

N-Methyl-*O*-allyl-*N*-phenyl-hydroxylamin handelt. Das Öl ist in verd. Salzsäure unlöslich, löst sich aber in kalter konz. Salzsäure unter Erwärmung auf und fällt auf sofortigen Zusatz von Wasser unverändert wieder aus. Beim Kochen mit starker Salzsäure tritt der Geruch nach Benzaldehyd auf. Ein kristallisierendes Pikrat bildet die Substanz nicht. Alle diese Eigenschaften sind für die an Stickstoff und Sauerstoff substituierten Phenyl-hydroxylamine ¹⁾ typisch.

65. Paul Rabe: Zur Kenntnis der China-Alkaloide, XXIII.: Zur Nomenklatur und über Isomerie-Erscheinungen.

[Mitteilung aus d. Chem. Staatsinstitut d. Universität Hamburg.]

(Eingegangen am 7. Januar 1922.)

Die chemische Erforschung des Chinins hat nach über Jahrzehnte (1820—1908) sich erstreckenden Arbeiten volle Klarheit über die Verkettung der 48 Atome innerhalb des Moleküls von der empirischen Zusammensetzung $C_{20}H_{24}O_2N_2$ gebracht. Nur die recht schwierige Frage nach der räumlichen Anordnung der Atome harret noch der Beantwortung — ich gebe darauf weiter unten näher ein. Man kann daher an eine rationelle Benennung des Chinins, sowie der großen Schar von natürlich vorkommenden oder künstlich gewonnenen Verbindungen herantreten, die gleich dem Chinin der Formel I von der noch unbekanntem Verbindung der Formel III. abstammen.

I. Zur Nomenklatur.

Die Einführung einer rationellen Benennung wird meines Erachtens jetzt zur Notwendigkeit. Denn die Zahl solcher mit Chinin verwandter Stoffe wächst von Jahr zu Jahr mehr an, indem man einerseits die Veredelung dieses wichtigen Heilmittels anstrebt und andererseits auf synthetischem Wege chinin-ähnliche Verbindungen aufzubauen sucht, die ebenfalls fiebertreibende Kraft oder nach den bahnbrechenden Untersuchungen von Julius Morgenroth andere physiologische Wirkungen besitzen. Außerdem ist höchstens von »Chinologen« — so wurden gelegentlich die mit den Alkaloiden der Chinarinde sich befassenden Chemiker, Pharmakologen und Mediziner genannt — das Sich-aneignen der vielen, zudem recht ähnlich klingenden Trivialnamen zu verlangen. Allerdings wird niemand daran denken, die geläufigen Namen der als Heilmittel dienenden China-Alkaloide, also in erster Linie des Chinins selbst, auszumerzen.

¹⁾ B. 52, 1668 [1919].

Die rationelle Benennung ist an die Einführung eines Trivialnamens für jene Muttersubstanz des Chinins gebunden. Diese Substanz der Formel III, welche ein disubstituiertes Methan darstellt und demgemäß als [Chinuclidyl-2]-[chinolyl-4']-methan zu registrieren ist, schlage ich vor in Zukunft kurz Ruban¹⁾ zu nennen. Der Name ist im Einvernehmen mit Hrn. Prof. Dr. Jacobson gewählt und soll die Fundstätte der China-Alkaloide andeuten. Sie sind ja bisher nur in Pflanzen aufgefunden, die zur Familie der Rubiaceen gehören; und Czapek hat in seiner Biochemie der Pflanzen, II. Aufl., Bd. 8, S. 102 [1921] bei den Chinolinbasen ein besonderes Kapitel »Alkaloide der Rubiaceen«.

Den Ort der eingetretenen Substituenten bezeichnet man am Chinolin-Kern in der üblichen Weise mit α , β , γ , *ortho* usw. oder besser mit akzentuierten Ziffern 1, 2 usw., an den übrigen Stellen mit den Ziffern 1—9, wobei man mit der Numerierung beim N des Chinuclidinkerns beginnt und bei dem an der γ -Stelle des Chinolin-kerns haftenden C endet.

Die Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung 1.8 wird bei den China-Alkaloiden besonders leicht gesprengt. Die bemerkenswerteste Sprengung ist die bei ihrer Umlagerung in die sog. Chinatoxine²⁾. So lagert sich z. B. das Chinin (I.) in das Chinotoxin (II.) um. Andererseits nimmt die (partielle) Synthese des Chinins³⁾ den Weg über dieses Chinotoxin. Es ist daher zur Vermeidung von äußerst schleppenden Namen zweckmäßig, für das den Chinatoxinen zugrunde liegende zweifach substituierte Propan der Formel IV. sich ebenfalls eines Trivialnamens zu bedienen. Ich schlage für IV. den Namen Rubatoxan⁴⁾ vor und übertrage die Bezifferung der Stellungen vom Ruban auf das Rubiatoxan. Dementsprechend sind die drei den Piperidin- und den Chinolin-Kern zusammenhaltenden C-Atome vom Piperidin ausgehend mit 7, 8 und 9 zu beziffern.

¹⁾ Noch besser wäre der Name »Rubian« gewesen. Diesen Namen hat aber Schunck dem Bitterstoff des Krapps gegeben (A. 66, 204 [1848]). Siehe hierzu auch Ernst Schmidt, Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, 5. Aufl., II, 1989 [1911].

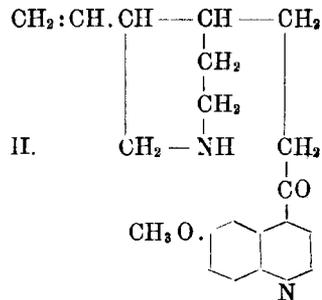
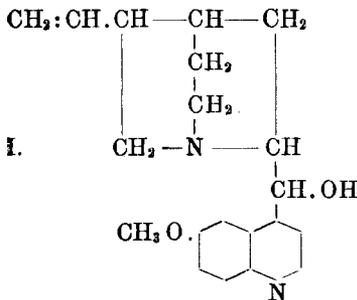
²⁾ Nach dem Vorschlage von Hrn. Prof. P. Jacobson, B. 40, 3280 [1907].

³⁾ B. 51, 466 [1918].

⁴⁾ Über die Synthese des einfachsten Chinatoxins, nämlich des 9-Oxorubatoxans, siehe die folgende XXIV. Abhandlung: Zur Kenntnis der China-Alkaloide.

- Nach der neuen Nomenklatur hätte man also künftig zu benennen:
- das Chinin als Vertreter der China-Alkaloide (oder China-Alkohole):
6'-Methoxy-3-vinyl-rubanol-(9),
 - das Chininchlorid als Vertreter der Chloride:
9-Chlor-6'-methoxy-3-vinyl-ruban,
 - das Chinen¹⁾ als Vertreter der Anhydrobasen:
6'-Methoxy-3-vinyl-ruben-(8),
 - das Desoxy-chinin als Vertreter der Desoxybasen:
6'-Methoxy-3-vinyl-ruban,
 - das Chitenin als einen Vertreter der durch Oxydation von vinylhaltigen
China-Alkaloiden hervorgehenden Tenine:
9-Oxy-6'-methoxy-ruban-3-carbonsäure,
 - das Hydro-chinin als einen Vertreter der äthylhaltigen China-Alkaloide:
9-Oxy-6'-methoxy-3-äthyl-ruban,
 - das Chininon als einen Vertreter der Chinaketone:
6'-Methoxy-3-vinyl-rubanon-(9),
 - das Chinotoxin der Formel II. als einen Vertreter der Chinatoxine²⁾:
6'-Methoxy-3-vinyl-rubatoxanon-(9).

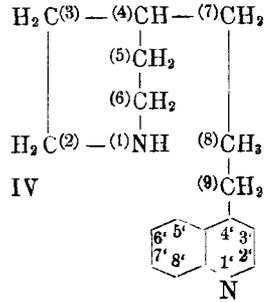
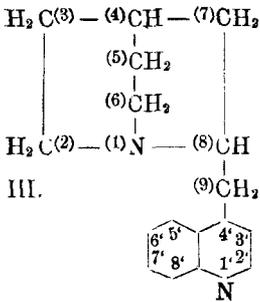
Ich benutze die Gelegenheit, zu einer von Ruzicka³⁾ gewählten Bezeichnungsweise Stellung zu nehmen. Er nennt nämlich ganz allgemein 4-Chinolyl-ketone (C₉H₆N)—CO—R mit einer Aminogruppe in R Chinatoxine. Es scheint mir aber nicht zweckmäßig, den Ausdruck »Chinatoxine« auch auf Verbindungen auszudehnen, die sich nicht mehr als Derivate des Rubatoxanons auffassen lassen.



¹⁾ Es ist übrigens fraglich, ob die in der Literatur als Anhydrobasen beschriebenen Stoffe die Kohlenstoff-Doppelbindung 8,9 enthalten. In Gemeinschaft mit Ernst Schmidt (Untersuchungen über Cinchen und Neurin, Dissertat., Jena 1913) habe ich festgestellt, daß Hydro-cinchen bei der Reduktion nach Paal-Skita nicht angegriffen wird. Und bereits Königs (B. 27, 2291 [1894]) hat beobachtet, daß Cinchen nicht 2 Mol. Halogenwasserstoff oder 4 At. Brom addiert. Zurzeit ist Hr. stud. Bartels im Hamburger Chemischen Staatsinstitut mit einer vergleichenden Untersuchung der Anhydrobasen beschäftigt; vergl. a. Giemsa und Halberkann, B. 54, 1175 [1921].

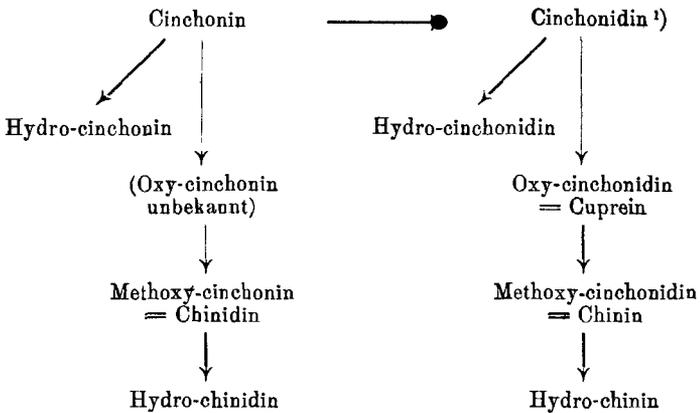
²⁾ Diesen Vertreter der Chinatoxine nannte man früher nach dem Vorschlage von Pasteur Chinicin, einen Namen, den später v. Miller und Rhode durch Chinotoxin ersetzten.

³⁾ Helv. chim. acta 5, 482, 486 [1921].



II. Über Isomerie-Erscheinungen.

Das Chinin und seine 8 Nebenalkaloide kann man so in Reihen anordnen, daß das Cinchonin und das Cinchonidin an der Spitze stehen und die übrigen als deren Derivate erscheinen:



In der Anordnung sind die experimentell verwirklichten Übergänge durch fett gedruckte Pfeile hervorgehoben und die Paare struktur-identischer, aber stereoisomerer Alkaloide horizontal nebeneinander gestellt.

Das Allgemeine der Isomerie-Erscheinungen im Gebiet der China-Alkaloide läßt sich also im wesentlichen an einem dieser Paare darlegen. Ich wähle nicht das Paar, zu dem das spezifische Heilmittel Chinin gehört, sondern das erste, weil bei ihm die Verhältnisse am einfachsten liegen und auch am besten durchforscht sind.

¹⁾ Die wechselseitige Umlagerung der stereoisomeren Alkaloide wird von mir studiert. Siehe Koenigs und Husmann, B. 29, 2185 [1896] und Paul and Cownley, C. 1897, I 606.

beiden Carboxylgruppen auf derselben Seite der Ringebene zur Anhydridbildung befähigt sind, die *trans*-Formen dagegen nicht.

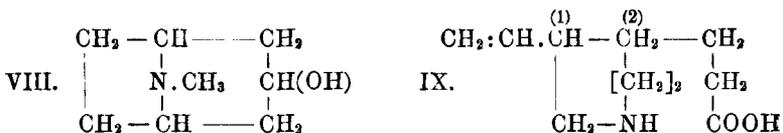
Infolge dieser Abhängigkeit der Konfigurationen an den beiden asymmetrischen Zentren sinkt die Zahl der realisierbaren Formen von 32 auf 16, demnach scheinbar auf 2⁴.

In jener Abhandlung »Stereochemische Forschungen« habe ich über den räumlichen Bau des Cinchonins und Cinchonidins geschrieben¹⁾: »Cinchonin und Cinchonidin haben in bezug auf die beiden Kohlenstoffatome (1) und (2) dieselbe räumliche Anordnung.« »Die Stereoisomerie des Paares Cinchonin-Cinchonidin wird durch die spiegelbildliche Anordnung an (3) verursacht. Über die Anordnung an dem vierten noch bleibenden asymmetrischen Kohlenstoffatom (4) läßt sich nichts Bestimmtes aussagen.«²⁾

Das Einbeziehen der Hypothese vom asymmetrischen dreiwertigen Stickstoffatom ist, wie oben erwähnt, durch die Fortschritte im Aufbau der China-Alkaloide notwendig geworden.

Von den Reaktionen zur Totalsynthese von China-Alkaloiden sind es drei, die eine eingehende Beachtung stereochemischer Verhältnisse verlangen. Der von mir eingeschlagene Weg zerfällt in 5 Wegstrecken, das sind: 1. die Synthese der Cinchoninsäure und der Chininsäure; 2. die Synthese der beiden einen Piperidin-Rest enthaltenden Propionsäuren, nämlich des sog. Homo-merochinens und des Homo-cincholoipons; 3. die Zusammenschweißung beider Paare von Säuren zu den Chinatoxinen; 4. die Ringschließung der Chinatoxine zu den Chinaketonen, und zwar entweder über Brom-imine oder über Brom-ketone hinweg, endlich 5. die Reduktion der Chinaketone zu den China-Alkaloiden selbst.

Die Totalsynthese der stereoisomeren Alkaloide Cinchonin und Cinchonidin geht über das Homo-merochinen (IX.) hinweg. Das

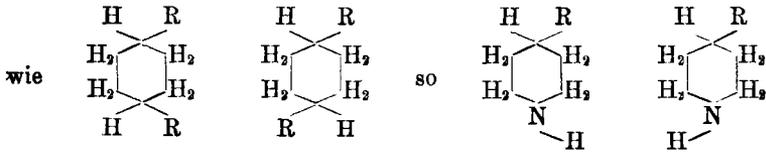


Molekül des Homo-merochinens enthält drei asymmetrische Zentren, die beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome (1) und (2) und das asymmetrische Stickstoffatom. Der Theorie nach können also bei der Synthese 2³ = 8 stereoisomere Säuren entstehen. Es müssen die in

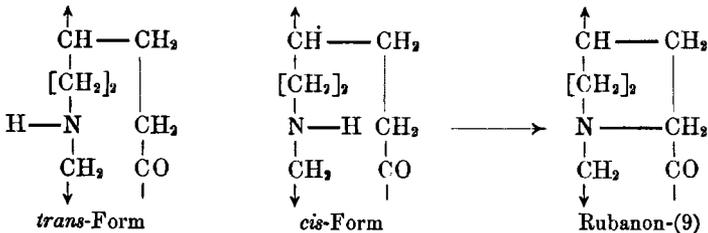
¹⁾ A. 373, 89 und 91 [1910].

²⁾ Diese Sätze gelten auch für die übrigen stereoisomeren Paare der China-Alkaloide.

säure¹⁾ infolge der relativen Asymmetrie in zwei diastereomeren Formen, einer *cis*- und einer *trans*-Form, entsprechend den Formelbildern:



aufzutreten²⁾. Demnach ist nur die *cis*-Form³⁾ direkt zur Bildung eines Chinuclidin-Derivates:



befähigt, während die *trans*-Form entweder überhaupt nicht die Ringschließung erleidet oder erst nach Umlagerung in die isomere *cis*-Form.

Der Versuch lieferte das Rubanon-(9) in einer Rohausbeute von etwa 50%⁴⁾. Es hat also den Anschein, als ob in diesem synthetisierten Chinatoxin tatsächlich das Gemenge der beiden von der Theorie geforderten diastereomeren Formen vorläge und sich nur die eine Form, nämlich das *cis*-Isomere, in das Chinaketon verwandeln ließe. Indessen bedarf diese Schlußfolgerung einer Bestätigung, da bisher nur mit relativ geringen Mengen von Rubatoxonan gearbeitet wurde.

¹⁾ A. 245, 128 [1888].

²⁾ Noch einfacher als bei den Rubatoxononen sind diese Isomerie-Erscheinungen bei einfacher gebauten 4-substituierten Piperidinen und deren N-Derivaten zu studieren. Mit derartigen Untersuchungen bin ich in Gemeinschaft mit meinem Assistenten Hrn. Dr. O. Wagner zurzeit beschäftigt.

³⁾ In der Schreibweise Ladenburgs, B. 26, 862 [1893].

⁴⁾ Die gleiche Ausbeute ergab ein Parallelversuch mit dem Methoxyrubatoxonon.

Es sei ergänzend hervorgehoben, daß diejenigen Chinatoxine, welche aus den China-Alkaloiden bei der Pasteurschen Umlagerung hervorgehen und eine bestimmte der theoretisch möglichen optisch aktiven stereoisomeren Formen darstellen — höchstens könnte am asymmetrischen Stickstoffatom eine Racemisierung erfolgt sein —, bei der Regenerierung des Chinuclidin-Ringes 80% und mehr der berechneten Menge des betreffenden Chinaketons geben.

zugreifen, 1. das Hydro-cinchonin, 2. das Hydro-cinchonidin, 3. ein stereoisomerer Alkohol vom Schmp. 126°, 4. ein stereoisomerer Alkohol vom Schmp. 106°.

Der Beweis für die Gleichheit der Struktur der beiden künstlichen Alkohole mit dem natürlichen Hydro-cinchonin und Hydro-cinchonidin wurde durch deren Rückverwandlung in das Hydro-cinchoninon, und zwar über das Hydro-cinchotoxin hinweg, erbracht¹⁾.

Diese Erörterungen über »Isomerie-Erscheinungen« fassen als eine allgemeine Einleitung das Theoretische einer Reihe von Experimentaluntersuchungen zusammen, deren erste die nachstehende bildet.

Diese Untersuchungen hätte ich nicht ohne die Unterstützung mit Ausgangsmaterial seitens der Vereinigten Chininfabriken vorm. Zimmer & Co. in Frankfurt a. M. durchführen können. Ich möchte daher auch an dieser Stelle den Vereinigten Chininfabriken, insbesondere Hrn. Direktor Dr. Albert Weller, herzlich danken.

66. Paul Rabe, Karl Kindler und Otto Wagner: Zur Kenntnis der China-Alkaloide, XXIV.: Über die Synthese vinylfreier Chinatoxine und Chinaketone.

[Mitteilung aus d. Chemischen Staatsinstitut d. Universität Hamburg.]

(Eingegangen am 7. Januar 1922.)

In einer früheren Mitteilung²⁾ haben Rabe und Kindler den Aufbau der β -[4-Piperidyl]-propionsäure (I.), ausgehend vom 4-Methyl-pyridin des Steinkohlen-Teers, beschrieben und die Kondensation dieser Säure mit Cinchoninsäure und mit Chininsäure in Aussicht gestellt. Wir haben diese Kondensation durchgeführt und sind dabei zu Verbindungen gelangt, die mit den sog. Chinatoxinen sehr nahe verwandt sind und sich genau wie die Chinatoxine selbst in Derivate des Chinuclidins, des dem Chinin zugrunde liegenden bicyclischen Ringsystems, überführen lassen. Man kann demnach diese so synthetisierten Verbindungen als die einfachsten Vertreter der Chinatoxine und der Chinaketone auffassen. Wir bezeichnen sie unter Verwendung der in der voranstehenden Mitteilung gegebenen Nomenklatur und stellen die längeren, die Konstitution genau wiedergebenden Namen daneben.

¹⁾ Elisabeth Müller »Über Isomerie-Erscheinungen beim Hydro-cinchoninon«, Dissertat., Hamburg 1920.

²⁾ B. 52, 1842 [1919].