

# **Universitäts- und Landesbibliothek Tirol**

## **Studie in der Reihe der Vucinsynthese**

**Kalpasanowa, Donka**

**1927**

Experimenteller Teil I

Einleitung

U. S. G. P. No. 2,345,789, 2,345,790, 2,345,791, 2,345,792, 2,345,793, 2,345,794, 2,345,795, 2,345,796, 2,345,797, 2,345,798, 2,345,799, 2,345,800, 2,345,801, 2,345,802, 2,345,803, 2,345,804, 2,345,805, 2,345,806, 2,345,807, 2,345,808, 2,345,809, 2,345,810, 2,345,811, 2,345,812, 2,345,813, 2,345,814, 2,345,815, 2,345,816, 2,345,817, 2,345,818, 2,345,819, 2,345,820, 2,345,821, 2,345,822, 2,345,823, 2,345,824, 2,345,825, 2,345,826, 2,345,827, 2,345,828, 2,345,829, 2,345,830, 2,345,831, 2,345,832, 2,345,833, 2,345,834, 2,345,835, 2,345,836, 2,345,837, 2,345,838, 2,345,839, 2,345,840, 2,345,841, 2,345,842, 2,345,843, 2,345,844, 2,345,845, 2,345,846, 2,345,847, 2,345,848, 2,345,849, 2,345,850, 2,345,851, 2,345,852, 2,345,853, 2,345,854, 2,345,855, 2,345,856, 2,345,857, 2,345,858, 2,345,859, 2,345,860, 2,345,861, 2,345,862, 2,345,863, 2,345,864, 2,345,865, 2,345,866, 2,345,867, 2,345,868, 2,345,869, 2,345,870, 2,345,871, 2,345,872, 2,345,873, 2,345,874, 2,345,875, 2,345,876, 2,345,877, 2,345,878, 2,345,879, 2,345,880, 2,345,881, 2,345,882, 2,345,883, 2,345,884, 2,345,885, 2,345,886, 2,345,887, 2,345,888, 2,345,889, 2,345,890, 2,345,891, 2,345,892, 2,345,893, 2,345,894, 2,345,895, 2,345,896, 2,345,897, 2,345,898, 2,345,899, 2,345,900, 2,345,901, 2,345,902, 2,345,903, 2,345,904, 2,345,905, 2,345,906, 2,345,907, 2,345,908, 2,345,909, 2,345,910, 2,345,911, 2,345,912, 2,345,913, 2,345,914, 2,345,915, 2,345,916, 2,345,917, 2,345,918, 2,345,919, 2,345,920, 2,345,921, 2,345,922, 2,345,923, 2,345,924, 2,345,925, 2,345,926, 2,345,927, 2,345,928, 2,345,929, 2,345,930, 2,345,931, 2,345,932, 2,345,933, 2,345,934, 2,345,935, 2,345,936, 2,345,937, 2,345,938, 2,345,939, 2,345,940, 2,345,941, 2,345,942, 2,345,943, 2,345,944, 2,345,945, 2,345,946, 2,345,947, 2,345,948, 2,345,949, 2,345,950, 2,345,951, 2,345,952, 2,345,953, 2,345,954, 2,345,955, 2,345,956, 2,345,957, 2,345,958, 2,345,959, 2,345,960, 2,345,961, 2,345,962, 2,345,963, 2,345,964, 2,345,965, 2,345,966, 2,345,967, 2,345,968, 2,345,969, 2,345,970, 2,345,971, 2,345,972, 2,345,973, 2,345,974, 2,345,975, 2,345,976, 2,345,977, 2,345,978, 2,345,979, 2,345,980, 2,345,981, 2,345,982, 2,345,983, 2,345,984, 2,345,985, 2,345,986, 2,345,987, 2,345,988, 2,345,989, 2,345,990, 2,345,991, 2,345,992, 2,345,993, 2,345,994, 2,345,995, 2,345,996, 2,345,997, 2,345,998, 2,345,999, 2,346,000.

Experimenteller Teil I

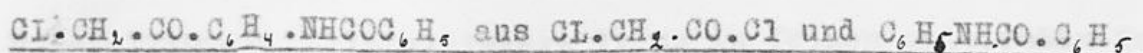
Die folgenden Beispiele sind zur Erläuterung der Erfindung angegeben. Es ist zu verstehen, dass die Erfindung nicht auf diese Beispiele beschränkt ist, sondern auch auf alle anderen Beispiele, die für einen Fachmann aus dem Stand der Technik ersichtlich sind. Die Erfindung ist durch die Ansprüche definiert.

Beispiel 1:

Substrat:	in der Mitte:	bei Beschädigung:
Alkohol	gut	sehr gut
Aceton	gut	gut
Äther	gut	sehr gut
Wasser	gut	gut

Darstellung

von:



nach der Friedel Craftschen Methode.

Zu einem Gemisch von 16.4 g Chloracetylchlorid, ( $Cl-CH_2-CO-Cl$  ~~aus  $Cl-CH_2-COOH$  und  $P-Cl_3$~~  dargestellt aus  $Cl-CH_2-COOH$  und  $P-Cl_3$  nach P.de Wilde A.130, 372) 10 g Benzoylanilin( aus  $C_6H_5-NH_2$  u.  $C_6H_5-CO-Cl$ . A.60.311) d.h. 3 Mol.  $Cl-CH_2-CO-Cl$  auf 1 Mol.  $C_6H_5-NH-CO-C_6H_5$ , 70 g trockenen Schwefelkohlenstoff wurden allmählich 16 g fein gepulvertes Aluminiumchlorid zugegeben, wobei bei der Zugabe der letzten Anteile des Aluminiumchloride der Schwefelkohlenstoff zu sieden anfang und die Masse, von gelblich orange wurde. Der Kolben verbunden mit Rückflusskühler wurde zuerst auf 50-55° erhitzt und dann, nachdem die Entwicklung von HCl nachliess, die Temperatur allmählich erhöht, bis am Ende der vierten Stunde 80° erreicht waren. Die erkaltete Masse versetzt man vorsichtig mit destilliertem Wasser und lässt zur vollständigen Zersetzung des  $Al-Cl_3$  über Nacht stehen. Dann wird abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen. Damit die letzten Spuren von  $Al(OH)_3$  in Lösung gehen wurde die pulverisierte Masse mit salzsäurehaltigem Wasser digeriert (150 ccm  $H_2O$  und 5 ccm konz. HCl) wieder abgesaugt, ausgewaschen, getrocknet. Rohprodukt = 15 g. Der Körper schmilzt unscharf. Gegen 135° fängt er an weich zu werden und schmilzt vollständig bei 155°.

Löslichkeitstabelle:

<u>Lösungsmittel:</u>	<u>in der Kälte:</u>	<u>bei Siedehitze:</u>
Alkohol	gut	sehr gut
Chloroform	wenig	wenig
Tolnol	wenig	wenig <i>gut</i>
Aether	wenig	wenig

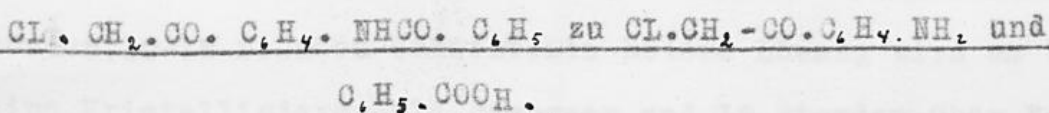
Zum kristallisieren eignet sich am besten der Alkohol. Das Rohprodukt wurde aus Alkohol mehrmals bis konst. Schmelzpunkt umkristallisiert. Kristallisiert träge in feinen gelblichen Nadeln. F.P. = 161 - 182 °

A n a l y s e

5.615<sub>mg</sub> Substanz gaben 13.52 mg CO<sub>2</sub>, 2.42<sub>mg</sub> H<sub>2</sub>O  
 berechnet für C<sub>15</sub> H<sub>12</sub> O<sub>2</sub> N Cl ----- C = 65.82%, H = 4.38 %  
 gefunden für C<sub>15</sub> H<sub>12</sub> O<sub>2</sub> N Cl ----- C = 65.69%, H = 4.82 %

Ausbeute = 60% der Theorie. Wie noch in dem theoretischen Teil erwähnt ist, ist zum Gelingen des Versuches ein Ueberschuss von Cl.CH<sub>2</sub>.CO.Cl nötig. Bei Anwendung von 1 Mol. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHCOOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> auf 1½ Mol. Cl.CH<sub>2</sub>.COCl und 1½ Stunden erhitzen auf 50-bis 55° haben wir das C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NH.CO.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> unverändert erhalten. Bei einem zweiten Versuch, ausgeführt mit 2½ Mol. Cl.CH<sub>2</sub>.CO.Cl. und 1 Mol. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHCOOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ist die Reaktion gegangen, jedoch mit unbefriedigender Ausbeute.

V e r s e i f u n g d e s :



2 g Cl.CH<sub>2</sub>.CO.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.NH.CO.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> wurden mit konz. Salzsäure 2 Stunden am Rückflusskühler gekocht, nach dem Erkalten von dem unverseiften Cl.CH<sub>2</sub>.CO.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.NH.CO.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> und bei der Verseifung entstandener Benzoesäure abfiltriert und das Filtrat mit Natronlauge tropfenweise unter Kühlung mit Eiskochsalzkältemischung alkalisch gemacht (Temperatur nicht über 0°) dann mit Aether extrahiert und die ätherische Lösung mit wenigen Tropfen konz. Salzsäure versetzt. Das Chlorhydrat scheidet sich als gelbe Flocken aus. Es wurde abfiltriert und bei gewöhnlicher Temperatur in Vakuum getrocknet. Ausbeute ± 62% der theoretischen.

Das Chlorhydrat zeigt keinen Schmelzpunkt. Bei Erhitzen zersetzt es sich allmählich unter Braunfärbung. Zur Analyse wurde ein Teil von dem rohen Chlorhydrat im Vakuum bei 100° getrocknet.

Es hat sich aber gezeigt, dass der Körper bei dieser Temperatur sich schon zersetzt. Ein anderer Teil getrocknet bei 50° im Vakuum wurde verbrannt, wobei für Kohlenstoff 1% zu wenig gefunden wurde, während der Wasserstoff gut stimmte. Da der Körper durch umkristallisieren nicht gereinigt werden konnte, wurde er in Alkohol gelöst, in welchem er ausserordentlich leicht löslich ist und aus der alkoholischen Lösung mit Aether gefällt.

### A n a l y s e

(Chlorhydrat getrocknet bei 50° im Vakuum. )

4.885 mg Substant gaben 8.32 mg CO<sub>2</sub>, 2.2 mg H<sub>2</sub>O

berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>ONCl<sub>2</sub>      C = 46.62%, H = 4.37 %

gefunden für C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>ONCl<sub>2</sub>      C = 46.47%, H = 5.03 %

### D a r s t e l l u n g

#### von Hydrocuprein aus Hydrochinin

( Walter Jacobs und Michael Heidelberger C 1919 III, 612 )

20 g Hydrochinin<sup>Bas</sup> wurden in einem Rundkolben mit 80 ccm Bromwasserstoffsäure D = 1.49 versetzt, mit einem Rückflusskühler verbunden, 10-12 Stunden erhitzt. Die heisse Lösung wird am besten in eine Kristallisierschale gegossen und 12 Stunden über Nacht im Eisenschrank stehen gelassen. Die ganze Flüssigkeit erstarrt zu einer kristallinen Masse von Dihydrocupreinbromid, welche abgesaugt wird und zweimal mit Bromwasserstoffsäure D = 1.49 gewaschen wird. Man löst das Hydrocupreinbromid in 800 ccm warmen Wasser. Nach dem Erkalten gibt man vorsichtig 10% Natronlauge hinzu, bis der gebildete Niederschlag sich nur noch langsam löst, dann gibt man schnell unter starkem Rühren mehr Askali hinzu bis sich der Niederschlag im Ueberschuss löst. Auf diese Weise vermeidet man die Gummibildung, die unter Umständen sehr nachtheilig sein kann. Wenn die Lösung braun gefärbt ist, wird sie nach Zusatz von Knochenkohle gekocht und filtriert, sonst kann man sie sofort filtrieren.

Aus der klaren Lösung wird jetzt die Base am besten durch Zusatz von Chlorammon gefällt. Man gibt so viel festes Chlorammon bis keine Fällung von Hydrocuprein mehr entsteht, dann wird die amorphe Masse abgesaugt, das Filtrat mit festem Ammonchlorid versetzt, um zu sehen, ob die Base vollständig gefällt ist. Der Niederschlag wird einige Male mit Wasser gewaschen, vollständig chlorfrei braucht er nicht gewaschen zu sein, was auch sehr schwer ist und mit Substanzverlusten verbunden ist, weil Hydrocuprein immerhin ein bisschen im Wasser löslich ist. Dann wird die Masse möglichst trocken gesaugt. Die trocken gesaugte amorphe Hydrocupreinmasse wird in einer Kristallisierschale in 100 ccm siedendem Alkohol gelöst, wenn nicht vollständige Lösung eintritt, setzt man noch einige ccm Alkohol zu (Alkohol vorher auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzen und dann erst das Hydrocuprein in dem siedenden Alkohol lösen). In diesem Falle löst sich fast alles Hydrocuprein auf, langes Kochen ist zu vermeiden. Wenn auch durch Zusatz von neuem Alkohol nichts mehr in Lösung geht, dann giesst man die heisse alkoholische Lösung vom Niederschlag in eine andere Kristallisierschale ab, gibt 20-30 ccm Wasser dazu und lässt an einem kühlen Orte, am besten im Eisschranke auskristallisieren. Hydrocuprein kristallisiert in weissen mikroskopischen Blättchen, die manchmal gelb gefärbt sind. Das Hydrocuprein löst sich leicht in Aether, Chloroform, und Alkohol, etwas im Wasser, ziemlich leicht in Ammoniak, leicht in Natron oder Kalilauge. Letzteren beiden Lösungen lässt es sich durch Aether nicht entziehen, vollständig dagegen, wenn auch nicht gerade leicht der Ammoniakalischen Lösung.

Ausbeute 63 % der Theorie.

#### Kuppelung von Hydrocuprein

mit  $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$ .

Die freie Base  $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$  wurden aus dem Chlorhydrat  $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$  in der Weise dargestellt, dass das Chlorhydrat in Wasser unter Zusatz von etwas Salzsäure gelöst wurde und die saure Lösung tropfenweise unter Eiskühlung (Temperatur bis 0°) mit Natronlauge bis alkalische Reaktion versetzt. Die Base scheidet

sich in gelben Flocken aus. Sie wurde abfiltriert und im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet. Löst sich in Alkohol, Benzol, Toluol, Chloroform, Aether, lässt sich aber aus keinem dieser Lösungsmittel umkristallisieren. F.P. ca 150 °.

5.52 g Hydrocuprein ( 3 Mol.) wurden in absoluten Alkohol gelöst und zu der alkoholischen Lösung ein Ueberschuss von Na zugesetzt, der nötig ist zum Ersatz des H der sauren OH Gruppe, 0.52 g Na statt der berechneten Menge 0.4 g ( 30 % Ueberschuss), die alkoholische Lösung von 1 g  $Cl.CH_2.CO.C_6H_4.NH_2$  eingetragen und am Rückflusskühler 9 Stunden gekocht. Am anderen Tage wurde der Alkohol am Wasserbad abgedampft und der Rückstand mit verdünnter Natronlauge versetzt, abfiltriert und der ungelöste Teil mit verdünnter Natronlauge und dann mit Wasser gut gewaschen. Das bei 60° getrocknete Kondensationsprodukt wurde verbrannt.

A n a l y s e.

4.815 mg Substanz gaben 11.93 mg  $CO_2$ , 2.67 mg  $H_2O$ , 0.2 mg Asche  
 berechnet für  $C_{19}H_{13}O_2N_2C_8H_3ON$  C = 72.8 % H = 6.96 %  
 gefunden für  $C_{19}H_{13}O_2N_2C_8H_3ON$  { ohne Einrechnung der Asche:  
 { C = 67.60 % H = 6.21 %  
 { Mit Einrechnung der Asche:  
 { C = 70.52 % H = 6.48 %

Die Substanz wurde dann zur Entfernung der anorganischen Substanzen umgefällt, in Wasser unter Zusatz von Schwefelsäure gelöst und mit Ammoniak gefällt, gut mit Wasser ausgewaschen, Die anorganische Substanz lässt sich nicht vollständig entfernen.

Ausbeute ca 15% der Theorie.