

**273. Paul Rabe: Über die partielle Synthese des Cinchonins.  
Zur Kenntnis der Chinaalkaloide XV<sup>1)</sup>.**

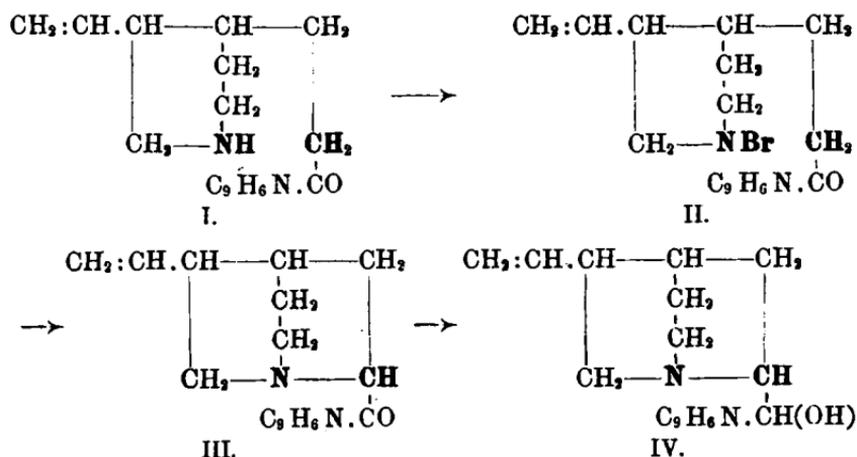
[Aus dem Chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 8. Juli 1911.)

Die analytische Bearbeitung der Chinaalkaloide ist durch ihre Oxydation zu Ketonen und durch deren stufenweisen Abbau zu Ende geführt worden. Ich habe mich nun der Lösung zweier Aufgaben zugewandt: die physikalischen Eigenschaften der Alkaloide mit der erschlossenen Konstitution in Zusammenhang zu bringen<sup>2)</sup> und die Alkaloide wieder aus ihren Spaltungsprodukten aufzubauen.

Im Folgenden berichte ich über die partielle Synthese des Cinchonins.

Das Cinchotoxin (Pasteurs Cinchonin) der Formel I entsteht aus dem Cinchonin (Formel IV) durch eine in ihren Einzelheiten noch nicht aufgeklärte Isomerisierung<sup>3)</sup>. Ihre direkte Umkehrung ist mir trotz vielen Bemühens bisher nicht geglückt. Erst ein Umweg führte in drei Schritten zum Ziele<sup>4)</sup>.



Das Cinchotoxin geht nämlich bei der Behandlung mit unterbromiger Säure unter besonders gewählten Bedingungen, die man aus dem experimentellen Teile entnehmen kann, in ein Bromimin der Formel II über. Dieses *N*-Brom-cinchotoxin unterscheidet sich

<sup>1)</sup> Die XIII. und XIV. Mitteilung erscheinen in A. 382 oder 383 [1911].

<sup>2)</sup> A. 373, 85 [1910]; 382 oder 383 [1911].

<sup>3)</sup> B. 43, 3308 [1910]; A. 350, 180 [1906]; 364, 330 [1909]; 365, 353 [1909].

<sup>4)</sup> In den Formeln bedeutet C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N einen Chinolinkern.

vom Ausgangsmaterial, einem sekundären Amin, durch seine Indifferenz gegenüber Lackmus und gegenüber Methyljodid, woraus seine Konstitution mit Sicherheit hervorgeht.

Dem Bromkörper wird sodann durch Natriumäthylatlösung ein Molekül Bromwasserstoff unter Bildung des bekannten Cinchoninons der Formel III entzogen. An der Umsetzung beteiligt sich also, wie wohl von vornherein zu erwarten war, dasjenige Methylen, dessen Wasserstoffatome durch das benachbarte Carbonyl eine gesteigerte Reaktionsfähigkeit besitzen. Hiermit ist aber meines Erachtens das strukturchemisch Wichtigste für den Aufbau der Chinaalkaloide geleistet, die Regenerierung des ihnen eigentümlichen bicyclischen Systems mit Brückenbindung, das man nach W. Koenigs als Chinuclidinring<sup>1)</sup> bezeichnet.

Die letzte Phase der partiellen Synthese wurde schon früher<sup>2)</sup> von mir beschrieben. Sie besteht in der Reduktion des Ketons Cinchoninon zum sekundären Alkohol Cinchonin (Formel IV)<sup>3)</sup>.

Die Übertragung der geschilderten Reaktionen auf die übrigen Chinatoxine und auf das Norcine behalte ich mir ausdrücklich vor.

### Experimentelles.

#### N-Brom-cinchotoxin (Formel II).

Der Ersatz des Iminwasserstoffs im Cinchotoxin durch Brom gelingt mit Hilfe von unterbromiger Säure in folgender Weise<sup>4)</sup>.

Eine Auflösung von 58 g Cinchotoxin (1 Mol.) in 200 ccm *n*-Salzsäure (enthaltend 1 Mol. Salzsäure) wird mit 500 ccm Äther überschichtet. Hierzu läßt man bei Zimmertemperatur unter lebhaftem Turbinieren eine kalte Lösung von unterbromigsaurem Natrium, bereitet aus 32 g Brom (1 Mol.) und 400 g 6-prozentiger Natronlauge (3 Mol. Natronlauge), im dünnen Strahl einlaufen. Nach insgesamt 10 Minuten wird die ätherische Lösung rasch abgehoben und mit wasserfreiem Natriumsulfat versetzt. Allmählich scheidet sich ein Salz ab. Nach 24-stündigem Stehen wird abfiltriert.

Bei einem solchen Versuche wurde aus dem Rückstande das organische Salz durch Auskochen mit Alkohol isoliert. Es enthält

<sup>1)</sup> Über die Synthese von Chinuclidinen durch »intramolekulare Alkylierung« vergl. Koenigs, B. 37, 3244 [1904]; 38, 3049 [1905]; Löffler und Stietzel, B. 42, 124 [1909].

<sup>2)</sup> B. 41, 67 [1908].

<sup>3)</sup> Ob neben dem Cinchonin hierbei auch das stereoisomere Cinchonidin entsteht oder nicht, muß noch festgestellt werden.

<sup>4)</sup> Der Verlauf der Reaktion bedarf noch der Durcharbeitung.

24 g unverändertes Cinchotoxin. Aus der abfiltrierten ätherischen Lösung krystallisierten nach dem Einengen 23 g des Bromkörpers in analysenreinem Zustande aus. Es betrug daher die Ausbeute ca. 54 %.

0.1925 g Sbst.: 13.2 ccm N (22°, 746 mm). — 0.1740 g Sbst.: 0.0869 g AgBr.

$C_{19}H_{21}ON_2Br$ . Ber. N 7.51, Br 21.44.

Gef. » 7.78, » 21.25.

Das *N*-Brom-cinchotoxin ist unlöslich in Wasser, ziemlich schwer löslich in Äther und in kaltem Alkohol, sehr leicht löslich in heißem Alkohol. Aus Äther oder aus Alkohol erscheint es in farblosen, langgestreckten Prismen vom Schmp. 153°. Das Verhalten gegenüber Lackmus und gegenüber Methyljodid ist schon in der Einleitung erwähnt.

#### Überführung des *N*-Brom-cinchotoxins in Cinchoninon.

Die unten mitgeteilten Versuchsbedingungen gaben die beste Ausbeute. Warum unter anderen Verhältnissen die Ausbeute zurückging und die Aufarbeitung so erschwert wurde, soll noch näher geprüft werden.

Eine kochende Lösung von 10 g Bromkörper und 250 ccm Alkohol wurden nach der Entfernung der Wärmequelle mit 30 ccm kalter Natriumäthylatlösung, enthaltend 1.5 g Natrium, versetzt, wobei anfangs eine gelbliche, später eine rotbraune Färbung auftrat. Nach dem freiwilligen Erkalten wurde verdünnte Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion auf Lackmus hinzugefügt, durch Wasserdampf der Alkohol abgeblasen und mit Äther ausgeschüttelt. Die so behandelte wäßrige Lösung gab nach dem Versetzen mit Alkali an Äther das gebildete Cinchoninon als ein erstarrendes Öl ab. Die Rohausbeute betrug 3.5 g oder 46 % der Theorie. Das Keton wurde aus möglichst wenig heißem absolutem Alkohol umkrystallisiert. Es schmolz — ebenso wie eine Mischprobe — bei 126—127° und besaß alle die früher angegebenen Eigenschaften<sup>1)</sup>.

0.1695 g Sbst.: 0.4802 g CO<sub>2</sub>, 0.1040 g H<sub>2</sub>O.

$C_{19}H_{20}ON_2$ . Ber. C 78.08, H 6.85.

Gef. » 78.25, » 6.87.

Das Jodmethylat des Cinchoninons<sup>1)</sup> schmolz gleichzeitig mit einem Vergleichspräparat unter Verfärbung und Aufschäumen bei ca. 126°.

<sup>1)</sup> B. 40, 3657 [1907].

0.2850 g Subst.: 0.1528 g AgJ.

$C_{19}H_{20}ON_2 \cdot CH_3J$ . Ber. J 29.26. Gef. J 28.98.

Schließlich danke ich Hrn. Dr. J. Hallensleben bestens für die ausgezeichnete Hilfe bei Ausführung dieser Versuche.

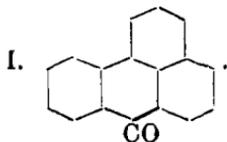
### 274. Franz Sachs und Percy Brigl: Über Ringschlüsse in Peristellung der Naphthalinreihe. IV: Versuche zur Bildung eines Kohlenstoff-Sechsringes.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 5. Juli 1911.)

F. Sachs und seine Mitarbeiter haben in den letzten Jahren nachgewiesen, daß die Peristellung des Naphthalins sehr geeignet zur Bildung von sechsgliedrigen Ringen ist; man braucht dazu nur zwischen den Kohlenstoffatomen 1 und 8 eine dreigliedrige Kette einzufügen. Untersucht wurden bisher hauptsächlich stickstoffhaltige Ringe, die sich vom 1.8-Naphthylendiamin dadurch ableiten, daß man die beiden Stickstoffatome durch Kohlenstoff, Stickstoff, Schwefel oder Selen verbindet<sup>1)</sup>. Diese Ringschlüsse vollzogen sich in allen Fällen mit der größten Leichtigkeit. Bei der großen Neigung, die im allgemeinen zur Bildung von reinen Kohlenstoff-Sechsringen besteht, lag es nahe, die Untersuchung auch auf die Bildung solcher Ringe in der Peristellung des Naphthalins auszudehnen.

Verbindungen, denen als Stammkohlenwasserstoff eine derartig aus drei eng an einander gefügten Benzolkernen bestehendes System zugrunde liegt, sind bisher kaum bekannt und nur sehr wenig untersucht, während bekanntlich in der Anthracen-Reihe diese Verbindungsklasse neuerdings durch das Benzanthron (I) und seine Beziehung



zu wichtigen Küpenfarbstoffen große Bedeutung erhalten hat.

Von Naphthalin-Abkömmlingen, die hierher gehören, waren bei Beginn der vorliegenden Untersuchung nur das Pyrenon Ram-

<sup>1)</sup> A. 365, 53—166 [1909].