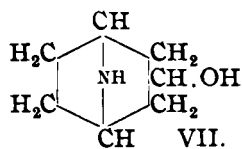
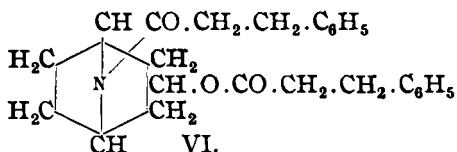
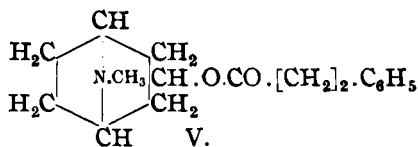
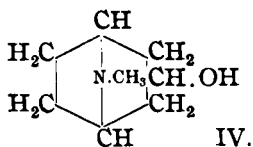


Unter den Naturprodukten fallen unter diesen Typus die China-Alkaloide und das Spartein. Mit Rücksicht auf die Leicht-Veränderlichkeit des Julolidins und Lilolidins und die Schwerzugänglichkeit des Piperolidins wählten wir für unsere ersten Versuche Basen der China-Reihe.

Die zunächst mit Chinin und Cinchonin ausgeführten Versuche brachten uns eine Enttäuschung. Beim Kochen mit wasser-freien Säuren — wir wählten hier und für die späteren Umsetzungen vor allem die von unseren früheren Beobachtungen her als besonders geeignet erkannte Hydrozimtsäure — findet mit großer Leichtigkeit eine Veresterung des alkohol. Hydroxyls statt, aber eine weitere Einwirkung auf den Chinuclidin-Ring läßt sich ohne Zuhilfenahme extremer Bedingungen nicht erreichen. Erhitzt man die Ester mit Hydrozimtsäure längere Zeit über 200°, so erfolgt wohl eine Umsetzung, aber das Molekül wird zu tiefgreifend verändert, als daß sich wohldefinierte Produkte der Reaktion noch fassen lassen.

Eine mit dem Tropin (IV) ausgeführte Versuchsreihe zeigte uns dann, wie man das Molekül des Chinins bzw. Cinchonins umzuformen hat, um die neuartige Ringsprengung zu erzwingen. Gegenüber dem sauerstoff-



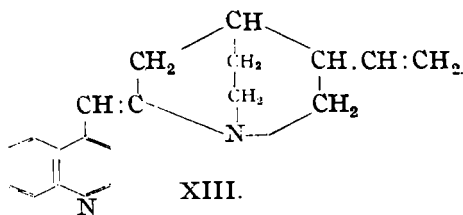
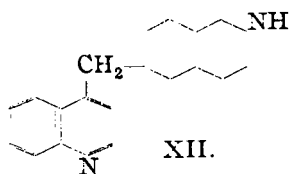
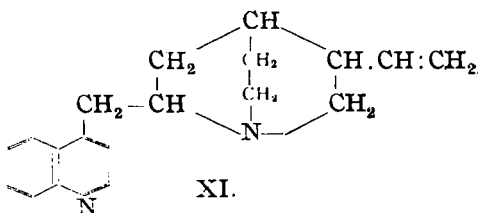
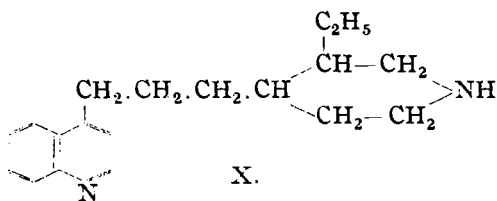
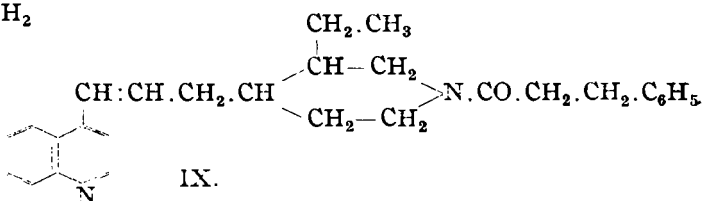
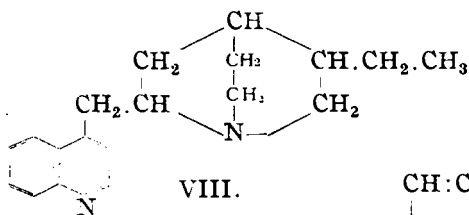
freien Tropan (IV, OH = H), das durch Säuren sehr leicht am N angegriffen wird⁴⁾, erweist sich nämlich Tropin bei Entalkylierungsversuchen als sehr widerstandsfähig: es wird lediglich am OH verestert. Erst wenn man Hydrocinnamoyl-tropin (V) von neuem energisch mit Hydrozimtsäure umsetzt, gelingt es zu einem Bruchteil, die N-Methylgruppe gegen den Hydrozimtsäure-Rest auszutauschen. Geleitet von diesen Erfahrungs-Tatsachen, für die uns eine plausible Erklärung im Augenblick noch fehlt, gingen wir, und zwar mit bestem Erfolg, vom Chinin und Cinchonin zu ihren hydroxyl-freien Abkömmlingen über, die man bekanntlich erhält, wenn die OH-Gruppe durch Chlor ersetzt und das Chlor reaktiv entfernt wird.

Um die Verhältnisse möglichst einfach zu gestalten, begannen wir mit dem Dihydro-desoxy-cinchonin (VIII). Wir stellten fest, daß nunmehr bei Abwesenheit von OH die Sprengung des Chinuclidin-Ringes leicht erfolgt, während natürlich der Chinolin-Ring, wie in früheren Beispielen⁵⁾, intakt bleibt; die Ringöffnung führt, indem das primär entstehende Säure-Einlagerungsprodukt Wasser verliert, zu einem ungesättigten Amid, dem

⁴⁾ J. v. Braun u. K. Weißbach, l. c.

⁵⁾ l. c.

wir mit größter Wahrscheinlichkeit Formel IX erteilen zu können glauben: denn aus der Umwandlung der China-Alkaloide in die sog. China-Toxine weiß man, daß von allen N-C-Bindungen des Chinuclidin-Ringes die nach der Chinolin-Hälfte hinführende die schwächste ist, und überdies überzeugten wir uns, daß das Cinchen (XIII), bei welchem die der Desoxy-cinchonin-Umformung analoge Ringsprengung strukturellen Schwierigkeiten begegnet, sich der Hydro-zimtsäure gegenüber in der Tat resistent verhält. Das Amid IX läßt sich nun zur zugehörigen Base verseifen, und diese nimmt (ebenso wie übrigens das Amid selbst) leicht ein Molekül Wasserstoff auf unter Bildung des gesättigten Amins X.



Überraschend war das Ergebnis, das wir daraufhin beim ungesättigten Desoxy-cinchonin (XI) erhielten: eine Umformung findet wohl mit gleicher Leichtigkeit wie bei VIII statt, das Reaktionsprodukt erweist sich auch erwartungsgemäß um zwei Atome Wasserstoff ärmer, aber es zeigt einen gesättigten Charakter: weder das Amid, noch die daraus durch Verseifung entstehende, gut krystallisierte, sekundär-tertiäre Base zeigen die Permanganat-Reaktion, auch nahmen sie nicht mehr als Spuren Wasserstoff auf.

Wir glauben, die Verhältnisse nicht anders deuten zu können, als daß unter den Bedingungen der Reaktion aus der ursprünglich entstehenden Gruppie-

rung Chinolin — $\text{CH}:\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}:\text{CH}_2$ durch Aufeinanderwirkung der 2 doppelten Bindungen ein gesättigtes, also bicyclisches System gebildet wird, für welches verschiedene strukturelle Möglichkeiten vorliegen. Ohne sie alle im einzelnen zu diskutieren, wollen wir XII als Beispiel anführen und möchten nur bemerken, daß, während die Aufeinanderwirkung von 2 Doppelbindungen, die durch eine Zwei-Kohlenstoff-Kette voneinander getrennt sind, wohl bekannt ist (wir erinnern an die Verhältnisse in der Geranium-Reihe und an die Cyclisierung des Kautschuks), Veränderungen analoger Art dort, wo der Abstand der Doppelbindungen ein größerer ist, unseres Wissens noch nie beobachtet worden sind. Wir sind im Begriff, die Angelegenheit an einfacherem Material zu prüfen, und müssen bis zu einer Klärung der Verhältnisse die Beantwortung der Frage verschieben, welche Formel dem Säure-Umformungsprodukt von XI am wahrscheinlichsten zuzuschreiben ist, insbesondere ob es nicht etwa einen durch Zusammenschluß der beiden Doppelbindungen gebildeten 4- und 5-gliedrigen Doppelring enthält.

Ein weiteres, in der gleichen Richtung liegendes Beispiel lieferte uns das Desoxy-chinin (XI mit einer im Chinolin-Kern in 6-Stellung befindlichen CH_2O -Gruppe), aber die Reaktion verläuft hier nicht ganz so glatt wie beim Desoxy-cinchonin, und das Reaktionsprodukt erscheint infolge mangelnder Krystallisations-Fähigkeit für die konstitutionelle Erforschung zunächst weniger geeignet als die Ringsprengungsbasis aus XI.

Beschreibung der Versuche.

Tropin.

Vermischt man Tropin (1 Mol.) mit Hydro-zimtsäure (2 Mol.) und erwärmt auf 200° , so findet selbst nach 24 Stdn. keine merkliche Bildung einer säure-unlöslichen Verbindung statt. Man nimmt die dunkle, zähe Masse in Äther auf, entzieht mit Alkali die überschüssige Hydro-zimtsäure, schüttelt dann mit verd. Säure (im Äther verbleibt so gut wie nichts), sättigt die gelblich gefärbte saure Lösung mit Pottasche und fraktioniert das abgeschiedene gelbliche Öl. Es geht unter 0.8 mm bei $158-160^\circ$ farblos über und erstarrt nach langem Stehen zu einer weißen Krystallmasse vom Schmp. 20° . Ausbeute ca. 60%.

0.1253 g Sbst.: 5.7 ccm N (19° , 757 mm). — $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$. Ber. N 5.13. Gef. N 5.30.

Die weitere Umsetzung des so gebildeten Hydrocinnamoyl-tropins mit Hydro-zimtsäure vollzieht sich äußerst langsam: selbst nach 10-stdg. Erhitzen auf 200° enthält die resultierende, braun gefärbte, aber kaum Anzeichen einer Verharzung aufweisende Masse noch die Hauptmenge des Ausgangsmaterials in unveränderter Form; man nimmt mit Äther auf, entzieht die Hydro-zimtsäure durch Schütteln mit Alkali, dann alles Basische durch Säure, trocknet die ätherische Lösung, äthert ab und fraktioniert das zurückbleibende dicke Öl im Hochvakuum: nach einem kleinen, um 150° übergehenden Vorlauf, der im wesentlichen aus dem Methylamid der Hydro-zimtsäure besteht und offenbar durch eine geringe tiefergreifende Zersetzung gebildet wird, destilliert der Rest, kaum einen Rückstand hinterlassend, bei $240-242^\circ$ als dickes, gelbliches, nicht erstarrendes Öl. Die Ausbeute beträgt um 15% d. Th.

0.1216 g Sbst.: 3.7 ccm N (20° , 742 mm). — $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$. Ber. N 3.58. Gef. N 3.46.

Verseift man die zwei Hydro-zimtsäure-Reste enthaltende Verbindung mit konz. Salzsäure bei 110°, macht alkalisch und treibt Wasserdampf durch, so verflüchtigt sich eine wasser-lösliche Base, die durch etwas Nor-tropidin verunreinigtes Nor-tropin darstellt: das durch Eindampfen mit Salzsäure erhaltene, noch nicht einheitliche Chlorhydrat wurde ins Goldsalz verwandelt und dieses durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Wasser gereinigt⁶⁾.

Cinchonin.

Wird Cinchonin mit 3–4 Mol. Hydro-zimtsäure vermischt und auf 200–210° erwärmt, so färbt sich die Masse nach kurzer Zeit dunkelrot, und im Steigrohr erscheinen Wassertropfen. Unterbricht man das Erwärmen nach 1½ Stdn., nimmt den roten Sirup in einem Gemisch von Äther und Methylenchlorid auf, schüttelt mit Alkali durch und destilliert, so verflüchtigt sich unter 0.15 mm bei 352–355°, kaum einen Rückstand hinterlassend, der Hydro-zimtsäure-ester des Cinchonins als dickes, beim Erkalten zu einem Glas erstarrendes Öl, das beim Verseifen wieder Cinchonin zurückliefert.

0.1268 g Sbst.: 7.25 ccm N (18°, 746 mm). — $C_{28}H_{30}O_2N_2$. Ber. N 6.57. Gef. N 6.57.

Beim Ausdehnen des Erhitzens auf 8–10 Stdn. oder bei Anwendung einer höheren Umsetzungs-Temperatur wird der Ester weiter verändert, es entstehen jedoch nur schwer faßbare Produkte einer tiefgreifenden Zersetzung.

Desoxy-dihydro-cinchonin (VIII)

vom Schmp. 74⁰⁷⁾ setzt sich mit 1 Mol. Hydro-zimtsäure bei 200° sehr schnell um; bricht man die Reaktion, bei der auch Wasser gebildet wird, nach 1½ Stdn. ab, nimmt die zähe, dunkle Masse in Äther-Methylenchlorid auf und destilliert nach dem Waschen mit Alkali, so erhält man unter 0.15 mm eine kleine Fraktion um 90° (A), während sich der Rest (B) fast ohne Rückstand als goldgelbes, dickes Öl bei 300–303° verflüchtigt. A konnte durch das Pikrat als Lepidin charakterisiert werden, B, dessen Menge um 90% d. Th. beträgt, besitzt die Zusammensetzung des Einlagerungsproduktes von Hydro-zimtsäure in Desoxy-dihydro-cinchonin weniger ein Molekül Wasser (IX).

0.1149 g Sbst.: 0.3435 g CO₂, 0.0837 g H₂O.

$C_{28}H_{34}ON_2$. Ber. C 81.55, H 7.77. Gef. C 81.55, H 8.15.

Die Verbindung hat basische Eigenschaften, liefert aber keine wohlcharakterisierten Salze. Sie verhält sich gegen Permanganat ungesättigt und verschluckt in Holzgeist-Lösung in Gegenwart von Pd-Tierkohle genau 1 Mol. Wasserstoff. Das resultierende gesättigte Hydrozimtsäure-amid unterscheidet sich weder im Siedepunkt noch im Aussehen vom ungesättigten.

0.1096 g Sbst.: 0.3261 g CO₂, 0.0850 g H₂O.

$C_{28}H_{34}ON_2$. Ber. C 81.16, H 8.21. Gef. C 81.17, H 8.65.

Die Abspaltung des Hydro-zimtsäure-Restes aus B verläuft unter gewöhnlichem Druck ziemlich schwierig und verlangt zur restlosen Durchführung bei Anwendung von 20-proz. Schwefelsäure, die man zweckmäßig im 10-fachen Überschuß nimmt, 70-stdg. Erwärmen auf dem Wasser-

⁶⁾ vergl. Willstätter, B. 29, 1638 [1896].

⁷⁾ vergl. Schöpf, A. 465, 127 [1928].

bade. Man entfernt die Hydro-zimtsäure durch Ausäthern und fällt mit Alkali die der Verbindung IX entsprechende sekundär-tertiäre Base als ein hellgelbes dickes Öl, das unter 0.1 mm bei 202–204° siedet und auch bei längerem Abkühlen nicht krystallisiert.

0.1131 g Sbst.: 0.3363 g CO₂, 0.0871 g H₂O. — 8.259 mg Sbst.: 0.733 ccm N (18°, 760 mm).

C₁₉H₂₄N₂. Ber. C 81.43, H 8.57, N 10.00. Gef. C 81.12, H 8.62, N 10.40.

Die Salze der Base sind amorph bzw. ölig, bis auf das Platinsalz, das in festen hellorange Flocken ausfällt, sich von 250° ab dunkel färbt und zwischen 300° und 310° zersetzt.

Wie das Hydro-zimtsäure-amid B, nimmt auch die ihr entsprechende Base mit Pd + H₂ scharf 1 Mol. Wasserstoff auf und liefert das gleichsiedende und gleichaussehende gesättigte Amin X,

0.1206 g Sbst.: 0.3561 g CO₂, 0.0986 g H₂O.

C₁₉H₂₄N₂. Ber. C 80.85, H 9.22. Gef. C 80.53, H 9.15.

dessen Salze ebensowenig krystallisationsfreudig sind. Das eine Ausnahme bildende Platinsalz zersetzt sich zwischen 275° und 290°.

Durch erschöpfende Reduktion (mit Natrium und Alkohol) läßt sich in der Dihydro-base schließlich noch die Pyridin-Hälfte des Chinolin-Ringes mit 4 Atomen H beladen. Das resultierende, in der üblichen Weise isolierte diskundäre Amin hat fast den gleichen Siedepunkt wie das tertiär-sekundäre Ausgangsprodukt und wurde von uns einstweilen nicht näher untersucht.

Desoxy-cinchonin XI

vom Schmp. 91°⁸⁾ verhält sich gegen Hydro-zimtsäure genau so wie Desoxy-dihydro-cinchonin und liefert an basischen Produkten, wenn man ganz wie oben verfährt, eine kleine Menge Lepidin, und mit ca. 60% Ausbeute ein hellbraun gefärbtes, nicht krystallisierendes dickes Öl, das unter 0.2 mm bei 318–325° destilliert.

7.407 mg Sbst.: 0.445 ccm N (18°, 765 mm). — C₂₀H₂₀ON₂. Ber. N 6.83. Gef. N 7.08.

Obwohl die Substanz, deren Salze übrigens wenig krystallisationsfreudig sind, 2 doppelte Bindungen enthalten sollte, erweist sie sich gegen Permanganat beständig und nimmt auch durch Pt oder Pd aktivierten Wasserstoff nur in Spuren auf.

Die gleiche Eigenschaft kommt auch ihrem Verseifungsprodukt zu (vergl. Formel XII), das wir ähnlich wie in der Desoxy-dihydro-cinchonin-Reihe mit 20-proz. Schwefelsäure erhielten. Es siedet unter 0.2 mm bei 215–220° als dickes, hellgelbes Öl, erstarrt aber sehr bald krystallin. Es ist leicht löslich in Benzol, schwer löslich in Petroläther und wird durch Umkrystallisieren aus einem Gemisch dieser beiden Lösungsmittel als farblose Krystallmasse erhalten. Die Verbindung erweist sich analysenrein, zeigt aber auch nach mehrmaligem Umkrystallisieren keinen ganz scharfen Schmelzpunkt: sie erweicht bei ca. 167° und schmilzt zwischen 174° und 177°. Vermutlich stellt sie ein unter den energischen Bedingungen des Abbaues gebildetes Gemisch von Raum-isomeren dar.

⁸⁾ Rabe, A. 373, 105 [1910].

0.1051 g Sbst.: 0.3154 g CO₂, 0.0770 g H₂O. — 0.0938 g Sbst.: 10.1 ccm N (20°, 760 mm). — 0.1662 g Sbst. in 15 g Benzol: $\Delta = 0.195^{\circ}$.

C₁₉H₂₂N₂. Ber. C 82.08, H 7.91, N 10.08, Molgew. 278.

Gef. „ 81.72, „ 8.24, „ 10.04, „ 288.

$$[\alpha]_D^{25} = (+12.13^{\circ} \times 100) / (1 \times 0.8290 \times 12.08) = +99.24^{\circ}.$$

Im Gegensatz zur gut krystallisierenden Base selbst sind die Salze teils zerfließlich, teils amorph.

Durch Erhitzen mit Essigsäure-anhydrid wird eine feste Monoacetylverbindung gebildet, die aus Ligroin als farbloses, feines Pulver vom Schmp 194–196° (nach Sintern von 185° ab) herauskommt:

0.1050 g Sbst.: 0.3016 g CO₂, 0.0721 g H₂O.

C₂₁H₂₄ON₂. Ber. C 78.75, H 7.50. Gef. C 78.38, H 7.68,

und sich mit Jodmethyl zu einem aus Alkohol als gelbes Krystallpulver abscheidenden Jodmethylat vom Zers.-Pkt. 230° vereinigt.

0.1397 g Sbst.: 0.0695 g AgJ. — C₂₂H₂₇ON₂J. Ber. J 27.29. Gef. J 26.90.

Die Benzoyl- und selbst die *p*-Nitrobenzoylverbindung sind weniger krystallisationsfreudig als die Acetylverbindung und konnten nicht in reiner Form gewonnen werden.

Behandelt man die Base mit Natrium und Alkohol, so werden bei 2-maliger Wiederholung der Operation 4 Atome Wasserstoff zugeführt. Das resultierende diskundäre Amin siedet unter 0.2 mm bei 210–212° als dickes, gelbes Öl und erstarrt nach dem Erkalten zu einem Glas.

0.1173 g Sbst.: 0.3500 g CO₂, 0.0975 g H₂O.

C₁₉H₂₆N₂. Ber. C 80.85, H 9.22. Gef. C 81.38, H 9.30.

Es liefert wenig krystallisationsfähige Salze und geht beim Behandeln mit Essigsäure-anhydrid in eine säure-unlösliche Diacetylverbindung über, die aber nicht krystallisiert und beim Überdestillieren im Hochvakuum (Sdp._{0.3} 250–260°) eine geringe Zersetzung erleidet, so daß sie keine völlig stimmenden Analysenwerte ergab.

Cinchen (XIII)

wird, wenn es, ähnlich dem Desoxy- und Dihydro-desoxy-cinchonin, mit Hydro-zimtsäure 1½–2 Stdn. auf 200° erwärmt wird, nicht merklich verändert. Der säure-lösliche Teil der braunen Reaktionsmasse destilliert nach dem Freimachen mit Alkali und Aufnehmen in Äther, unter 0.5 mm, nur eine ganz kleine Menge von höher Siedendem zurücklassend, zwischen 205° und 210° als bald erstarrendes Öl über, das sich mit dem Ausgangsmaterial identisch erweist (Schmp. 122°, Mischprobe).

Desoxy-chinin⁹⁾

zeigt im ganzen das Verhalten des Desoxy-cinchonins, nur ist seine Umsetzung mit Hydro-zimtsäure eine weniger vollständige. Erhitzt man 1½ Stdn. auf 200° und verarbeitet die dunkle Reaktionsmasse in der früher beschriebenen Weise, so gibt der säure-lösliche Teil, ein dickes, dunkles Öl, beim Destillieren einen kleinen dünnflüssigen Vorlauf, der durch das Pikrat vom Schmp. 123° als Methoxy-lepidin diagnostiziert werden konnte¹⁰⁾; die Temperatur steigt dann schnell, und unter 0.3 mm erhält man bis gegen 270° eine bedeutende, im wesentlichen aus Desoxy-chinin bestehende Fraktion; dann steigt die Temperatur abermals, und um 340°

⁹⁾ bearbeitet von Hrn. W. Pinkernelle.

¹⁰⁾ vergl. B. 45, 1803 [1912].

