

papier ändert seine Farbe unter dem Einfluß von Borsäure fast gar nicht; Alkalien rufen einen schmutzig-violetten Fleck hervor.

$C_{19}H_{16}O_2$ (292). Ber. C 78.08, H 5.48.

Gef. • 77.93, » 5.52.

Vorliegende Arbeit wurde im Agrikulturchemischen Laboratorium der Krakauer Universität ausgeführt. Dem Vorstande des Instituts, Hrn. Prof. Dr. E. Godlewski (sen.) sprechen wir für die Überlassung eines Arbeitsplatzes im Laboratorium auch an dieser Stelle unseren besten Dank aus.

188. Paul Rabe und Karl Kindler: Über den Aufbau von Chinatoxinen. (Zur Kenntnis der China-Alkaloide. XX.)

[Mitteilung aus dem Chemischen Staatslaboratorium zu Hamburg.]

(Eingegangen am 8. Juni 1918.)

Vor kurzem sind die Versuche über die Verwandlung der Chinatoxine in die Chinaalkaloide durch die partielle Synthese des Chinins zum Abschluß gebracht worden¹⁾. Heute wird eine Methode zum Aufbau dieser Chinatoxine beschrieben.

Die Chinatoxine (man vergleiche unten Formel VIII des Dihydrocinchotoxins) gehören zu den γ -Chinolyl-ketonen, einer Körperklasse, von der einfachere Vertreter bereits auf drei Wegen synthetisiert worden sind²⁾. Von ihnen besitzt, wie der Aufbau dem Chinin verwandter Stoffe beweist³⁾, einer auch präparative Bedeutung: Die Übertragung der Claisenschen Methode zur Bereitung von Ketonen über β -Ketonsäureester hinweg, indem man zuerst γ -Chinolin-carbonsäureester mit Essigester oder substituierten Essigestern vereinigt und die so gebildeten Chinoloyl-essigester der Ketonspaltung unterwirft. Auf diese Weise wurde z. B. das [*p*-Methoxy- γ -chinolyl]-äthyl-keton (Formel III) ausgehend von Chininsäureester (s. Formel II) und Propionsäureester aufgebaut.

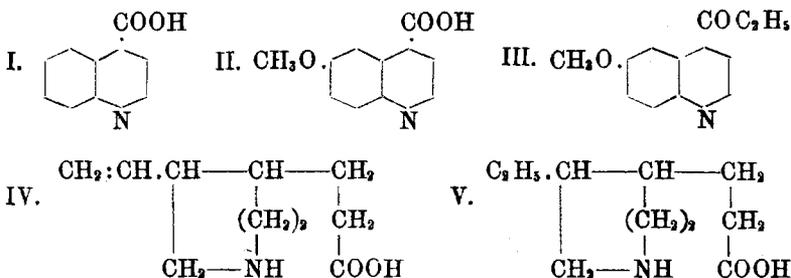
Das Problem der Synthese von Chinatoxinen zerfällt danach in drei Teilprobleme: 1. Die Synthese der beiden γ -Chinolin-carbonsäuren, der Cinchoninsäure (I) und der Chininsäure (II), 2. die Syn-

¹⁾ B. 51, 466 [1918].

²⁾ B. 45, 2163 [1912]; 46, 1026, 1032 [1913]; 50, 144 [1917].

³⁾ B. 50, 144 [1917].

these der beiden einen Piperidinrest enthaltenden Propionsäuren, nämlich des sogenannten Homo-merochinens (IV) und des Homo-cincholoipons (V), endlich 3. die Zusammenschweißung beider Paare von Säuren zu den vier Chinatoxinen (dem Cinchonin, Dihydro-cinchonin, Chinicin und Dihydro-chinicin).



Auf die Arbeiten über den Aufbau der beiden γ -Chinolin-carbonsäuren gehen wir nicht ein, da hierüber später in einer Mitteilung: »Zur Kenntnis der Knorr'schen Chinolin-Synthese« eingehend von Rabe berichtet werden wird.

Die vollständige Lösung der zweiten Aufgabe, der Synthese von Homo-merochinen und Homo-cincholoipon, wird ohne Zweifel erhebliche Schwierigkeiten machen. Das gilt ganz besonders für das Homo-merochin wegen der am Piperidinkern haftenden Vinylgruppe. Beide Säuren enthalten nun zwei asymmetrische Kohlenstoffatome. Bei ihrer Synthese hat man also jedesmal ein Gemenge von vier optisch-aktiven Formen zu erwarten, von denen nur eine zum weiteren Aufbau der natürlichen Chinaalkaloide verwendbar ist.

Versuche zur Synthese dieser Säuren schon vor. So haben vor Jahren Rabe und Rothe die β -Nicotinsäure in das β -Äthylpyridin nach bisher unveröffentlichten Versuchen übergeführt. Sie waren im Begriff, die gewonnenen Erfahrungen bei der synthetisch zugänglichen γ -Methyl- β -pyridin-carbonsäure zu verwerten, als der Krieg Hrn. Rothe zum Abbruch der Arbeit zwang.

Noch weiter zurück liegen Versuche von E. Koenigs, die zu einer partiellen Synthese des inaktiven Homo-cincholoipons geführt haben und bisher nur in seiner »nicht für den Schriftenaustausch« bestimmten Habilitationsarbeit¹⁾ beschrieben sind.

¹⁾ Breslau 1912. Hr. E. Koenigs hat mir diese Schrift seinerzeit freundlichst zugeschickt.

Unter solchen Umständen ist man einstweilen zur Verwendung von Material gezwungen, das aus der Spaltung von Chinatoxinen her stammt.

Im Jahre 1907 haben nämlich K. Bernhart und J. Ibele in einer zum Teil noch unter der persönlichen Leitung von W. Koenigs ausgeführten Untersuchung bei der Spaltung von Oximen der Chinatoxine mittels der Beckmannschen Reaktion das *N*-Methyl-homomerochinen und das *N*-Methyl-homocincholoipon gewonnen¹⁾.

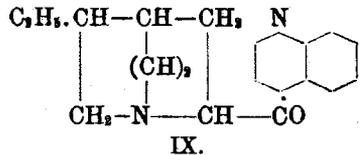
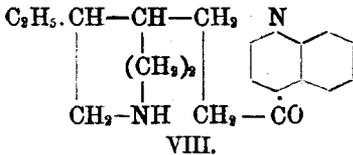
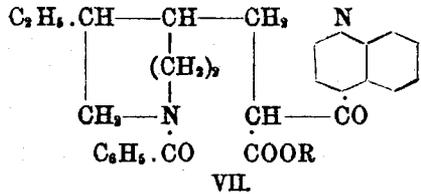
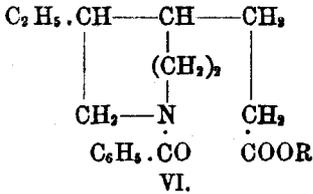
Viel wichtiger ist die andere Spaltung, die von A. Kaufmann und P. Brunnschweiler²⁾ im Jahre 1916 bekannt gegeben wurde. Sie unterwarfen nämlich das Methylsulfomethylat von *N*-Benzoyl-[dihydro-cinchotoxin] der Oxydation mit Kaliumpermanganat in neutraler Lösung und erhielten dabei neben Formyl-methyl-anthraniisäure eine Verbindung, die sie als *N*-Benzoyl-homocincholoipon ansprechen.

Orientierende Versuche über den präparativen Wert der beiden Spaltungen lehrten uns, daß am ehesten die Kaufmannsche hinreichende Substanzmengen zur Prüfung der dritten Aufgabe, des Zusammenschweißens der genannten Ester zu Chinatoxinen, würde liefern können, vorausgesetzt, daß seine Auffassung von der Zusammensetzung der als Benzoyl-homocincholoipon angesprochenen Verbindung zutrifft.

Wir haben nun gefunden, daß sich die Kaufmannsche Verbindung durch geringe Abänderung seiner Vorschrift zur Aufarbeitung der Oxydationsprodukte in verhältnismäßig einfacher Weise mit befriedigender Ausbeute isolieren läßt. Ihr Äthylester besaß die geforderte prozentische Zusammensetzung, und das Verhalten bei der Kondensation mit Cinchoninsäureester beweist, daß wirklich der Äthylester des *N*-Benzoyl-homocincholoipons (Formel VI) vorliegt. Es gaben nämlich beide Komponenten, in der früher³⁾ beschriebenen Weise in benzolischer Lösung mit Natriumäthylat behandelt, einen β -Ketonsäureester (VII), der durch Erhitzen mit verdünnter Mineralsäure unter Entfernung des Carbäthoxyls und des Benzoyls in das Dihydro-cinchotoxin (VIII) überging. Zu seiner Identifizierung dienten die Farbreaktionen mit Diazobenzolsulfosäure und mit Nitro-thiophen-haltigem Nitro-benzol, die Überführung in ein Phenylhydrazon und endlich als ausschlaggebendes Moment die Verwandlung in das Dihydro-cinchoninon⁴⁾ (IX), das aus dem Dihydro-cinchonin bei gemäßiger Oxydation hervorgehende Chinaketon.

¹⁾ B. 40, 648 [1907]. Siehe auch Rabe, B. 40, 2013 [1907].

²⁾ B. 49, 2302 [1916]. ³⁾ B. 46, 1033 [1913]. ⁴⁾ A. 364, 849 [1909].



Da nach bisher unveröffentlichten Untersuchungen das Dihydrocinchonin bei der Reduktion mit Aluminium und Natriumäthylat in guter Ausbeute das Dihydrocinchonin und Dihydrocinchonidin liefert¹⁾, so ist der Aufbau von Chinaalkaloiden aus Derivaten der Chinolin- und Piperidinreihe verwirklicht worden.

Versuche.

[N-Benzoyl-homocincholoipon]-äthylester.

$\frac{1}{10}$ Mol. des nach den Angaben von A. Kaufmann²⁾ dargestellten Methylsulfomethylats von Benzoyl-[dihydro-cinchotoxin] wurde in der etwa 40-fachen Menge Wasser gelöst und mit $\frac{1}{10}$ Mol. Kaliumpermanganat, enthalten in etwa 1500 g wässriger Lösung, bei gewöhnlicher Temperatur oxydiert. Man saugte vom ausgeschiedenen Brauneisen ab, säuerte das Filtrat mit Salzsäure an und nahm die ölige Abscheidung in viel Äther auf. Der auf etwa $\frac{1}{3}$ des Volumens eingeeengte ätherische Extrakt wurde dreimal mit Wasser zur Entfernung von Formyl-methyl-anthranilsäure gewaschen und nach dem Trocknen mit Natriumsulfat eingedunstet. Dann wurde das hierbei als rötliches Öl zurückbleibende Benzoyl-homocincholoipon mit ca. 4-proz. alkoholischer Salzsäure verestert und das Reaktionsprodukt in der üblichen Weise aufgearbeitet, wobei man schließlich nach dem Eindunsten des ätherischen Extraktes als Rückstand ein dickes Öl erhielt, das bei fraktionierter Destillation unter 13 mm Druck den Sdp. 256° zeigte. Der Ester ist rötlich-gelb gefärbt und weist eine grünliche Fluorescenz auf.

0.1457 g Sbst.: 0.3867 g CO₂, 0.1100 g H₂O.

C₁₉H₂₇O₃N (317.2). Ber. C 71.88, H 8.58.

Gef. » 72.38, » 8.44.

¹⁾ B. 51, 466 [1918] und die weiteren Zitate in der Fußnote 1.

²⁾ B. 49, 2304 [1016].

Den Homocincholoipon-äthylester selbst erhält man nach Kaufmanns Vorschrift aus dem Benzoyl-homocincholoipon durch Verseifen mit Baryt und Veresterung des Verseifungsproduktes. Schneller und in besseren Ausbeuten kommt man zum Ziel, wenn man mit verdünnter Salzsäure verseift. Man braucht dann nur die salzsaure Lösung durch Ausäthern von der gebildeten Benzoesäure zu befreien, die saure Lösung im Vakuum einzudunsten und den Rückstand in der üblichen Weise zu verestern. Der Homocincholoipon-ester siedete unter 13 mm Druck bei 140°. Er stellt ein blau fluorescirendes, farbloses Öl dar, das von Wasser und den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln leicht aufgenommen wird.

0.1100 g Sbst.: 0.2730 g CO₂, 0.1024 g H₂O.

C₁₂H₂₃O₂N (213.2). Ber. C 67.54, H 10.87.

Gef. » 67.69, » 10.42.

Kondensation des [Benzoyl-homocincholoipon]-esters¹⁾ mit dem Cinchoninsäure-ester.

Analog der früher gegebenen Vorschrift²⁾ zur Bildung des γ -Chinoloyl-essigesters wurden molekulare Mengen der beiden Ester in benzolischer Lösung mit Natriumäthylat zur Reaktion gebracht. Die Dauer des Erhitzens in der Wasserbadkanone wurde auf 15 Stunden ausgedehnt. Beim Erkalten erstarrte auch hier die Masse durch Ausscheidung eines rötlichgelben Natriumsalzes. Zu seiner Zerlegung wurde unter guter Kühlung Wasser, ein wenig Natronlauge und Äther hinzugefügt. Die abgeschiedene alkalische, dunkelrote Lösung gab nach dem Versetzen mit verdünnter Schwefelsäure bis zur Reaktion auf Kongopapier den β -Ketonsäureester an Äther ab. Er hinterließ beim Eindunsten des mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Extraktes als ein dickes, rötliches Öl und zwar in einer Ausbeute von ca. 40 % der Theorie.

Verseifung des β -Ketonsäure-esters zum Dihydro-cinchotoxin (Dihydro-cinchonicin).

Kocht man das im Vorangehenden dargestellte Kondensationsprodukt mit der etwa 10-fachen Menge verdünnter Mineralsäure, am besten etwa 16-proz. Salzsäure, ca. 3 Stunden lang unter Rückfluß, so enthält die saure Lösung das gebildete Hydro-cinchotoxin. Zu seiner Isolierung wurde mit Natronlauge genau neutralisiert und zur

¹⁾ Versuche, an Stelle des [Benzoyl-homocincholoipon]-äthylesters den Ester mit ungeschützter Iminogruppe zu verwenden, haben wir in Angriff genommen.

²⁾ B. 46. 1033 [1913].

Entfernung von Benzoesäure und unverändertem Ausgangsmaterial erschöpfend ausgeäthert. Die neutrale wäßrige Lösung wird nunmehr mit überschüssigem Alkali versetzt, das Toxin in Äther aufgenommen und der ätherische Extrakt 24 Stunden mit Pottasche getrocknet. Beim Eindunsten der ätherischen Lösung hinterblieb ein dickes, rötliches Öl, das in allen seinen Eigenschaften vollständig mit Dihydro-cinchotoxin übereinstimmte, das aus Dihydro-cinchonin durch Umlagerung mit Essigsäure gewonnen worden war.

Wie dieses gab es beim Lösen in Nitro-thiophen-haltigem Nitrobenzol eine starke Purpurrotfärbung. Mit Diazobenzolsulfosäure konnte die allen Chinatoxinen gemeinsame Farbreaktion beobachtet werden.

1 Mol. des synthetisierten Toxins gab mit 1 Mol. Phenylhydrazin und 2 Mol. Pikrinsäure in einer Lösung von Alkohol mit wenig Eisessig das intensiv rot gefärbte Dipikrat des [Dihydro-cinchotoxin]-phenylhydrazons. Die gleiche Verbindung gab Toxin, das aus Hydro-cinchonin dargestellt worden war. Jedes der beiden Dipikrate schmolz bei 215° (korr.) unter Zersetzung. Bei einem Mischschmelzpunkt trat keine Depression ein.

0.1592 g Sbst.: 23 ccm N (17°, 760 mm).

$C_{23}H_{30}N_4$, $C_{12}H_6O_{14}N_6$ (844.7). Ber. N 16.60. Gef. N 17.00.

Schließlich konnte das Toxin auch in das Dibromhydrat des C-Brom-hydrocinchotoxins verwandelt werden, das beim Behandeln mit verdünnter Sodalösung und Äther das bekannte Dihydro-cinchoninon¹⁾ ergab. Es zeigte den Schmp. 138°. Eine Schmelzpunktsdepression mit dem Chinaketon, gewonnen durch Oxydation des Hydro-cinchonins, trat nicht ein.

0.1176 g Sbst.: 0.3347 g CO₂, 0.0815 g H₂O.

$C_{19}H_{22}N_2O$ (294.2). Ber. C 77.50, H 7.54.

Gef. » 77.62, » 7.75.

Zur Bestimmung des optischen Drehungsvermögens wurden 0.2446 g Sbst. auf 10 ccm bei 19° gelöst (abs. Alkohol). Die Substanz zeigte die Eigenschaft der Mutarotation und gab den verlangten Endwert.

Nach 1 Stunde $[\alpha]_D^{18} = +74.41^\circ$ (c = 2.446)

Endwert nach ca. 8 Tagen . . $[\alpha]_D^{18} = +76.45^\circ$ (c = 2.446).

¹⁾ A. 364, 350 [1909].