellen, in denen entweder das sekundär-alkoholische Hydroxyl durch eine Aminogruppe ersetzt ist, oder eine Aminogruppe in den Vinylrest eintritt, so daß man im letzteren Falle im Chinin die charakteristische Gruppierung des Äthylamins, welches die sympathomimetischen Basen auszeichnet, erhält. Zu diesem Zwecke haben wir versucht, verschiedene Halogenderivate des Chinins darzustellen, und mit Ammoniak umzusetzen, welche im Folgenden beschrieben sind.

Vorerst haben wir das Chininchlorid, welches von Königs bereits dargestellt war, aber nach dessen Vorschrift nur in schlechter Ausbeute

zu gewinnen ist, in einer Weise gewonnen, welche eine fast quantitative Ausbeute gestattet. Da das Chininchlorid sich mit Ammoniak in gewünschter Weise nicht umsetzen ließ, worüber in einer folgenden Abhandlung berichtet wird, haben wir versucht, statt mit Chininchlorid, mit bromsubstituierten Chininen, resp. mit jodsubstituierten zu arbeiten, weil in der aliphatischen Reihe Brom- und Jodderivate im allgemeinen ihr Halogen leichter austauschen, als die entsprechenden Chloride.

Bei diesen Versuchen gelang es uns, zwei neue Chinintribromide zu isolieren.

Bisher sind die folgenden Bromderivate des Chinins bekannt: Hydrobrom-chinin, $C_{20}H_{23}BrN_3O_2$, von Comstock und Königs¹⁾ in nicht ganz reinem Zustand erhalten durch Addition von Bromwasserstoff an Chinin

Das bromwasserstoffsäure Salz des Hydrobromids, $C_{20}H_{23}BrN_3O_2$, $2HBr$, erhielten die beiden Forscher im reinen Zustand. Von denselben Verfassern wurde Chinindibromid, $C_{20}H_{24}Br_2N_3O_2$, dargestellt²⁾ durch Hinzufügen von Brom zu einer chloroformig-alkoholischen Lösung von salzsaurem Chinin. Dasselbe Dibromchinin wurde, wie weiter unten angegeben, von Christensen auf zwei anderen Wegen erhalten^{3) 4) 5)}.

Behandelt man eine alkoholische Lösung des Chinin-dibromids in der Kälte mit alkoholischer Kalilauge, so bildet sich das linksdrehende Monobrom-chinin, Schmp. 210° .

Außerdem gelang es Christensen, Dihydro-chinin, $C_{20}H_{22}O_2N_2$, zu isolieren, welches mit Brom ein wohl als Dibrom-chinin aufzufassendes, sehr unbeständiges Dibromadditionsprodukt, $C_{20}H_{22}O_2N_2Br_2$, bilden zu können scheint. Weiter wird in einer Arbeit von Buraczewski und Dzinrczynski⁶⁾ über ein Monobrom-chinin und ein Pentabrom-chinin berichtet.

In letzter Zeit⁷⁾ hat Rich. Weller die Einwirkung von Brom auf Dihydro-chinin und Dihydrocuprein studiert und hierbei Dibromide gewonnen, aus denen sich Monobromide darstellen ließen, die nm ein C-Atom ärmer waren.

Unsere eigenen Versuche, zu dem in der Hydroxylgruppe substituierten Monobrom-chinin zu gelangen, liefen nach zwei Richtungen: Das vorerwähnte Chininchlorid⁸⁾ wurde mit einem Überschuß von Bromkalium im Bombenrohr über seinen Schmp. erhitzt, und analog auch mit Chininchlorid und Jodkalium verfahren. Hierbei konnten wir weder Chininmonobromid, noch Chininmonojodid darstellen, wir erhielten vielmehr aus der Schmelze mit Bromkalium unverändertes Chininchlorid vom Schmp. 151° zurück, aus der Schmelze mit Jodkalium eine braune, amorphe Substanz, deren Analyse keinen Aufschluß über den Körper gab.

Da sich dieser Weg als ungangbar erwies, versuchten wir nun die Bromierung des Chinins mit Phosphorbromiden, vor allem mit Phosphorpentabromid; wir gingen dabei von der Tatsache aus, daß Chininmonochlorid, welches an Stelle der alkoholischen Hydroxylgruppe Chlor besitzt, in glatter, einheitlich verlaufender Reaktion durch Umsetzung von Chininbase mit Phosphorpentachlorid von Comstock und Königs erhalten wurde⁹⁾. Unter denselben Modalitäten durchgeführt, bietet die Umsetzung der Chininbase mit Phosphorpentabromid ein ganz anderes Bild. Es

¹⁾ B. 20, 2517 [1887]. ²⁾ B. 25, 1550 [1892].

³⁾ Mem. Acad. scienc. Danemark [6] 9, Nr. 5 [1900].

⁴⁾ J. pr. [2] 69, 193—222.

⁵⁾ J. pr. [2] 68, 425—448.

⁶⁾ Anzeiger der Krakauer Akad. d. Wiss. 1909, 333—343

⁷⁾ B. 54, 230 [1921].

⁸⁾ B. 17, 1988 [1884].

⁹⁾ l. c.

bildet sich nach kurzem Erhitzen der beiden Komponenten am Rückflußkühler in Chloroform ein Harz, das sich bei der darauffolgenden Zersetzung mit Eiswasser nur zum Teil in diesem löst. Aus der wäßrigen Lösung fällt mit Ammoniak eine weiße, sich schon nach kurzem rot anfärbende Base, die wir aber nicht als einheitlichen Körper fassen konnten. Die Brombestimmung ergab trotz vieler Reinigungsversuche Werte von 31.89% und 32.05%, welche sich noch am meisten dem Dibromid nähern, welches 34.26% Br enthält. Aus dem in Wasser unlöslichen Anteil wurden zwei durch Schmelzpunkt und optische Aktivität wohl unterschiedene, gut krystallisierende Chinintribromide isoliert. Das eine Chinintribromid hat den Schmp. 109° und das $\alpha_D^{10} = +198^\circ$, das andere den Schmp. 235° — 245° und das $\alpha_D^{10} = +119^\circ$. Bei Änderung der Verhältnisse zwischen Chinin und Phosphorpentabromid erhielten wir ein Chinintribromid mit dem Zers.-Pkt. 217° und ein Dibromid vom Schmp. 130°. Es zeigt sich also, daß bei der Umsetzung mit Phosphorpentabromid das Chinin-Molekül viel energischer angegriffen wird, als bei der Umsetzung mit Phosphorpentachlorid, da im ersteren Fall mehrere Halogenatome in das Molekül eintreten, im zweiten Fall nur eines.

Um zu weniger bromierten Chininen zu gelangen, bzw. das gewünschte Chininbromid zu erhalten, in dem das Hydroxyl gegen Brom ausgetauscht ist, setzten wir hierauf Chininbase in molekularem Verhältnis mit Phosphortribromid um und gelangten zu einem gelblichen, krystallinischen, anscheinend mit unveränderter Chininbase verunreinigten Produkt, welches bei der Analyse 13.12% resp. 13.30% Brom aufwies; Chininmonobromid enthält schon 20.76% Br. Es gelang auf keine Weise, das Bromid von den Beimengungen zu befreien.

Es ergibt sich somit, daß man im Gegensatze zur Einwirkung des Phosphorpentachlorids, bei welcher Chininmonochlorid gewonnen wird, bei den Versuchen mit Phosphorpentabromid zwei isomere Chinintribromide erhalten kann. Versucht man mit Phosphortribromid zu arbeiten, so geht die Reaktion ganz unvollständig. Das Chininchlorid selbst läßt sich weder mit Kaliumbromid, noch mit Kaliumjodid umsetzen.

Beschreibung der Versuche.

Bromierung mit Phosphorpentabromid.

27 g Chininbase wurden bei 110° getrocknet, in trockenem Chloroform gelöst und die Lösung zu 84 g feingepulvertem Phosphorpentabromid hinzugefügt, welches gleichfalls mit Chloroform übergossen war. Dies entspricht dem Verhältnis 3 Mol Base zu 7 Mol Phosphorpentabromid, oder 1 g Base zu 3.1 g PBr_5 . Es wurde etwa 7 Std. am Rückflußkühler erwärmt, nach welcher Zeit keine deutliche Bromwasserstoff-Entwicklung mehr wahrzunehmen war. Nach kurzem Erwärmen hatte sich bereits eine konsistente, gelbbraune Masse aus dem Reaktionsgemisch abgeschieden. Nach Vollendung der Umsetzung wurde unter Kühlung mit viel Eiswasser versetzt, wobei ein Teil des Reaktionsproduktes in Lösung ging, die gelbe Substanz im wesentlichen ungelöst blieb. Die Lösung wurde von der ungelösten Substanz dekantiert, die wäßrige und die chloroformige Schicht im Scheidetrichter voneinander getrennt.

Die wäßrige Lösung wurde mit Ammoniak gefällt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete, der sich nach kurzer Zeit rötlich anfärbte. Der Niederschlag wurde

in Benzol gelöst, vom Rückstand abfiltriert. Bei allmählichem Einengen krystallisiert ein carminroter Körper. Nach mehrfachen Reinigungsversuchen wurde eine Brombestimmung gemacht. Die Analyse ergab 31.89, 32.05% Brom, während Chinindibromid, dessen Bromgehalt noch in der größten Nähe liegt, 34.26% Brom enthält, also kein völlig reiner Körper.

Der in Wasser unlösliche Anteil des Reaktionsproduktes, die gelbe, harzige Substanz, wurde bei gelindem Erwärmen in Alkohol unter Zusatz von etwas Ammoniak gelöst, von einem gering verbleibenden Rückstand abfiltriert. Die alkoholische Lösung wurde nach dem Erkalten zur Vermeidung einer harzigen Abscheidung unter Rühren in ein mehrfaches Volumen kalten, ammoniakhaltigen Wassers gegossen. Hierbei scheidet sich ein flockiger, gelblicher Körper ab. Dieser wurde abgenutscht, im Exsiccator getrocknet, in Benzol gelöst, erwärmt und die Lösung von einem rötlichen Rückstand abfiltriert. Die benzolische Lösung wurde mit Äther versetzt, wobei sich ein braunroter Körper abschied. Nach 1-tägigem Stehenlassen im Eiskasten wurde abfiltriert; der Niederschlag verharzt am Filter. Das Filtrat wurde eingengt, wobei nach völligem Verdunsten des Lösungsmittels ein durchsichtiger, rotgelber Sirup verblieb. Die Aufarbeitung dieses Sirups wurde bei 2 Versuchen auf verschiedenem Wege durchgeführt:

1. Weg: Löst man den Sirup in Aceton und fällt mit Wasser, so scheidet sich ein weißer, krystallinischer Körper ab, der nach wiederholtem Lösen in Aceton und Umfällen mit Wasser den Schmp. 109° (korr.) ergab.

6.726 mg Sbst.: 10.770 mg CO₂, 2.692 mg H₂O. — 0.1243 g Sbst.: 0.1275 g Ag Br. — 0.1034 g Sbst.: 0.1060 g Ag Br. — 4.475 mg Sbst.: 0.197 ccm N (16°, 744 mm). — 4.585 mg Sbst.: 0.205 ccm N (15°, 744 mm).

C₂₀H₂₃N₂O Br₃. Ber. C 43.87, H 4.21, Br 43.87, N 5.12.
Gef. » 43.67, » 4.48, » 43.62, 43.65, » 5.18, 5.00

Optische Aktivität: 0.0048 g Sbst. ergaben, in 2.27 ccm Methylalkohol gelöst, im 1-dm-Rohr (Mikro-polarisation nach Emil Fischer) als Mittelwert von 3 Ablesungen (0.45, 0.40, 0.42) eine Drehung 0.42° bei einer Temperatur von 10° im großen Landolt-Lippich-Apparat.

$$\alpha_D^{10} = +198^\circ.$$

Löslichkeit: Leicht löslich in Methylalkohol, Äthylalkohol, Aceton, Benzol, Chloroform, Eisessig. Schwer löslich in Wasser, Äther, Petroläther, Ligroin, Xylol, Toluol.

Aus der Mutterlauge dieses Körpers wurde das Lösungsmittel am Wasserbad vertrieben, der gelbe, sirupöse Rückstand in Chloroform aufgenommen. Mit Petroläther fiel ein gelber, rotstichiger, krystallisierter Körper aus. Die Reinigung erfolgte durch wiederholtes Lösen in Chloroform und nachheriges Füllen mit Petroläther. Es zersetzt sich zwischen 235—245° (korr.).

0.1522 g Sbst.: 0.2456 g CO₂, 0.0592 g H₂O. — 0.1733 g Sbst.: 0.1783 g Ag Br. — 0.1004 g Sbst.: 0.1039 g Ag Br. — 3.145 mg Sbst.: 0.139 ccm N (17°, 740 mm). — 3.045 mg Sbst.: 0.141 ccm N (17°, 740 mm).

C₂₀H₂₃N₂O Br₃. Ber. C 43.87, H 4.21, Br 43.87, N 5.12.
Gef. » 44.01, » 4.35, » 43.78, 44.04, » 5.07, 5.31.

Optische Aktivität: 0.0041 g Sbst. ergaben, in 2.27 ccm Chloroform gelöst, im 1-dm-Rohr als Mittelwert von 3 Ablesungen (0.22, 0.20, 0.22) eine Drehung von 0.21° bei einer Temperatur von 10° im großen Landolt-Lippich-Apparat.

$$\alpha_D^{10} = +119^\circ.$$

Löslichkeit: Leicht löslich in Äthylalkohol, Methylalkohol, Aceton, Chloroform, Benzol, Amylalkohol, Eisessig. Schwer löslich in Wasser, Äther, Petroläther, Ligroin, Toluol, Xylol.

Der zweite Weg, der, wie oben erwähnt, aus dem Gemisch der beiden Tribromide, zu deren Isolierung geführt hat, ist der folgende: Man löst den Sirup, der nach dem Verdunsten des Benzols übrig geblieben war, in Chloroform und fällt durch Eingießen der Chloroform-Lösung in Petroläther. Der Niederschlag wird abgenutscht, in Aceton aufgenommen, vom unlöslichen Rückstand abfiltriert. Die acetone Lösung wird sodann abgedunstet, der Rückstand neuerlich mit Chloroform aufgenommen und mit Petroläther gefällt. Durch die wiederholte Reinigung durch Lösen in Chloroform und Fällen mit Petroläther wurde der Körper mit dem Zers.-Pkt. 235—245° und dem $\alpha_D^{10} = +119^\circ$ erhalten. Die stark eingeeengte Mutterlauge gibt bei Zusatz von Petroläther einen weißlichen, krystallisierten Niederschlag. Trocknet man diesen, löst ihn dann in Aceton und fällt ihn mit Wasser aus, so ergibt sich nach mehrmaligem Umfällen auf diese Art der Körper vom Schmp. 109° und dem $\alpha_D^{10} = +198^\circ$.

Bromierung der Chininbase mit Phosphorpentabromid (3 Mol. Chinin und 5 Mol. Phosphorpentabromid).

Zu 3 Mol. bei 100° getrockneter Chininbase in Chloroform-Lösung wurden 5 Mol. mit Chloroform übergossenes Phosphorpentabromid zugesetzt. Hierauf läßt man auf dem Wasserbad reagieren, bis keine Bromwasserstoff-Entwicklung nachzuweisen ist, was nach einigen Stunden der Fall ist. Das dunkle harzige Reaktionsprodukt löst man durch Zusetzen von heißem Wasser und trennt die wäßrige Lösung vom Chloroform. Nach dem Erkalten wird aus der wäßrigen Lösung mit überschüssigem konz. Ammoniak das Bromid in Form eines voluminösen, flockigen Niederschlages gefällt, der beim Stehen dichter wird. Hierauf wird abgesaugt, auf einen Tonteller aufgestrichen und im Dunkeln trocknen gelassen. Der Körper löst sich in Benzol, Chloroform, Alkohol und fällt sehr schön rosa mit Petroläther aus Chloroform. Wir kamen so zum Tribromid $C_{20}H_{23}N_2OBr_3$, einem krystallinischen Körper, und erhielten nach häufigem Lösen in Chloroform und Fällen mit Petroläther den analysenreinen Körper mit dem Zers.-Pkt. 217°.

0.1272 g Subst.: 0.2026 g CO_2 , 0.0524 g H_2O . — 0.1011 g Subst.: 4.8 ccm N (14°, 751 mm). — 0.1281 g Subst.: 0.1326 g AgBr.

$C_{20}H_{23}ON_2Br_3$. Ber. C 43.89, H 4.24, N 5.12, Br 43.85.

Gef. » 43.47, » 4.61, » 5.72, » 44.02.

Chinin-dibromid, $C_{20}H_{21}ON_2Br_2$.

Chininbase wird in Chloroform gelöst und die äquimolekulare Menge Phosphorpentabromid, mit Chloroform übergossen, zugesetzt. Es bildet sich ein harziger Niederschlag. Das Reaktionsgemisch wird einige Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt, bis keine deutliche Bromwasserstoff-Entwicklung wahrzunehmen ist. Dann versetzt man mit Wasser und erhitzt so lange, bis der Chloroform-Geruch verschwunden und der Niederschlag gelöst ist. Hierauf läßt man abkühlen und versetzt mit Ammoniak. Man erhält einen krystallinischen Niederschlag von rosa Farbe.

Zur Reinigung löst man in Benzol und fällt mit Äther oder Petroläther. Schmp. 130°. Das Bromid wurde im Thermostaten bei 100° zur Konstanz getrocknet.

0.1251 g Sbst.: 0.2338 g CO_2 , 0.0621 g H_2O . — 0.1056 g Sbst.: 5.6 ccm N (23° , 749 mm).
 — 0.1156 g Sbst.: 6.1 ccm N (21° , 748 mm). — 0.1191 g Sbst.: 0.0961 g Ag Br. — 0.1184 g
 Sbst.: 0.0946 g Ag Br.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OBr}_2$. Ber. C 51.18, H 5.17, N 5.99, Br 34.14.
 Gef. » 50.86, » 5.57, » 6.04, 5.96, » 34.34, 33.98.

Bromierung mit Phosphortribromid.

30 g getrocknete Chininbase, in Chloroform gelöst, wurde mit 25 g Phosphortribromid (im molaren Verhältnis) 6—7 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Es bildete sich ein gelbliches Harz. Es wurde mit Eiswasser zersetzt, sodann warmes Wasser hinzugefügt, worauf alles in Lösung ging. Nach Abscheidung der Chloroform-Schicht wurde die wäßrige Lösung in der Kälte mit Ammoniak versetzt. Es fällt ein hellgelber, harzartiger Niederschlag aus. Löst man diesen Niederschlag in Chloroform, so fällt mit Petroläther ein weißgelber, krystallisierter Körper aus. Es ist nicht gelungen, bei verschiedenster Wahl der Solvenzien, diesen Körper durch Reinigung so weit zu bringen, daß er bei der Analyse ein definiertes einheitliches Bromid ergab. Der Körper enthält nur ca. 13% Brom, während das Monobromid 20.67% verlangt.

Darstellung des Chininchlorids, $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OCl}$.

3 Tle. getrocknetes salzsaures Chinin werden in trockenem Chloroform gelöst und die Lösung zu fein gepulvertem Phosphorpentachlorid (4 Tle.), welches sich in einem mit Rückflußkühler verbundenen Kolben befindet und ebenfalls mit Chloroform übergossen ist, hinzugegeben. Man setzt die Chloroform-Lösung in Intervallen zu und läßt die Reaktion inzwischen laufen. Sobald die Umsetzung der Hauptsache nach beendet ist, erwärmt man noch im Wasserbade, bis die Salzsäure-Entwicklung kaum merklich geworden ist. Man setzt nun Eiswasser hinzu, hebt die wäßrigen Schichten immer ab und löst mit neuen Portionen Eiswasser, bis sämtliches Harz in Lösung gegangen ist. Dann trennt man vom Chloroform und fällt die wäßrige Lösung mit konz. Ammoniak, nachdem man sie zuvor mit Benzol überschichtet hat, und holt die Base mit dem Lösungsmittel heraus. Die benzolische Lösung wird nun unter fortwährendem Zusatz von trockenem Benzol abdestilliert, bis das Destillat klar läuft und somit das anhaftende Wasser entfernt ist. Dann kocht man die Benzollösung mit wenig Tierkohle, filtriert und konzentriert sie. Beim Abkühlen scheidet sich jetzt schon eine große Menge von Krystallen ab. Die Mutterlauge wird eingengt und liefert nach einigen Stdn. in der Kälte eine weitere beträchtliche Krystallisation. Die Krystalle werden scharf abgesaugt, mit trockenem Benzol und trockenem Äther gewaschen, im Exsiccator über Paraffin und schließlich im Thermostaten getrocknet. Diese so getrocknete Substanz zeigte zwei Schmelzpunkte, bei 104° und 151° . Daraus wurde auf Krystall-Benzol geschlossen und eine entsprechende Bestimmung gemacht, indem die Substanz bei 110° zur Konstanz getrocknet wurde.

0.2745 g Sbst.: 0.0235 g Verlust.

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OCl} + \frac{1}{2}\text{C}_6\text{H}_6$. Ber. 10.22. Gef. 8.58.

Der aus der Mutterlauge mit Äther gefällte Anteil zeigte den richtigen Schmp. des Chininchlorids 151° , war also ohne Krystall-Benzol krystallisiert.