

Tabelle 9.

2,000 g Glycin, 9,0 cm³ 1,706-n. NaOH, entsprechend 0,532 Mol Glycin, 0,307 Äq. Lauge im Liter. Verglichen mit Wasser.

log ϵ . . .	-0,726	-0,425	-0,349	-0,136	-0,048	0,006
λ in m μ .	246,0	242,8	241,2	238,6	238,1	237,8
log ϵ . . .	0,164	0,252	0,307	0,464	0,606	0,995
λ in m μ .	236,5	235,7	235,0	233,4	232,0	228,3

Tabelle 10.

Dieselbe Lösung wie Tabelle 9. Enthält noch 3,337 Mol MgCl₂/Liter. Verglichen mit einer Lösung vom selben Salzgehalt.

log ϵ . . .	-0,746	-0,480	-0,446	-0,212	-0,179	-0,048
λ in m μ .	237,0	233,0	232,8	229,5	229,5	227,6
log ϵ . . .	0,089	0,122	0,254	0,390	0,555	
λ in m μ .	226,0	226,0	225,6	222,2	220,3	

Basel, Physiologisch-chemische Anstalt.

Über Diastereomerie VII¹⁾. Zur Stereochemie der China-Alkaloide²⁾

von Hermann Emde.

(8. III. 32.)

Die zwölf Alkaloide der Chinarinde, deren Konstitution (I) von *Koenigs*, *Skraup*, *v. Miller*, *Rhode* u. a. und abschliessend von *P. Rabe* ermittelt ist, lassen sich wie folgt paarweise in zwei Gruppen und zwei Reihen ordnen:

¹⁾ Vorhergehende Mitteilung: Helv. 13, 1035 (1930).

²⁾ Vgl. Helv. 13, 1049 Anm. (1930) und Ber. mathem. physik. Kl. Sächs. Akad. Wiss. Leipzig 83, 219 (1931).

Mit *Rabe*¹⁾ mögen in der Strukturformel I die Kohlenstoffatome (1), (2), (3) und (4) als Asymmetriezentren gelten, doch muss der Vorbehalt gemacht werden, dass es fraglich ist, ob bei (2) die Asymmetrie²⁾ genügt, um einen merkbaren Betrag zur optischen Drehung beizusteuern³⁾. Im Hinblick auf *Meisenheimer* und *Mahler*⁴⁾ betrachte ich das Stickstoffatom des Chinuclidinringes in den China-Alkaloiden nicht als Asymmetriezentrum, es sei denn bei gewissen quartären Ammoniumverbindungen, die aber für die vorliegende Abhandlung keine Rolle spielen.

A. Abhängigkeit des Drehvermögens vom Säuregrad.

Von den beiden Stickstoffatomen der China-Alkaloide ist das des Chinolinrestes aromatisch, das des Chinuclidinringes alicyclisch gebunden; ersteres ist also schwächer basisch als letzteres. Daher müssen die Monosalze der China-Alkaloide mit Mineralsäuren, also die mit nur einem Äquivalent Säure, die Säure am Stickstoff des Chinuclidinringes tragen. Sie reagieren wegen des Stickstoffatoms des Chinolinringes in wässriger Lösung deutlich alkalisch gegen Lackmus; die Disalze, also die mit zwei Äquivalenten Säure, reagieren in wässriger Lösung stark sauer gegen Lackmus, aber noch neutral gegen Kongo.

Schon früh ist aufgefallen, dass jeweils die Monosalze ein erheblich geringeres optisches Drehvermögen haben als die zugehörigen Disalze. Für Cinchonidin—Cinchonin, Chinin—Chinidin und Hydrochinin—Hydrochinidin hat das *Oudemans*⁵⁾ durch exakte Messungen schon vor etwa 60 Jahren festgestellt; das Drehvermögen jener drei Paare ist etwas von der Konzentration und Temperatur, stärker von der Art des Lösungsmittels, und für wässrige Lösungen besonders stark von der Säurestufe abhängig. Dabei liegt das Maximum des Drehvermögens für Salze starker Säuren, wie Salzsäure, bei etwas mehr Säure, als zwei Äquivalenten je Mol Base entspricht, aber für Salze schwacher Säuren, wie Essigsäure, bei einem grossen Überschuss an Säure. In beiden Fällen nimmt das Drehvermögen von einem gewissen Punkte an bei wachsenden Säurekonzentration wieder ab.

Als Beispiel diene die folgende Doppelkurve für Hydrocinchonidin, das bis jetzt noch nicht auf die Abhängigkeit des

¹⁾ A. 373, 85 (1910); B. 55, 222 (1922); A. 492, 242 (1932).

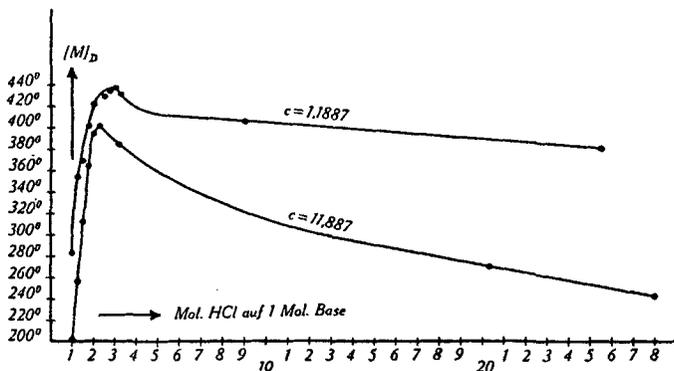
²⁾ Sie ist zweiten Grades, dagegen bei (1), (3) und (4) ersten Grades.

³⁾ Im Zusammenhange mit anderen ähnlichen Fällen soll diese Frage auf experimenteller Grundlage in einer folgenden Mitteilung erörtert werden; die bisherigen Ergebnisse sprechen höchstens für schwache optische Aktivität des Kohlenstoffatoms (2) in den China-Alkaloiden.

⁴⁾ A. 462, 301 (1931); Zusatz bei der Korrektur: bestätigt durch *K. Hess* und *O. Littmann*, A. 494, 7 (1932).

⁵⁾ A. 182, 33 (1876) und spätere Arbeiten.

Drehvermögens vom Säuregrad untersucht worden ist. Die Kurven, deren Unterlagen im experimentellen Teile¹⁾ zusammengestellt sind, beziehen sich auf zwei um eine Zehnerpotenz verschiedene Hydrocinchonidin-Konzentrationen in wässriger Salzsäure. Auf der Abszisse sind Mol Chlorwasserstoff je Mol Hydrocinchonidin, auf der Ordinate die Molarrotationen bei Natriumlicht eingetragen. Die Streuung der Werte für die schwächere Konzentration (obere Kurve) beruht darauf, dass die Fehler zehnmal stärker zu Buche schlagen als bei der stärkeren Konzentration (untere Kurve).



Molarrotation des Hydrocinchonidins in Salzsäure.

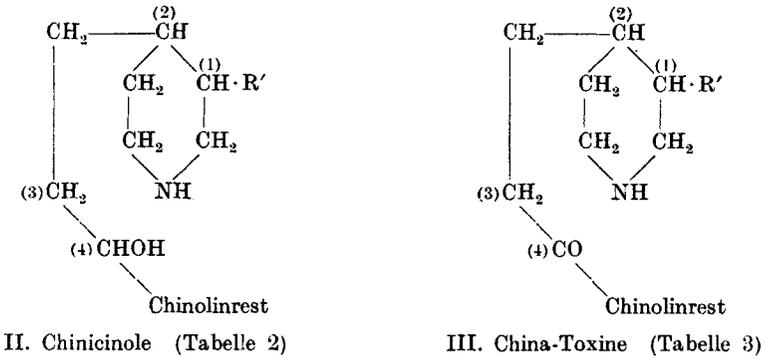
Auch beim Hydrocinchonidin liegt also das Maximum des Drehvermögens bei wenig mehr als zwei Äquivalenten Chlorwasserstoff je Mol. Base; bei weiter anwachsender Säure-Konzentration fällt das Drehvermögen wieder, und zwar steiler bei der grösseren Konzentration der Base.

Diese eigentümliche Abhängigkeit des Drehvermögens von der Säurestufe, die ähnlich bei allen daraufhin untersuchten China-Alkaloiden (Tabelle 1) besteht, lässt sich nun auf ein ganz bestimmtes Asymmetriezentrum lokalisieren.

Nur diejenigen Derivate der China-Alkaloide nämlich, die das Asymmetriezentrum (4) mit der Carbinolfunktion enthalten, zeigen die analoge Abhängigkeit des Drehvermögens von der Säurestufe wie die biogenen China-Alkaloide selbst.

Als Beispiel seien die den China-Toxinen (Strukturformel III) entsprechenden Alkohole (Strukturformel II, Tabelle 2) angeführt, die Chinicinole:

¹⁾ S. 570.



2. Molarrotation der Chinicinole¹⁾.

Tabelle 2.

Chinicinol	Base in abs. Alkohol [M] _D	Monosalz in Wasser [M] _D	Disalz in Wasser [M] _D
(+)-Dihydro-cinchonicinol	?	+ 212°	?
(-)-Dihydro-cinchonicinol	?	- 191°	?
(+)-O-Äthyl-dihydro-cupreicinol . . .	+ 343°	+ 307°	+ 620°
(+)-N-Methyl-O-äthyl-dihydro-cupreicinol	+ 314°	?	?
(+)-N, O-Diäthyl-dihydro-cupreicinol.	+ 323°	?	?
(+)-Dihydro-chinicinol	+ 286°	+ 394°	+ 609°
(-)-Dihydro-chinicinol	?	?	- 472°
(+)-N-Methyl-dihydrochinicinol . . .	+ 321°	+ 347°	+ 605°
(+)-N-Äthyl-dihydro-chinicinol . . .	+ 327°	+ 335°	+ 617°

Dagegen zeigen die Chinatoxine (Strukturformel III, Tabelle 3) jene Disproportionierungsprodukte der China-Alkaloide, in denen gleichzeitig C-Atom (3) und (4) symmetrisch geworden sind, die analoge Abhängigkeit des Drehvermögens von der Säurestufe nicht mehr. Z. B. dreht Hydrocinchonicin (aus Hydrocinchonin oder Hydrocinchonidin) als Di-Salz in wässriger Lösung nicht stärker wie als Mono-Salz²⁾, und das gleiche gilt nach *Hesse*³⁾ für Cinchonicin-oxalat in 2 Mol Schwefelsäure enthaltender wässriger Lösung.

¹⁾ Berechnet nach *Heidelberger* und *Jacobs*, Am. Soc. **44**, 1104 (1922); die optische Reinheit ist nicht für alle Fälle sicher gestellt.

²⁾ Experimenteller Teil S. 572.

³⁾ A. **178**, 263 (1875).

3. Sechs China-Toxine.

(Strukturformel III)

Tabelle 3.

A. Aus den Vinylbasen (Tabelle 1, Gruppe A)		
1. Cinchonicin, $C_{19}H_{22}ON_2$ (aus Cinchonidin und Cinchonin)	$[\alpha]_D + 15^{\circ 1)}$	$[M]_D + 50^{\circ}$
2. Cupreicin $C_{19}H_{22}O_2N_2$ (aus Cuprein und Cupreidin)	$[\alpha]_D ?$	$[M]_D ?$
3. Chinicin, $C_{20}H_{24}O_2N_2$ (aus Chinin und Chinidin)	$[\alpha]_D + 47^{\circ 2)}$	$[M]_D + 149^{\circ}$
B. Aus den Hydrobasen (Tabelle 1, Gruppe B)		
4. Hydrocinchonicin, $C_{19}H_{24}ON_2$ (aus Hydrocinchonidin und Hydrocinchonin)	$[\alpha]_D + 43^{\circ 3)}$	$[M]_D + 127^{\circ}$
5. Hydrocupreicin, $C_{19}H_{24}O_2N_2$ (aus Hydrocuprein und Hydrocupreidin)	$[\alpha]_D - 5^{\circ 4)}$	$[M]_D - 20^{\circ}$
6. Hydrochinicin, $C_{20}H_{26}O_2N_2$ (aus Hydrochinin und Hydrochinidin)	$[\alpha]_D - 8^{\circ 5)}$	$[M]_D - 30^{\circ}$

Das Drehvermögen ist bei den Toxinen gegenüber den Ausgangsalkaloiden in jedem Falle stark vermindert und enthüllt den geringen Anteil, den die Asymmetriezentren (1) und (2) zusammen⁶⁾ an der Gesamtdrehung der China-Alkaloide haben.

Also ist das Asymmetriezentrum (4), mit der Carbinolfunktion, dasjenige, das in den zwölf China-Alkaloiden der Tabelle 1 so charakteristisch anspricht auf Anstieg der Säurestufe vom Mono- zum Di-salz, wie es die Doppelkurve S. 560 veranschaulicht.

Das Maximum des Drehvermögens scheint bei grösstmöglicher Ionisation der beiden basischen Gruppen der China-Alkaloide erreicht zu werden.

Ferner erweist sich das Asymmetriezentrum (4) mit der Carbinolfunktion als ausschlaggebend für das Drehvermögen der China-Alkaloide, und die China-Alkaloide haben demnach in der Hauptsache den stereochemischen Charakter sekundärer Carbinole, wie ihn *W. Kuhn*⁷⁾ gezeichnet hat.

¹⁾ *Heidelberger, Jacobs*, Am. Soc. **41**, 830 (1919), für das Monohydrochlorid in Wasser, $c = 0,80$ bis $1,861$.

²⁾ *Heidelberger, Jacobs*, Am. Soc. **41**, 817 (1919), für die ölige Base in Chloroform, $c = 2$.

³⁾ Experimenteller Teil, S. 572, für die kristallisierte Base in absolutem Alkohol, $c = 2,2839$.

⁴⁾ *Heidelberger, Jacobs*, Am. Soc. **44**, 1095 (1922), für das Monohydrobromid in Wasser, $c = 0,827$.

⁵⁾ *Heidelberger, Jacobs*, Am. Soc. **44**, 1093 (1922), für das Monosulfat (wasserfrei) in Wasser, $c = 0,968$.

⁶⁾ Für (1) und (2) sind bis jetzt die Einzelbeträge der Drehung weder dem Werte noch dem Sinne nach bekannt. ⁷⁾ B. **63**, 191 (1930).

B. *Optische Superposition.*

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangt man, wenn man das Prinzip der optischen Superposition in derselben Weise für die China-Alkaloide auswertet, wie früher für die Ephedra-¹⁾ und für die Morphin²⁾-Alkaloide³⁾.

Die im vorangehenden Abschnitte A erörterte Abhängigkeit des Drehvermögens der China-Alkaloide von den Bedingungen, besonders von der Säurestufe, zwingt allerdings dabei zu besonderer Vorsicht.

Ich fand, dass die wenig bekannten Dihydrobromide der China-Alkaloide hervorragend gut krystallisieren und geeignete Löslichkeitsverhältnisse in Wasser haben; ihr Drehvermögen liegt gemäss Abschnitt A dicht beim Maximum, und für ihre äquimolekularen Lösungen in Wasser darf man übereinstimmende Zustände im höchsten zurzeit erreichbaren Grade voraussetzen.

Gemeinsam mit *N. Fiedelman*⁴⁾ habe ich daher von acht China-Alkaloiden der Tabelle 1 die Dihydrobromide in optischer Reinheit hergestellt und erhielt für die Molarrotation in wässriger Lösung folgende Werte mit einer Genauigkeit von etwa $\pm 1\%$, wobei die Grenze sowohl die Fehler der präparativen Reindarstellung als auch die der optischen Messung einbezieht:

4. Dihydrobromide.

Tabelle 4.

Laevogyre Reihe

Dextrogyre Reihe

	[M] _D		[M] _D	Differenz
1. Paar:				
Cinchonidin	- 513°	Cinchonin	+ 744°	231°
3. Paar:				
Chinin	- 888°	Chinidin	+ 1021°	133°
4. Paar:				
Hydro-Cinchonidin .	- 421°	Hydro-Cinchonin	+ 650°	229°
6. Paar:				
Hydro-Chinin	- 745°	Hydro-Chinidin	+ 953°	208°

¹⁾ Helv. 12, 365, 377, 384, 399 (1929).

²⁾ Helv. 13, 1035 (1930).

³⁾ Herr *K. Freudenberg* (B. 64, 703 (1931)) hat das beanstandet; er scheint das Prinzip der optischen Superposition nur für besondere Fälle gelten lassen zu wollen. Die Bedenken gegen das Prinzip der optischen Superposition scheinen mir aber hauptsächlich daraus zu entspringen, dass es auf nicht übereinstimmende Zustände angewandt wird; die Entwicklung wird zeigen, dass es allgemeiner gültig und auch fruchtbringender ist, als jetzt gewöhnlich angenommen wird; vgl. Helv. 13, 1049 (1930). Allerdings steht eine exakte allgemein gültige Formulierung des Prinzips der optischen Superposition noch aus; die ursprüngliche Fassung ist unzureichend. Zusatz bei der Korrektur: Inzwischen gelangten sowohl *Freudenberg* (mit *Schöffel* und *Braun*, Am. Soc. 54, 234 (1932)) wie *Leithe* (B. 65, 660 (1932)) für die Ephedra-Alkaloide auf anderem Wege zu derselben Ansicht über die Konfiguration wie ich (Helv. 12, 365 (1929)) durch Auswertung des Prinzips der optischen Superposition.

⁴⁾ Diss. Basel 1932, gedruckt in Colmar, Les dernières nouvelles.

Wie in Tabelle 1 ist auch in Tabelle 4 der absolute Betrag der Drehung des laevogyren Gliedes eines Paares stets geringer als die des zugehörigen dextrogyren.

Deutet man die Differenzwerte jeden Paares (dritte Spalte der Tabelle 4¹⁾ nach zahlreichen Beispielen von *C. S. Hudson* in der Zuckergruppe so, dass man für jedes Alkaloid den Zahlenwert der Molarrotation in zwei Teilbeträge zerlegt denkt, nämlich in a , den Zahlenwert des Teilbetrages für das Asymmetriezentrum (4), mit der Carbinolfunktion, und in $(b + c + d)$, die Teilbeträge für die übrigen Asymmetriezentren (3), (2) und (1), so ergibt sich für $(b + c + d)$ stets ein niedrigerer Betrag als für a , gemäss der Tabelle 5:

5. *Hudson*-Rechnung.

Tabelle 5.
(zu Tabelle 3)

	a	$(b + c + d)$
1. Paar	629°	116°
3. Paar	955°	67°
4. Paar	536°	115°
6. Paar	849°	104°

Also gilt die Ungleichung

$$a > (b + c + d)$$

Ferner sind die Teilbeträge für $(b + c + d)$ für die vier Paare der Tabellen 3 und 4 annähernd gleich; nur der für das 3. Paar fällt etwas heraus²⁾.

Daraus kann man folgern:

Die 12 China-Alkaloide der Tabelle 1 sind paarweise epimer in bezug auf das Asymmetriezentrum (4) mit der Carbinolfunktion.

Man kann dagegen einwenden, es sei willkürlich, ob man $(a + b + c + d)$, wie geschehen, in zwei Teilbeträge a und $(b + c + d)$ zerlegt, oder anders, z. B.: $(a + b)$ und $(c + d)$.

Aber die Tatsache, dass alle natürlichen China-Alkaloide bekannter Konstitution (Tabelle 1) in der Pflanze nur in zwei optisch aktiven Formen vorkommen und nicht in mehr, trotz der theoretischen und mindestens zum Teil realisierbaren³⁾ Möglichkeit von

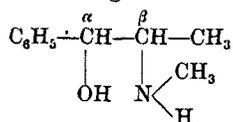
¹⁾ Der Differenzwert für das Paar Chinin-Chinidin fällt aus denen der übrigen stärker heraus, als Fehlern der Reindarstellung und der optischen Messung entspricht; ich lasse noch offen, ob sich daraus ein Argument gegen das Prinzip der optischen Superposition oder gegen unsere experimentellen Unterlagen ableiten lässt. Weitere Arbeiten sind im Gange.

²⁾ Eine Nachprüfung ist auf anderem Wege in Angriff genommen, wobei die optische Drehung bei verschiedenen Wellenlängen zugrunde gelegt wird; für die vorliegende Arbeit konnten nur Drehungsbestimmungen bei Natriumlicht benutzt werden.

³⁾ Vgl. *P. Rabe*, A. 492, 242 (1932).

16 optisch aktiven Formen, spricht an und für sich schon nach zahlreichen Analogien bei Naturstoffen für Epimerie. Meines Wissens ist ferner bis jetzt bei Naturstoffen noch nie eine andere Art von Epimerie festgestellt worden wie die in bezug auf eine sekundäre Carbinolgruppe¹⁾.

Eine besonders enge Analogie ist die der Ephedrine²⁾, deren



beide Asymmetriezentren wegen der sekundären Carbinolfunktion (α) und der Aminofunktion (β) strukturchemisch weitgehend den Asymmetriezentren (4), mit sekundärer Carbinolfunktion, und (3), mit Aminofunktion, in den Chinaalkaloiden (I) entsprechen. Die natürlich vorkommenden diastereomeren Ephedrine sind stets in bezug auf die Carbinolgruppe epimer, aber in bezug auf das Asymmetriezentrum mit der Aminofunktion konfiguratив identisch; auch die natürlich vorkommenden Aminosäuren sind, soweit bekannt, stets in bezug auf das Asymmetriezentrum mit der Aminofunktion konfiguratив identisch³⁾. Also liegt der Analogieschluss nahe, dass auch die biogenen China-Alkaloide in bezug auf das Asymmetriezentrum (3) mit der Aminofunktion konfiguratив identisch sind.

Weiter ergibt der Vergleich der Vinyl- und der Hydrobasen, sowie der Vergleich der methoxyhaltigen mit den methoxyfreien China-Alkaloiden übereinstimmend, dass die Carbinolgruppe und kein anderes Asymmetriezentrum ausschlaggebend ist für das Drehvermögen der China-Alkaloide, also die obige Ungleichung $a > (b + c + d)$ gilt.

C. Einfluss der Vinylgruppe.

6. Vinyl- und Hydro-China-Alkaloide.

Tabelle 6.

($[M]_D$) für die Dihydrobromide in Wasser gemäss Tabelle 4).

Laevogyre Reihe

Dextrogyre Reihe

Cinchonidin	- 513°	Cinchonin	+ 744°
Hydro-cinchonidin	- 421°	Hydro-cinchonin	+ 650°
Differenz	92°	Differenz	96°
Chinin	- 888°	Chinidin	+ 1021°
Hydro-chinin	- 745°	Hydro-chinidin	+ 953°
Differenz	143°	Differenz	68°

¹⁾ Den Grund dafür suche ich in der Abstammung aller Naturstoffe der Pflanzen und Tiere von biogenen Hexosen, vgl. Ber. sächs. Akad. Wiss. Leipzig, math. physikal. Kl., **83**, 219 (1931). Infolgedessen ist, soweit beobachtet, jede Epimerie bei Naturstoffen derselben Art wie die der α - und β -Glucose.

²⁾ Helv. **12**, 365 (1929).

³⁾ Vgl. auch *Leithe*, B. **64**, 2827 (1931), und zwar 2829.

Bei den China-Alkaloiden sinkt nämlich das optische Drehvermögen in jedem Falle, wenn die Vinyl- zur Äthylgruppe hydriert wird, was sowohl in der Pflanze wie im Laboratorium realisierbar ist. Dabei fällt die Exaltation weg, welche die Doppelbindung der Vinylgruppe verursacht. Beträfe diese Exaltation ausschliesslich oder hauptsächlich das Asymmetriezentrum (1)¹⁾, an dem die Vinylgruppe sitzt, so sollte man für die laevogyre und die dextrogyre Reihe wegen der für alle zwölf biogenen China-Alkaloide nachgewiesenen konfigurativen Identität des Asymmetriezentrums (1) keine gleichsinnige, sondern entgegengesetzte Wirkung der Exaltation erwarten; z. B. für den Fall, dass das Asymmetriezentrum (1) nach rechts dreht, eine Erhöhung gegenüber den Hydrobasen in der dextrogyren Reihe, dann aber eine Verminderung gegenüber den Hydrobasen in der laevogyren Reihe.

Der tatsächliche Befund einer Verminderung des Drehvermögens in jedem Falle beim Übergang von den Vinylbasen zu den entsprechenden Hydrobasen sowohl in der laevogyren Reihe wie in der dextrogyren Reihe lässt sich nun so deuten:

Nach Analogien in der organischen Chemie beeinflussen sich bei Ringsystemen Substituenten gegenseitig häufig so, als ob der Ring nicht existierte, sondern die Substituenten unter Ausschaltung des Ringes miteinander unmittelbar verknüpft wären²⁾.

Da nun in den China-Alkaloiden (Strukturformel I) die Asymmetriezentren (1), (2) und (3) Glieder des Chinuclidinringes sind, aber sowohl die Vinylgruppe (*R'*) wie die Carbinolgruppe (4) Substituenten desselben Chinuclidinringes, wirkt die Exaltation, welche die Vinylgruppe verursacht, im wesentlichen nicht auf die Asymmetriezentren (1), (2) oder (3), sondern auf (4), als ob der Chinuclidinring zwischen Vinyl- und Carbinolgruppe nicht vorhanden wäre. Wenn, wie vorher erörtert, die Carbinolgruppe (4) ausschlaggebend ist für Sinn und Betrag der Drehung, so muss dann in jedem Falle Aufhebung der Doppelbindung durch Hydrierung der Vinyl- zur Äthylgruppe die Gesamtdrehung der Molekel verringern, gleichgültig, ob es sich um ein links- oder rechtsdrehendes China-Alkaloid handelt; die Carbinolgruppe (4) ist in den laevogyren China-Alkaloiden linksdrehend, in den dextrogyren rechtsdrehend, und das gibt den Ausschlag.

¹⁾ *P. Rabe* hat die konfigurative Identität der Asymmetriezentren (1) und (2) zusammen für die 12 China-Alkaloide der Tabelle 1 bewiesen, vgl. A. 373, 85 (1910). Über ihre stereochemische Funktion im einzelnen ist noch nichts bekannt; vgl. auch Anm. 6, S. 562.

²⁾ Ich habe vergebens in der Literatur nach dieser empirischen Regel gesucht. *Johannes Thiele* hat sie gelegentlich in Gesprächen und in Vorlesungen erwähnt, aber ich bin nicht sicher, ob sie von ihm stammt.

funktion; alle zwölf China-Alkaloide der Tabelle 1 sind konfiguratив identisch in bezug auf die drei übrigen Asymmetriezentren (1), (2) und (3), und die zwei vertikalen Sechserreihen der Tabelle 1 jeweils auch in bezug auf das Asymmetriezentrum (4).

3) In bezug auf das Asymmetriezentrum (3) mit der Aminofunktion widerspricht das den bisherigen Ergebnissen von *P. Rabe*¹⁾.

Den Firmen *C. F. Boehringer und Söhne G. m. b. H.*, Mannheim-Waldhof, und besonders *F. Hoffmann-La Roche & Co.*, Basel, bin ich für Überlassung von China-Alkaloiden zu bestem Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil.

(Mitarbeitet von *N. Fidelman*.)

A. *Cinchonidin und Hydrocinchonidin*.

Cinchonidin ist dasjenige Nebenalkaloid des Chinins, das es am hartnäckigsten begleitet. Im Fabrikbetriebe und erst recht im Laboratorium ist es schwerer, Cinchonidin chininfrei, als Chinin cinchonidinfrei zu machen. Nach *Hesse*²⁾ enthielt vor 50 Jahren käufliches Cinchonidinsulfat bis zu 20% Chininsulfat, und auch heute noch gibt es praktisch kein Cinchonidin im Handel, das frei von Chinin wäre.

Das lässt sich durch die Fluoreszenzprobe nachweisen. Chinin, als methoxylhaltiges China-Alkaloid, fluoresziert in verdünnter schwefelsaurer oder salpetersaurer Lösung, Cinchonidin, als methoxylfreies China-Alkaloid, dagegen nicht. Löst man Handels-Cinchonidinsulfat unter Zusatz von etwas Salpetersäure in Wasser, so kann man regelmässig Fluoreszenz feststellen. Diese Probe ist so empfindlich, dass man mit ihr die methoxylhaltigen China-Alkaloide noch in einer Verdünnung bis zu 1:100000 nachweisen kann³⁾. Methoden, Cinchonidin chininfrei zu machen, sind die Krystallisation als Tetrasulfat aus Wasser oder als Base aus 97-proz. Alkohol; in beiden Fällen reichert sich Chinin in der Mutterlauge an.

¹⁾ *P. Rabe* hat abgeleitet, das Asymmetriezentrum (3) in den natürlichen China-Alkaloiden habe das Übergewicht und drehe bei den laevogyren nach links, bei den dextrogyren nach rechts, und zwar jeweils gleichsinnig mit Asymmetriezentrum (4). Seine Gründe sind m. E. nicht zwingend. Andererseits sind auch die oben dargelegten Gründe für die konfigurative Identität des Asymmetriezentrums (3) in allen biogenen China-Alkaloiden noch nicht unanfechtbar. Wie sich auch der Widerspruch lösen wird, jedenfalls wird sich dabei die Tragfähigkeit des Prinzips der optischen Superposition unter Beweis stellen; über den jetzigen Stand neuerer Forschungen betr. optische Superposition vgl. *G. Kortüm*, Stuttgart 1932, S. 38. Die oben angeführten Gründe für das Übergewicht des Asymmetriezentrums 4 (mit der Carbinolfunktion) halte ich allerdings für zwingend.

²⁾ *A. 205*, 196 (1880).

³⁾ *Johannessohn*, Chinin in der Allgemeinpraxis, Amsterdam 1930, S. 31.

Cinchonidin - dihydrobromid, $C_{19}H_{22}ON_2$, 2 HBr, H_2O , wurde aus optisch reiner Cinchonidinbase¹⁾ dargestellt, indem man sie in der zehnfachen Gewichtsmenge 10- oder 25-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure bei höchstens 60° löste. Das Krystallisationsvermögen ist ausgezeichnet. Bei 15° löst es sich in reinem Wasser etwa 1:10; es wurde daraus bei höchstens 60° bis zur Konstanz der optischen Drehung umkrystallisiert; für $c = 4,2575$ (wasserfrei) war dann in wässriger Lösung:

$$[\alpha]_D^{20} - 112,5^\circ; [M]_D^{20} - 513^\circ$$

0,4122 g Subst. verloren bei 110° in 2 Stunden 0,0170 g
 $C_{19}H_{22}ON_2$, 2 HBr, 2 H_2O Ber. H_2O 3,80; Gef. H_2O 4,12%.

Hydrocinchonidin wurde aus schwach chininhaltigem Handels-Cinchonidin durch Hydrierung mit Hilfe des Nickelkatalysators von Rupe²⁾ hergestellt. 100 g Cinchonidinbase wurden in 1 L 80-proz. Alkohol unter Zusatz von soviel Salzsäure (1,19) gelöst, dass die Reaktion sehr schwach sauer gegen Lackmus war. Bei Zimmertemperatur wurden in einer halben Stunde 7 L, in zwei weiteren Stunden 0,5 L Wasserstoff aufgenommen. Die dickliche, tiefgrüne Flüssigkeit wurde mit verdünnter Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion gegen Kongo versetzt, vom Alkohol durch Destillation an der Kapillare befreit, auf 4 L mit Wasser verdünnt, filtriert und bei Siedehitze mit überschüssigem Ammoniak gefällt. Die Base wurde bis zur Chlorfreiheit mit Wasser gewaschen und in Monosulfat verwandelt. Dieses wurde unter Benutzung von aktiver Kohle bis zur völligen Weisse und zur Beständigkeit gegen Permanganat aus Wasser umkrystallisiert, was für die Hauptmenge in einer einzigen Krystallisation erreicht wurde.

Wie die Fluoreszenzprobe bewies, enthielt das Hydrocinchonidin dann noch Hydrochinin. Die Fluoreszenzfarbe von Hydrochinin ist mehr blau als die grünlichblaue des Chinins, also nach dem kurzwelligen Ende des Spektrums verschoben.

Zur Trennung wurden versucht: Umkrystallisieren der Base aus Alkohol und als Tetrasulfat, Monotartrat, Monohydrochlorid, Dihydrochlorid, Monohydrobromid und Dihydrobromid aus Wasser. Das Dihydrobromid eignet sich gut zur Reinigung.

Für Laboratoriumszwecke krystallisiert man am besten zuerst die freie Base aus siedendem 97-proz. Alkohol 1:20 um, bis die

¹⁾ $[\alpha]_D^{17} - 110^\circ$ für $c = 1$; bezogen auf wasserfreie Base, in 97 Vol.-proz. Alkohol; $[\alpha]_D^{18} - 172^\circ$ für $c = 4,9862$, bezogen auf wasserfreie Base, in Wasser + 3 Mol HCl. Hesse, A. **205**, 199 (1880), fand für $p = 4$ in Chloroform $[\alpha]_D^{15} - 70^\circ$, in Wasser + 3 Mol HCl - 175°.

²⁾ Helv. **1**, 453 (1918). Herrn Prof. Rupe danken wir für die Erlaubnis, seine Apparatur zu benutzen, Herrn Engel für die Ausführung der Hydrierungen im grösseren Maßstabe.

Fluoreszenzprobe in verdünnter Salpetersäure völlige Freiheit von Hydrochinin beweist. Die Basen aus den alkoholischen Mutterlaugen krystallisiert man als Dihydrobromide etwa 1:5 aus höchstens 60° warmem Wasser um, wobei sich Hydrochinin in den Mutterlaugen anreichert; man lässt den Krystallisationen jeweils zwei Tage Zeit und benutzt den Eisschrank.

Diese Reinigung über die Dihydrobromide haben wir dann auch für Hydrocinchonin, Hydrochinin und Hydrochinidin sowie die entsprechenden Vinylbasen als brauchbar befunden; sie war bis jetzt unbekannt.

Optisch reine Hydrocinchonidinbase, $C_{19}H_{24}ON_2$, Smp. 237⁰¹⁾ ist in Wasser fast unlöslich, in absolutem Alkohol bei 20° etwa 1:200 löslich. Für $c = 0,3770$ in 99-proz. Alkohol ist

$$[\alpha]_D^{20} - 95,8^{\circ}; [M]_D^{20} - 284^{\circ};$$

für $c = 4,9836$ in Wasser + 3 Mol HCl ist

$$[\alpha]_D^{18^{\circ}} - 136,6^{\circ}; [M]_D^{18^{\circ}} - 405^{\circ}.$$

Die folgende Tabelle 8 entspricht der Doppelkurve S. 560 und gibt die Molarrotationen für $c = 1,1887$ (Spalte II) und 11,887 (Spalte III), bezogen auf wasserfreie Base, in wässriger Salzsäure steigender Konzentration:

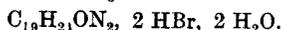
8. Hydrocinchonidin in wässriger Salzsäure.

Tabelle 8.

I. Mol HCl auf 1 Mol Base	II. C = 1,1887 $[M]_D^{20}$	III. C = 11,887 $[M]_D^{20}$
1,000	- 283°	- 202°
1,250	- 354°	- 256°
1,500	- 369°	- 312°
1,750	- 401°	- 364°
2,000	- 422°	- 394°
2,250	- 430°	- 401°
2,500	- 429°	—
2,750	- 434°	—
3,000	- 437°	—
3,175	—	- 384°
3,250	- 431°	—
9,000	- 405°	—
20,300	—	- 270°
25,500	- 379°	—
28,000	—	- 242°

¹⁾ Hesse, A. 214, 1 (1882) und zwar 4, fand für Hydrocinchoninbase aus Chinarinde Smp. 229—230° und ferner $[\alpha]_D^{15} - 98,4^{\circ}$ bei $c = 2$ in 97-proz. Alkohol.

Hydrocinchonidin-dihydrobromid,



Das Salz wird analog hergestellt und gereinigt wie das des Cinchonidins. Es ist etwas leichter in Wasser löslich als dieses. *F. Spaenhauer*¹⁾ hat von uns gezüchtete Krystalle gemessen; sie sind monoklin hemiëdrisch.

Für $c = 2,0828$, bezogen auf wasserfreies Dihydrobromid, in Wasser ist

$$[\alpha]_D^{21} - 91,9^\circ; [M]_D^{21} - 421^\circ$$

0,5615 g lufttrockene Subst. verloren bei 100° 0,0425 g.

$C_{19}H_{26}ON_2Br_2, 2 H_2O$ Ber. H_2O 7,29; Gef. H_2O 7,57%

0,4989 g (wasserfrei) lieferten 0,4122 g AgBr

$C_{19}H_{26}ON_2Br_2$ Ber. Br 35,16; Gef. Br 35,34%

Hydrocinchoncin aus Hydrocinchonidin mit Salzsäure.

Nach *Hesse*²⁾ soll Hydrocinchonidin im Gegensatze zum Cinchonidin³⁾ unverändert bleiben, wenn man es mit der 8- bis 10-fachen Menge Salzsäure (1,125) im Rohr 10 Stunden lang auf 160° erhitzt. Diese Angabe ist unrichtig.

Eine Lösung von Hydrocinchonidinbase in der zehnfachen Menge Salzsäure, die im 200 mm-Rohr —18,27° zeigt, ändert vielmehr beim Erhitzen im Einschmelzrohr ihr Drehvermögen und ihre Farbe wie folgt:

Tabelle 9.

Erhitzungs- temperatur	Erhitzungsdauer		Farbe der Lösung
	24 Stunden (α) _D	48 Stunden (α) _D	
100°	- 18,1°	—	ungefärbt
138°	- 16,5°	- 15,3°	gelblich
150°	- 8,2°	—	gelb
160°	- 5,4°	- 0,3°	bräunlich
200°	- 0,2°	—	schwärzlich

Also büsst Hydrocinchonidin sein Drehvermögen fast ein, wenn man es mit der zehnfachen Menge 25-proz. Salzsäure 48 Stunden lang im Einschmelzrohr auf 160° erhitzt, und zeigt durch Farbänderung Zersetzung an. Zum Teil lässt es sich aus solchen Lösungen unverändert wiedergewinnen, aber ein erheblicher Teil ist zum entsprechenden Toxin, dem Hydrocinchoncin, disproportioniert; das Verfahren eignet sich zur Darstellung des Toxins.

¹⁾ Z. Kryst. 77, 159 (1931).

²⁾ A. 214, 1 (1882), und zwar 5.

³⁾ A. 205, 323 (1880); 230, 65 (1885).

Um das Toxin aus der Reaktionslösung zu isolieren, bringt man sie im Rundkolben an der Kapillare zur Trockne, nimmt mit Wasser auf, entfärbt mit aktiver Kohle, neutralisiert das Filtrat heiss mit 5-proz. Ammoniak gegen Lackmus und versetzt es gleichfalls heiss mit überschüssiger 40-proz. Seignettesalzlösung, die gegen Lackmus mit Ammoniak neutral gestellt ist. Hydrocinchonidinmonotartrat scheidet sich darauf in schönen Nadeln ab. Nachdem es vollständig auskrystallisiert ist, fällt man aus dem Filtrate mit Ammoniak Roh-Hydrocinchonin aus und krystallisiert es aus Aceton um.

So hergestelltes optisch reines Hydrocinchonin hat den Schmelzpunkt 112° und zeigt für $c = 2,2839$ in 99-proz. Alkohol

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 42,9^{\circ}; [M]_{\text{D}}^{20} + 127^{\circ},$$

für $c = 2,1997$ in Wasser + 3 Mol HCl

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 38,7^{\circ}; [M]_{\text{D}}^{20} + 115^{\circ}$$

Das Monohydrochlorid des Hydrocinchonins erhält man bei freiwilligem Verdunsten einer alkoholischen Lösung von Hydrocinchoninbase, die mit essigätherischer¹⁾ Lösung von Chlorwasserstoff gegen Lackmus neutralisiert ist, als Firnis, der beim Verreiben mit Aceton krystallisiert. Smp. 230° unter Rotfärbung.

0,3284 g Subst. gaben 0,1401 g AgCl

0,6336 g Subst. gaben 0,2732 g AgCl

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ON}_2, \text{HCl}$ Ber. Cl 10,66%

Gef. „ 10,55; 10,67%

Für $c = 3,9651$ in Wasser ist

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 42,8^{\circ}; [M]_{\text{D}}^{20} + 142^{\circ}$$

B. Cinchonin und Hydrocinchonin.

Cinchonin ist das billigste von den vier Hauptalkaloiden der Chinarinde, weil es das häufigste Nebenalkaloid in den jetzigen Chinarinden und zugleich das therapeutisch am wenigsten wirksame ist. Die Chininfabriken liefern es in recht reiner Form, meist nur mit etwas Hydrocinchonin verunreinigt, so dass man es unschwer optisch rein erhalten kann, indem man es aus Alkohol umkrystallisiert. Aus optisch reiner Cinchoninbase, $[\alpha]_{\text{D}}^{17} + 229^{\circ}$ für $c = 1$ in 97 Vol.-proz. Alkohol, wurde Cinchonin-dihydrobromid, $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ON}_2, 2 \text{HBr}$, analog hergestellt wie das Cinchonidinsalz. Das

¹⁾ Statt der üblichen ätherischen Salzsäure verwendet man zweckmässig essigätherische Salzsäure. Reiner Essigester nimmt über 20% Chlorwasserstoff auf; in Glasstopfenflaschen mit aufgeschliffener Haube sind solche Lösungen jahrelang unverändert haltbar. Ein ähnlich hohes Lösevermögen eines hydroxylfreien Lösungsmittels für Chlorwasserstoff scheint nicht bekannt zu sein; Äther nimmt viel weniger auf.

Krystallisationsvermögen ist vortrefflich; es krystallisiert aus Wasser wasserfrei; rhombisch.

0,2927 g Subst.	gaben	0,2418 g AgBr
0,5516 g Subst.	gaben	0,4565 g AgBr
$C_{19}H_{20}ON_2$, 2 HBr	Ber. Br	35,05%
	Gef. „	35,15, 35,22%

Für $c = 4,2355$ in Wasser ist

$$[\alpha]_D^{20} + 163,2^{\circ}; [M]_D^{20} + 744^{\circ}$$

Hydrocinchonin lässt sich ebenso durch Hydrierung mit Nickel als Katalysator aus Cinchonin herstellen wie Hydrocinchonidin aus Cinchonidin (vgl. S. 569¹). Auch hier wieder zeichnet sich das Dihydrobromid durch hervorragende Krystallisationsfähigkeit aus und eignet sich gut zur Reinigung.

Optisch reine Hydrocinchoninbase, sechsmal als Dihydrobromid aus Wasser und dann noch zweimal als Base aus absolutem Alkohol umkrystallisiert, schmilzt im *Berl.*-Block bei 266° unter Zersetzung.

Für $c = 0,3099$ in absolutem Alkohol ist

$$[\alpha]_D^{20} + 150,5^{\circ}; [M]_D^{20} + 446^{\circ}$$

Für $c = 5,009$ in Wasser + 3 Mol HCl ist

$$[\alpha]_D^{20} + 220,1^{\circ}; [M]_D^{20} + 652^{\circ}$$

während für das Monohydrochlorid, wasserfrei, $C_{19}H_{24}ON_2 \cdot HCl$, für $c = 1,6281$ in Wasser gilt:

$$[\alpha]_D^{20} + 154,70^{\circ}; [M]_D^{20} + 515^{\circ}$$

0,4873 g Subst., lufttrocken, verloren bei 110° 0,0388 g und nahmen bei Zimmer-temperatur an der Luft 0,0360 g wieder auf.

$C_{19}H_{24}ON_2$, HCl, 1½ H ₂ O	Ber. H ₂ O	7,51%
	Gef. „	7,96% (Abgabe)
	„	7,43% (Aufnahme)
0,3553 g wasserfreie Subst.	gaben	0,1528 g AgCl
0,3747 g wasserfreie Subst.	gaben	0,1618 g AgCl
$C_{19}H_{24}ON_2$, HCl	Ber. Cl	10,66%
	Gef. „	10,64; 10,68%

Hydrocinchonin-dihydrobromid, $C_{19}H_{24}ON_2 \cdot 2 HBr$. Löst man 15 g Hydrocinchoninbase bei höchstens 60° in 33 g 25-proz. oder 36 g Base in 196 g 10-proz. Bromwasserstoffsäure und lässt zwei Tage im Eisschranke stehen, so erhält man das Dihydrobromid in guter Ausbeute. Bis zur Konstanz der optischen Drehung aus Wasser bei höchstens 60° umkrystallisiertes Salz zeigt in Wasser für $c = 5,0223$

$$[\alpha]_D^{20} + 142^{\circ}; [M]_D^{20} + 650^{\circ}$$

0,2470 g Subst.	gaben	0,2020 g AgBr
0,7340 g Subst.	gaben	0,6000 g AgBr
$C_{19}H_{24}ON_2$, 2 HBr	Ber. Br	34,89%
	Gef. „	34,81; 34,79%

¹) und Heidelberg und Jacobs, Am. Soc. 41, 817 (1919).

C. *Chinin und Hydrochinin.*

Chinabase, aus fabrikmässig vielfach umkrystallisiertem Chininbisulfat durch geeignete Fällung mit Ammoniak hergestellt, enthielt 9,53% Wasser und zeigte für $c = 1,0000$ (wasserfrei) in 97 Vol.-proz. Alkohol

$$[\alpha]_D^{17} - 169^\circ$$

Chinin-dihydrobromid, $C_{20}H_{24}O_2N_2$, 2 HBr, 2 H_2O , ist bei Zimmertemperatur etwa 1:5 in Wasser löslich.

0,4470 g Subst. (wasserfrei) gaben 0,3432 g AgBr

0,4534 g Subst. (wasserfrei) gaben 0,3490 g AgBr

$C_{20}H_{24}O_2N_2$, 2 HBr Ber. Br 32,88%
Gef. „ 32,67; 32,76%

Für $c = 3,5194$ (3,9363), wasserfrei, in Wasser ist:

$$[\alpha]_D^{25} - 181,04^\circ (-183,6^\circ); [M]_D^{25} - 884^\circ (-892^\circ).$$

Hydrochinin-monohydrobromid ist bei 20° etwa 1:30 in Wasser löslich und krystallisiert daraus mit 2 Mol Wasser.

0,5925 g Subst. verloren in 6 Stunden bei 110° 0,0465 g und nahmen an der Luft 0,0375 g wieder auf.

$C_{20}H_{24}O_2N_2$, HBr, 2 H_2O Ber. H_2O 8,13%
Gef. „ 7,78% (Abgabe)
„ 6,43% (Aufnahme)

0,4102 g Subst. (wasserfrei) gaben 0,1912 g AgBr

0,4944 g Subst. (wasserfrei) gaben 0,2280 g AgBr

$C_{20}H_{24}O_2N_2$, HBr Ber. Br 19,63%
Gef. „ 19,83; 19,62%

Für $c = 1,8607$ (wasserfrei) in Wasser ist:

$$[\alpha]_D^{20} - 105,6^\circ; [M]_D^{20} - 430^\circ$$

Das Dihydrobromid des Hydrochinins ist bei Zimmertemperatur etwa 1:1 in Wasser löslich. Um schöne Krystalle zu erzielen, lässt man 50-proz. wässrige Lösungen im Eisschranke verdunsten. Das Dihydrobromid krystallisiert mit 2 Mol Wasser und verwittert leicht.

0,4822 g Subst. (wasserfrei) gaben 0,3675 g AgBr

$C_{20}H_{26}O_2N_2$, 2 HBr Ber. Br 32,75 Gef. Br 33,44%

Für $c = 3,902$ (wasserfrei) in Wasser war $[\alpha]_D^{20} - 152,7^\circ$; $[M]_D^{20} - 745^\circ$, für eine andere Krystallisation und $c = 3,842$ war die spezifische Drehung genau die gleiche.

D. *Chinidin und Hydrochinidin.*

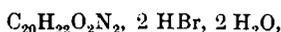
Chinidin, das (+)-Epimere des Chinins, ist das am spärlichsten in den Chininabriken anfallende Nebenalkaloid des Chinins; am meisten davon liefert Wurzelrinde von *Cinchona Ledgeriana*, wurzelecht. Es ist zugleich dasjenige Nebenalkaloid, dessen Handelsorten am meisten Begleitbasen enthalten, wie Cinchonin, Hydrocinchonin und Hydrochinidin. Als Reinigungsmethode ist in der

Technik Krystallisation als Bitartrat gebräuchlich, doch werden so zwar Cinchonin und Hydrocinchonin, aber weniger gut das Hydrochinidin abgetrennt. Ob die Reinigung über das Dihydrobromid Vorteile bietet, haben wir in diesem Falle noch nicht sicher entscheiden können, weil wir erst neuerdings in den Besitz grösserer Mengen fast reiner Chinidinbase¹⁾ gekommen sind.

Optisch reine Chinidinbase, wasserfrei, zeigte für $c = 1,0000$ in 97 Vol.-proz. Alkohol.

$$[\alpha]_D^{15} + 265^{\circ}$$

Das Dihydrobromid des Chinidins,



ist in Wasser etwa 1 : 10 löslich.

0,4914 g lufttrockene Subst. verloren bei 110° 0,0380 g

0,4834 g lufttrockene Subst. verloren bei 110° 0,0376 g

$C_{20}H_{22}O_2N_2, 2 \text{ HBr}, 2 \text{ H}_2O$ Ber. H_2O 6,88%
Gef. „ 7,73; 7,78%

Für $c = 3,6163$ (wasserfrei) in Wasser wurde gefunden:

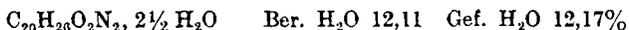
$$\text{I. } [\alpha]_D^{20} + 209,5^{\circ}; [M]_D^{20} + 1018^{\circ}$$

$$\text{II. } [\alpha]_D^{20} + 210,7^{\circ}; [M]_D^{20} + 1024^{\circ}$$

Hydrochinidin, $C_{20}H_{26}O_2N_2$, auf die mehrfach beschriebene Weise aus Chinidin hergestellt und über das Dihydrobromid gereinigt, zeigt für $c = 1,0000$ in 97 Vol.-proz. Alkohol

$$[\alpha]_D^{15} + 265^{\circ}$$

Aus wässerigen Salzlösungen fällt Hydrochinidin auf Zusatz von Alkalien oder Ammoniak schön krystallisiert aus; die Fällung enthält Krystallwasser.



Hydrocinchonidin-dihydrobromid scheint bis jetzt noch nicht beschrieben worden zu sein. Bei Zimmertemperatur ist es in Wasser etwa 1 : 8, in der Wärme viel leichter löslich und krystallisiert daraus in schönen Nadeln. 4—10-proz. wässrige Lösungen opalisieren etwas, offenbar weil das Dihydrobromid ein wenig zu schwerlöslichem Monohydrobromid hydrolysiert ist. Beim Erwärmen oder beim Verdünnen mit Wasser, oder auf Zusatz von wenig Säure werden die Lösungen blank; um die optische Drehung im obigen Konzentrationsgebiete bestimmen zu können, setzten wir auf je 25 cm³ Lösung 2 Tropfen 25-proz. wässrige Bromwasserstoffsäure hinzu. Infolgedessen liegen folgende Drehwerte für 7 aufeinanderfolgende Krystallisationen im Hinblicke auf die Doppelkurve S. 560 etwas zu hoch:

¹⁾ Der *Amsterdamsche Chininefabrik*, Amsterdam, sind wir dafür zu Dank verpflichtet.

Nr. der Krystallisation	c in Wasser (bezogen auf wasserfreies Dihydrobromid)	Temperatur	$[\alpha]_D$	$[M]_D$
1	3,6583	22°	+ 195,5°	+ 954°
2	3,6563	22°	+ 197,6°	+ 964°
3	3,6604	27°	+ 195,5°	+ 959°
4	3,6491	24°	+ 196,9°	+ 961°
5	3,6836	25°	+ 193,2°	+ 943°
6	3,6776	23°	+ 194,4°	+ 949°
7	3,5914	24°	+ 194,2°	+ 948°
Mittel	3,6628	24°	+ 196°	+ 953°

Wassergehalt der lufttrockenen Krystallisationen 1—7;

Ber. f. $C_{20}H_{26}O_2N_2$, 2 HBr, $2\frac{1}{2} 2H_2O$:	8,42%
1. 0,8995 g Subst. verloren bei 110°	0,0795 g = 8,84%
2. 0,4420 g „ „ „ „	0,0393 g = 8,89%
3. 0,9325 g „ „ „ „	0,0820 g = 8,79%
4. 0,7070 g „ „ „ „	0,0640 g = 9,07%
5. 0,6703 g „ „ „ „	0,0550 g = 8,21%
6. 0,7175 g „ „ „ „	0,0600 g = 8,36%
7. 0,1645 g „ „ „ „	0,0135 g = 8,21%

Dagegen nahmen 0,8200 g Subst. bei 110° getrocknet, an der Luft nur 0,0590 g = 6,71% wieder auf, was nur 2 H₂O (ber. 6,88%) entspricht.

0,4455 g Subst. (wasserfrei) gaben 0,3490 g AgBr
 $C_{20}H_{26}O_2N_2$, 2 HBr Ber. Br 32,75 Gef. Br 32,65%

Basel, Pharmazeutische Anstalt der Universität.
 Königsberg i. Pr., Pharmazeutisch-chemisches Institut
 der Universität, März 1932.

Über o,o'-Disulfosäuren der Stilben- und Tolanreihe II

(VIII. Mitteilung über Acetylderivate¹⁾)

von Paul Ruggli und Morton Welge.

(10. III. 32.)

Vor sechs Jahren erhielten *P. Ruggli* und *E. Peyer*²⁾ bei der Bromierung des Natriumsalzes der p,p'-Dinitro-stilben-o,o'-disulfosäure (I) das Brom-monolacton II, welches sich durch Behandlung mit warmer Kalilauge in das Salz der p,p'-Dinitro-tolan-o,o'-disulfosäure (III) überführen liess.

¹⁾ VII. Mitteilung Helv. 11, 180 (1928).

²⁾ Helv. 9, 929 (1926).