

404. Paul Rabe, Wilhelm Huntenburg, Albrecht Schultze und Gunther Volger¹⁾: Die Totalsynthese der China-Alkaloide Hydro-chinin und Hydro-chinidin (Zur Kenntnis der China-Alkaloide, XXV. Mitteil. ²⁾).

[Aus d. Chem. Staatsinstitut, Hamburg, Universität.]

(Eingegangen am 14. August 1931.)

Die ersten Veränderungen, welche sämtliche China-Alkaloide durch milde wirkende Reagenzien erleiden, sind die Umlagerung in China-Toxine (Pasteur 1853, v. Miller und Rohde 1894) und die Oxydation zu China-Ketonen (Rabe 1908). Ihre Deutung und Verwertung hat die analytischen Untersuchungen über die Konstitution des Chinins im Jahre 1908 zum Abschluß gebracht.

Beide Veränderungen spielen sich an der empfindlichsten Stelle des Moleküls jedes China-Alkaloids ab. Angesichts der tiefgreifenden, nicht umkehrbaren Umlagerungen, die man bei anderen mehrkernigen hydroaromatischen Naturstoffen (z. B. bei Terpenen und Camphern) festgestellt hatte, bedeutete die Zurückführung eines China-Ketons in das ursprüngliche Alkaloid³⁾ und die Überführung eines China-Toxins in ein China-Keton⁴⁾ die Bestätigung der aus dem analytischen Material gezogenen Schlüsse.

Diese rückläufigen Vorgänge bedeuteten aber noch mehr: sie bahnten den Weg zur Totalsynthese an. Die China-Toxine nämlich sind Ketone. Daher besteht die Möglichkeit, sie nach der Methode von Claisen aufzubauen. Vorversuche zur Synthese weniger verwickelt gebauter Ketone der Chinolin-Reihe⁵⁾ lehrten Bedingungen kennen, mit deren Hilfe es schließlich Rabe und Kindler⁶⁾ gelang, den Äthylester des von Kaufmann⁷⁾ aus dem Toxin des Hydro-cinchonins gewonnenen Homo-cincholoipons (in Form seiner *N*-Benzoylverbindung) mit dem Äthylester der Chininsäure zu einem China-Toxin, dem Hydro-chinotoxin, zu kondensieren. Demnach ist die Totalsynthese der aus dem Hydro-chinotoxin gewinnbaren China-Alkaloide gebunden einerseits an den Aufbau der Chininsäure, andererseits an den Aufbau des Homo-cincholoipons.

Der Aufbau beider Verbindungen und deren Verwendung zur Synthese von Hydro-chinin und Hydro-chinidin bildet den Inhalt der vorliegenden Abhandlung. Später folgen Mitteilungen über Totalsynthesen von anderen, in der China-Rinde enthaltenen Alkaloiden und von solchen Basen, die zwar mit China-Alkaloiden stereo-isomer sind, aber bisher in der Natur nicht aufgefunden wurden.

¹⁾ Hr. Dr. Wilhelm Hochstätter hat mich in den beiden letzten Jahren bei der Leitung von Untersuchungen, die dieser Abhandlung zugrunde liegen, in hingebender Weise unterstützt. Ich danke ihm für seine Hilfe. Rabc.

²⁾ XXIII. u. XXIV. Mitteil.: B. 55, 522, 532 [1922].

³⁾ P. Rabe, B. 41, 62 [1908]. ⁴⁾ P. Rabe, B. 44, 2088 [1911].

⁵⁾ P. Rabe u. R. Pasternack, B. 46, 1032 [1913]; P. Rabe u. K. Kindler, B. 50, 144 [1917].

⁶⁾ B. 51, 1360 [1918], 52, 1842 [1919].

⁷⁾ A. Kaufmann, E. Rothlin u. P. Brunnschweiler, B. 49, 2299 [1916]; s. a. P. Rabe u. K. Kindler, B. 51, 1360 [1918].

I. Aufbau der Chininsäure.

Schon 1918 wurde in der Arbeit von Rabe und Kindler „Über den Aufbau von China-Toxinen“ angedeutet⁸⁾, daß die Chininsäure mit Hilfe der Knorr'schen Chinolin-Synthese zu gewinnen sei. Die damals von Selikin⁹⁾ durchgeführten Versuche wurden inzwischen von uns methodisch verbessert. Knorr¹⁰⁾ geht von Anilin und Acetessigester aus und gelangt über das Acetessiganilid und das 2-Oxy-4-methyl-chinolin zum 4-Methyl-chinolin, „das durch Oxydation Cinchoninsäure liefert“.

Die Übertragung dieses Verfahrens auf *p*-Methoxy-anilin und Acetessigester hat einige Schwierigkeiten gemacht. Schließlich führte die Ausgestaltung der Methode aber doch zu einer präparativ brauchbaren Synthese der Chininsäure. Sie durchläuft sechs Stufen: 1. Kondensation von Acetessigester mit *p*-Methoxy-anilin zu Acetessig-*p*-methoxy-anilid (I)¹¹⁾; 2. Ringschließung von I mittels 90-proz. Schwefelsäure zu 2-Oxy-4-methyl-6-methoxy-chinolin (II); 3. Umsetzung von II mit einem Gemisch von PCl_5 und POCl_3 zu 2-Chlor-4-methyl-6-methoxy-chinolin (III); 4. Ersetzung von Chlor in III durch Wasserstoff a) mittels Aluminiumsulfid und Essigsäure, b) mittels elementaren Wasserstoffs bei Gegenwart von Palladiummohr und alkohol. Kali¹²⁾ unter Bildung von 4-Methyl-6-methoxy-chinolin (IV); 5. Kondensation von IV mit Benzaldehyd bei Gegenwart von überschüssigem Aldehyd und einer bestimmten Menge Zinkchlorid zu 4-Styryl-6-methoxy-chinolin (V); 6. Oxydation von V, gelöst in einer Mischung von Pyridin und Wasser, mit Kaliumpermanganat in der Kälte zu 6-Methoxy-chinolin-4-carbonsäure, der Chininsäure (VI). Der Weg der Synthese ist lang, die einzelnen Reaktionen verlaufen aber glatt.

II. Aufbau des Homo-cincholoipons.

Er bildet das Kernstück der vorliegenden Abhandlung.

Das Homo-cincholoipon (X) ist eine der optisch aktiven Formen der β -[3-Äthyl-4-piperidyl]-propionsäure. Diese Säure enthält zwei ungleichartige asymmetrische Kohlenstoffatome. Bei ihrer Synthese ist daher die Bildung von vier optisch-isomeren Säuren vorauszusehen.

Den einzuschlagenden Weg haben Rabe und Kindler¹³⁾ in der Arbeit über die Synthese der um eine Äthylgruppe ärmeren β -[4-Piperidyl]-propionsäure, ausgehend vom 4-Methyl-pyridin, später Rabe und Jantzen¹⁴⁾ in der Arbeit über die Synthese des 3-Äthyl-4-methyl-pyridins, des sog. β -Kol-

⁸⁾ B. 51, 1361 [1918]. Die dort und ebenso B. 54, 925 [1921] angekündigte Mitteilung „Zur Kenntnis der Knorr'schen Chinolin-Synthese“ folgt später. — Zur Frage der Synthese der Chininsäure siehe ferner A. Pictet u. Misner, B. 45, 1800 [1912]; A. Kaufmann u. Peyer, B. 45, 1805 [1912]; J. Halberkann, B. 54, 3079, 3090 [1921]; E. Thielepape, B. 55, 127 [1922]; A. Kaufmann, B. 55, 614 [1922].

⁹⁾ Hr. David Selikin kehrte 1918 in seine Heimat Rußland zurück und ist seitdem verschollen.

¹⁰⁾ A. 236, 69 [1886].

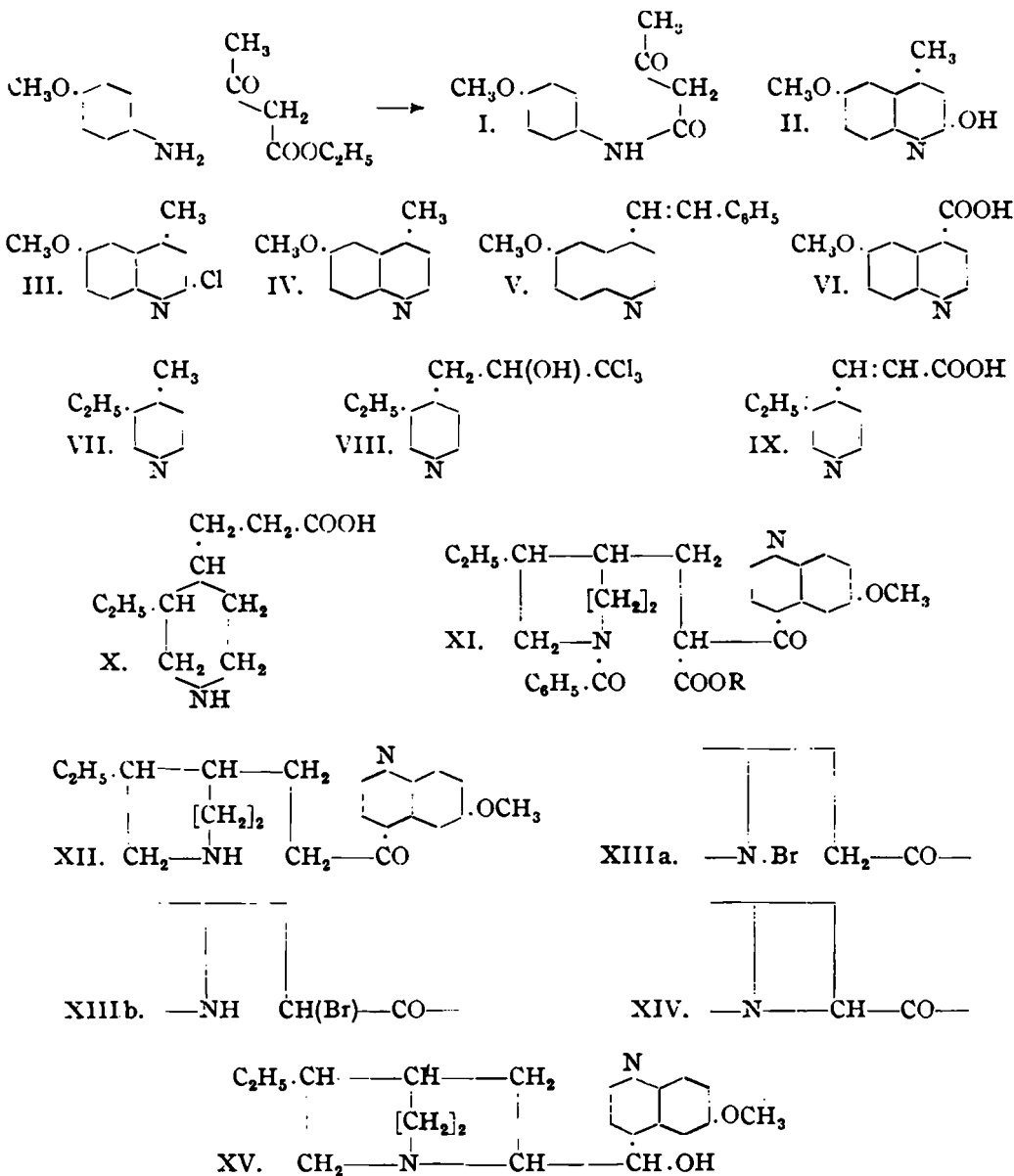
¹¹⁾ Farbenfabriken vorm. Friedrich Bayer & Co., Dtsch. Reichs-Pat. 256621 [1913] (C. 1913, I 865) und 268318 [1913] (C. 1914, I 316); s. a. die vor kurzem erschienene Notiz von L. Limpach, B. 64, 970 [1931].

¹²⁾ Unter Anlehnung an die Methode von M. Busch u. H. Stöve, P. 49, 1063 [1916].

¹³⁾ B. 52, 1845 [1919].

¹⁴⁾ B. 54, 925 [1921].

lidins (VII), bereits vorgezeichnet¹⁵⁾. Seitdem sind im hiesigen Laboratorium zwei praktisch brauchbare Verfahren zur Bereitung großer Mengen von β -Kollidin ausgearbeitet worden: die eben erwähnte Synthese, die Rabe



¹⁵⁾ s. hierzu Fußnote 1 in B. 52, 1846 (1919), ferner E. Koenigs, Habilitationsschrift, Breslau 1912; E. Koenigs u. W. Ottmann, B. 54, 1343 [1921]; E. Koenigs u. F. K. Hoffmann, B. 58, 194 [1925].

und Pforte¹⁶⁾ ins Große übertrugen, und die Synthese von Tschitschibabin und Oparina¹⁷⁾ aus Crotonaldehyd und Ammoniak, die Rabe und Huntenburg¹⁸⁾ präparativ vervollkommneten. Hierüber soll erst später berichtet werden.

Die Synthese des Homo-cincholoipons aus β -Kollidin durchläuft 4 Stufen. Sie hatte die Schaffung von ausgiebigen Verfahren zur Voraussetzung: 1. Kondensation des β -Kollidins mit Chloral zu „Chloral- β -Kollidin“, dem α -Trichlor- β -oxy- γ -[3-äthyl-4-pyridyl]-propan (VIII). Es wurde im wesentlichen nach den Angaben von Rabe und Kindler¹³⁾ verfahren, nur wurde unter Verwertung der Erfahrungen von Pantke¹⁹⁾ nicht mehr im Einschmelzrohr, sondern im offenen Gefäß unter Rühren gearbeitet. 2. Umwandlung von VIII in die β -[3-Äthyl-4-pyridyl]-acrylsäure (IX). Sie wurde verbessert durch Ersetzung des früher verwendeten alkohol. Kalis durch eine Auflösung von Natrium in 99.5-proz. Alkohol²⁰⁾. Hierdurch werden Nebenreaktionen stark zurückgedrängt. 3. Hydrierung von IX zu β -[3-Äthyl-4-piperidyl]-propionsäure (X). Da diese Propionsäure in 4 optisch-isomeren Formen auftritt, ist die Bildung eines Gemisches von 2 Racematen zu erwarten. Es hat nun den Anschein, als ob das eine oder das andere Racemat überwiegt, je nachdem, ob in saurer oder in basischer Lösung gearbeitet wird²¹⁾. Zur Darstellung des Homo-cincholoipons wurde in salzsaurer Lösung mit katalytisch angeregtem Wasserstoff reduziert. Die Anwendung dieser Methode auf Basen und Säuren der Pyridin-Reihe mit Substituenten in β - und γ -Stellung stößt allerdings auf Schwierigkeiten²²⁾. Sie gelingt aber in präparativ befriedigender Weise, wenn man den als Katalysator dienenden Platinmohr unter besonderen Bedingungen herstellt und nach der Methode von Vavon²³⁾ aktiviert. 4. Abtrennung des Homo-cincholoipons aus dem Gemisch der 4 optisch-isomeren Äthyl-piperidyl-propionsäuren. Sie fußt einerseits auf Beobachtungen, die H. Meyer²⁴⁾ bei einer Studie über die Löslichkeit von Salzen des auf analytischem Wege dargestellten Homocincholoipon-äthylesters mit optisch aktiven Säuren gesammelt hatte. Andererseits beruht sie auf einem glücklichen Zufall, nämlich darauf, daß gerade dasjenige Racemat in dem Gemisch der Propionsäuren überwiegt, welches als die eine Komponente das gesuchte Homo-cincholoipon enthält. So gelang es, ohne Isolierung der Racemate, allein durch die Verwandlung des Gemisches der vier amphoteren Äthyl-piperidyl-propionsäuren in ihre Äthylester, durch Überführung dieser stark

¹⁶⁾ Hans Helmut Pforte, Dissertat. Hamburg 1926.

¹⁷⁾ B. 60, 1877 [1927].

¹⁸⁾ Wilhelm Huntenburg, Dissertat. Hamburg 1929.

¹⁹⁾ Richard Pantke, Dissertat. Hamburg 1925.

²⁰⁾ Paul Meier, Dissertat. Hamburg 1923, und unveröffentlichte Versuche, die Dr. Wilhelm von Riegen 1927 im hiesigen Institut angestellt hat.

²¹⁾ Gunther Volger, Dissertat. Hamburg 1930.

²²⁾ Walter Beckmann, Dissertat. Hamburg 1925 und unveröffentlichte Versuche, die Dr. Karl Gaertner 1927 im hiesigen Institut angestellt hat; vergl. auch J. v. Braun, W. Gmelin, u. A. Petzold, B. 57, 382 [1924].

²³⁾ Ann. Chim. [9] 1, 149 [1914].

²⁴⁾ Heinrich Meyer, Dissertat. Hamburg 1931.

basischen Ester in die sauren *d*-Tartrate und endlich durch fraktionierte Krystallisation dieser Salze das Homo-cincholoipon abzutrennen²⁵⁾.

III. Synthese des Hydro-chinins und Hydro-chinidins aus Homo-cincholoipon und Chininsäure.

Die Synthese durchläuft vier Stufen: 1. Kondensation von Homo-cincholoipon mit Chininsäure, genauer des Äthylesters von *N*-Benzoyl-homocincholoipon mit Chininsäure-äthylester zu dem β -Keton-säure-ester der Formel XI. 2. Entfernung des Carbäthoxyls und des Benzoyls aus XI unter Bildung eines Ketons, des Hydro-chinotoxins (XII). 3. Schließung des Chinuclidin-Ringes a) nach der für die Synthese von vinyl- und äthyl-haltigen China-Alkaloiden brauchbaren Methode von Rabe²⁴⁾: Ersetzung des Imin-Wasserstoffs in XII durch Brom unter Bildung des *N*-Brom-hydro-chinotoxins (XIIIa) und nachfolgende Entziehung von Bromwasserstoff aus XIIIa unter Bildung des Hydro-chininons (XIV). b) nach der für die Synthese von äthyl-haltigen China-Alkaloiden brauchbaren Methode von Kaufmann²⁶⁾: Ersetzung eines Wasserstoff-Atomes der der Ketogruppe benachbarten Methylengruppe durch Brom unter Bildung von *C*-Brom-hydro-chinotoxin (XIIIb) und nachfolgende Entziehung von Bromwasserstoff aus XIIIb unter Bildung von XIV. 4. Hydrierung des Ketons XIV mittels katalytisch angeregten Wasserstoffs zu den stereoisomeren Alkoholen²⁷⁾ Hydro-chinin und Hydro-chinidin. Ihre partielle Synthese aus Produkten der Umwandlung von natürlichen China-Alkaloiden wurde bereits berichtet²⁸⁾. Es fehlt allerdings bei den Stufen 3 und 4 die Veröffentlichung der experimentellen Belege²⁹⁾.

Da nun für alle vier Stufen die Versuchs-Bedingungen verbessert oder abgeändert worden sind, so beschränken wir uns, ausgenommen bei Stufe 3, auf die Beschreibung der zur Totalsynthese gehörenden Experimente. Die zu diesem und zu den beiden vorausgehenden Abschnitten gehörenden Experimente sind meist ausführlich beschrieben, weil dadurch zugleich die erarbeiteten Verfahren für weitere Publikationen gekennzeichnet sein sollen.

²⁴⁾ Mit Hilfe der *l*-Weinsäure ließ sich der optische Antipode des Homo-cincholoipons isolieren. Damit ist ein Weg zur Synthese des Antipoden des Hydro-chinins erschlossen und neues Material für das Studium der Zusammenhänge zwischen Konfiguration und physiologischer Wirkung zugänglich gemacht; s. a. Fußnote ²⁷⁾.

²⁶⁾ B. 46, 2913 [1913].

²⁷⁾ Die Theorie sieht die Bildung von zwei weiteren stereoisomeren Verbindungen voraus. Hierauf gehen wir in dieser Abhandlung nicht näher ein; s. P. Rabe, Vortrag auf der 85. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte, Wien 1913, Eigenberichte in den Verhandlungen jener Gesellschaft 1918, II, 1, S. 293, Chem.-Ztg. 1918, 1237 und Ztschr. angew. Chem. 1918, I 543. Ferner P. Rabe, B. 55, 531 [1922]; Andreas Nielsen, Dissertat. Hamburg 1923; Fritz Kolbe, Dissertat. Hamburg 1926; Wilhelm Hochstätter, Dissertat. Hamburg 1929.

²⁸⁾ P. Rabe, Vortrag auf der 85. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte, Wien 1913 (s. Fußnote ²⁷⁾; P. Rabe u. K. Kindler, B. 52, 1842 [1919].

²⁹⁾ Die betreffenden Versuche wurden durchgeführt bei Stufe 3 von Dr. Julius Hallensleben 1911 in Jena, bei Stufe 4 von Dr.-Ing. Georg Suszka 1913 in Prag.

Beschreibung der Versuche.**I. Synthese der Chininsäure (nach Versuchen von D. Selikin und W. Huntenburg).**

Das erforderliche Acetessig-*p*-methoxy-anilid (I) wurde teils durch Erhitzen von Acetessigester und *p*-Anisidin ohne Lösungsmittel im offenen Gefäß³⁰⁾, teils durch Erhitzen der Komponenten in Solvent-Naphtha bereitet. Wir verzichten auf die Beschreibung der Versuche zugunsten der nach der Notiz von Limpach¹¹⁾ zu erwartenden Veröffentlichung genauerer Vorschriften.

2-Oxy-4-methyl-6-methoxy-chinolin (II): Das Anilid wird mit der gleichen Gewichtsmenge 90-proz. Schwefelsäure 2 Stdn. im siedenden Wasserbade erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man das Reaktionsgemisch in viel Wasser, wobei das Chinolin-Derivat in Form weißer Flocken ausfällt. Ausbeute fast quantitativ. Für die Weiterverarbeitung benutzt man das Rohprodukt.

Zur Reinigung dient das Hydrochlorid, das sich aus konz. Salzsäure gut umkristallisieren und durch Wasser leicht wieder zerlegen läßt.

Das 2-Oxy-4-methyl-6-methoxy-chinolin schmilzt bei 253°. Farblos, unlöslich in Wasser, sehr schwer löslich in Alkohol.

0.1880 g Stbst.: 0.4684 g CO₂, 0.0979 g H₂O.

C₁₁H₁₁O₄N. Ber. C 67.98, H 5.82. Gef. C 67.95, H 5.79.

2-Chlor-4-methyl-6-methoxy-chinolin (III): Das 2-Oxy-chinolin-Derivat (II) wird bei 100° scharf getrocknet. 90 g des getrockneten Produktes mischt man mit je 100 g PCl₅ und POCl₃ und hält die Masse unter Abschluß der Luft-Feuchtigkeit 14 Stdn. auf 115° (Badtemperatur). Dann ist alles gelöst. Man gießt die noch warme Flüssigkeit in etwa 5 l Wasser von 50°, wobei sich das Chlorprodukt abscheidet. Nach 12 Stdn. wird die flockige Masse abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Sie wird scharf getrocknet und mit Ligroin (Sdp. 100—110°) heiß extrahiert. Beim Erkalten kristallisiert die reine 2-Chlor-Verbindung in langen, gelblichen Nadeln (Ausbeute 75% d. Th.). Schmp. 145° (korr.). Unlöslich in Wasser, umkristallisierbar aus Alkohol oder Ligroin.

0.1007 g Stbst.: 0.2343 g CO₂, 0.0442 g H₂O, 0.0169 g Cl (nach Dennstedt).

C₁₁H₁₀ONCl. Ber. C 63.63, H 4.86, Cl 17.08. Gef. C 63.90, H 4.91, Cl 16.78.

4-Methyl-6-methoxy-chinolin (6-Methoxy-lepidin) (IV): Die Ersetzung des Chlors in III wurde von Selikin⁹⁾ mit Hilfe von atomarem Wasserstoff durchgeführt. Sehr gute Dienste leistete hierbei die Anwendung von Aluminium und Essigsäure: 20 g der Chlor-Verbindung werden in 150 ccm 75-proz. Essigsäure heiß gelöst und allmählich mit 2.5 g Aluminium-Pulver versetzt. Nach etwa 4 Stdn. ist die Reduktion beendet. Man macht das Gemisch stark alkalisch und isoliert das Methoxy-lepidin durch Ausäthern. Ausbeute bis zu 90% d. Th. Das Methoxy-lepidin wird durch Destillation unter Minderdruck oder über das in Alkohol schwer lösliche Hydrochlorid hinweg gereinigt.

Die Ausbeute wird quantitativ, wenn man nach den Versuchen von Huntenburg mit Hilfe von katalytisch angeregtem Wasserstoff

³⁰⁾ Die Versuche hat Georg Dimmer 1914 im Laboratorium für Organische Chemie der Deutschen Techn. Hochschule Prag ausgeführt.

hydriert bei gleichzeitigem Abfangen des entstehenden Chlorwasserstoffs: 10.4 g Chlor-Verbindung (0.05 Mol) werden mit 200 ccm Äthylalkohol, 4 g Kaliumhydroxyd und 5 g Palladiummohr bei 50–55° mit Wasserstoff von geringem Überdruck geschüttelt (die Wasserstoff-Aufnahme war nach etwa 1 Stde. beendet). Man filtriert, wäscht mit Alkohol nach³¹⁾ und isoliert aus dem Filtrat das Reaktionsprodukt. Es zeigte den geforderten Schmp. 52°³²⁾.

4-Styryl-6-methoxy-chinolin (V): Eine Auflösung von 8.65 g Methoxy-lepidin (0.05 Mol) in 45 g frisch destilliertem Benzaldehyd wird mit 3 g wasser-freiem Zinkchlorid 5–6 Stdn. im schwachen Sieden erhalten. Nach dem Erkalten gibt man die etwas zähe Flüssigkeit in einen Stutzen, in dem 100 ccm 5-n. Schwefelsäure und etwa 500 ccm Äther heftig durcheinander gerührt werden. Das gelbe schwefelsaure Salz der Styryl-Verbindung scheidet sich ab. Es wird zuerst mit 5-n. Schwefelsäure, dann mit wenig Alkohol und endlich gut mit Äther ausgewaschen. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Die aus dem Sulfat mittels starker Natronlauge abgeschiedene Base wird in Äther aufgenommen. Die getrocknete Äther-Lösung hinterläßt beim Eindampfen einen allmählich erstarrenden Rückstand von 4-Styryl-6-methoxy-chinolin, der aus Benzin (Sdp. 60–70°) umkrystallisiert wird. Schmp. 75° (korr.). Unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und in Äther.

0.1740 g Sbst.: 0.1550 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{18}H_{15}ON$. Ber. OCH_3 11.80. Gef. OCH_3 11.76.

Chininsäure (VI): In eine Auflösung von 5.2 g der rohen Styryl-Verbindung (V) in 400 ccm 50-proz. wäßrigem Pyridin werden unter Turbinieren bei 0–10° 6.5 g Kaliumpermanganat im Verlauf von $\frac{1}{2}$ Stde. eingetragen. Nach einigen Stdn. filtriert man vom Braunstein-Schlamm ab, wäscht mehrmals mit heißem Wasser aus und engt die Filtrate auf insgesamt 100 ccm ein. Man macht mit Salzsäure kongosauer und entfernt die mit-entstandene Benzoesäure durch Ausschütteln mit Äther.

Da die gebildete Chininsäure nicht als solche zur Kondensation mit Homo-cincholoipon verwendbar ist, wurde sie gleich als Äthylester isoliert. Zur Gewinnung des Esters dampft man jene salzsaure Lösung ein, trocknet den Rückstand im Vakuum bei 100° und verestert in üblicher Weise mit alkohol. Salzsäure. Man filtriert vom Kaliumchlorid ab, dampft unter Minderdruck ein und schüttelt den Rückstand mit Äther und eiskalter Sodalösung. Der isolierte Chininsäure-äthylester zeigte den verlangten Schmp. und Misch-Schmp. 69°. Ausbeute 3.7 g oder 80% d. Th.

II. Synthese des Homo-cincholoipons (nach Versuchen von G. Volger²¹⁾ und von A. Schultze)^{32a)}.

α -Trichlor- β -oxy- γ -[3-äthyl-4-pyridyl]-propan (Chloral- β -Kollidin) (VIII): In einem Wasserbade von 82–86° steht ein 750-ccm-Dreihalskolben mit Rührer und Rührverschluß. Die zweite Öffnung des Kolbens

²¹⁾ Der Katalysator ist nach Waschen mit Wasser und dann mit Alkohol wieder verwendungsfähig. ²²⁾ W. Königs. B. 23, 2673 [1890].

^{32a)} Für die Synthese, wie für die Verwendung des Homo-cincholoipons waren verhältnismäßig große Mengen von Substanz erforderlich. Bei ihrer Bereitung hat sich Hr. Paul Worm, Werkmeister am Chem. Staatsinstitut, besonders verdient gemacht.

ist mit einem Trockenapparat verbunden (Schwefelsäure und Phosphor-pentoxyd), die dritte dient zum Einfüllen. Man gibt bei laufendem Rührer 200 g frisch über Bariumoxyd destilliertes β -Kollidin in den Kolben, darauf 170 g frisch aus dem Hydrat bereitetes Chloral und zuletzt 15 g frisch entwässertes Zinkchlorid. Nach 18-stdg. Rühren bei höchstens 86° fügt man bei laufendem Rührer 350 ccm 5-n. Salzsäure von 40° hinzu und läßt die mit 2 l Wasser verdünnte Reaktionsflüssigkeit über Nacht im Eisschrank stehen. Dann gießt man von den ausgeschiedenen Schmieren ab und fällt fraktioniert mit 15-proz. Sodalösung bei 0° unter Rühren. Zunächst scheidet sich eine dunkel gefärbte Substanz ab. Sobald die Ausfällung einer heller gefärbten Masse beginnt, nutschts man ab und fällt dann vorsichtig zu Ende (unverändertes β -Kollidin, das man leicht am Geruch erkennt, soll nicht freigemacht werden). Man nutschts wieder ab. Beide Fällungen werden getrennt bei höchstens 35° im Vakuum getrocknet und auch getrennt im Soxhlet-Apparat mit Äther extrahiert. Die nach dem Verdampfen des Äthers hinterbleibenden Krystalle werden mehrmals aus 96-proz. Alkohol ungelöst, bis sie farblos sind. Die Ausbeute an reinem Chloral-Kollidin^{32b)} vom Schmp. 139° (korr.) betrug 208 g (67% d. Th.). Aus dem Filtrat der Soda-Fällung gewinnt man das unveränderte β -Kollidin zurück, indem man stark alkalisch macht und ausäthert.

β -[3-Äthyl-4-pyridyl]-acrylsäure (IX): In einen 2-l-Dreihalskolben mit Kühler und bis zum Boden reichendem Stab-Thermometer gibt man 700 ccm genau 99.5-proz. Alkohol und fügt durch den dritten Hals des Kolbens 41 g Natrium in gut geschälten Stückchen hinzu. Nachdem die Hauptreaktion beendet ist, erwärmt man auf dem Wasserbade bis zur völligen Lösung des Natriums und läßt dann auf $30-35^{\circ}$ erkalten. Man entfernt den Kühler, gibt eine inzwischen bereitete, gleich warme Lösung von 90 g reinem Chloral-Kollidin in 300 ccm genau 99.5-proz. Alkohol unter Schütteln hinzu und verschließt den Kolben mit einem gekerbten Korkstopfen. Unter ständigem Schütteln wird vorsichtig in heißem Wasser erwärmt. Bei 45° setzt die Reaktion ein. Unter weiterem Umschwenken läßt man den Kolben-Inhalt ausreagieren, und zwar von $60-65^{\circ}$ unter der laufenden Kaltwasser-Leitung, von $65-70^{\circ}$ ohne Kühlung und ab 70° wieder unter energischer Kühlung. Das Reaktionsgemisch bleibt unter häufigem Umschwenken 1 Stde. in einem Wasserbade von $60-70^{\circ}$ und dann über Nacht im Eisschrank. Der entstandene, hell orangefarbene Niederschlag von Natriumchlorid und dem rohen Natriumsalz der Acrylsäure wird abgenutschts, in 450 ccm Wasser gelöst und unter Zugabe von Eis mit 50-proz. Essigsäure bis zur beginnenden Abscheidung der Acrylsäure versetzt. Dann werden noch 75 ccm der Essigsäure nachgegeben. Nach 48-stdg. Stehen im Eisschrank wird der Niederschlag abgesaugt, 2-mal mit Wasser gewaschen und bei 100° im Vakuum getrocknet. Das Filtrat wird bei Minderdruck vom Alkohol befreit. Der Rückstand wird in 500 ccm Wasser gelöst und mit 90 g Natriumhydroxyd 8 Stdn. im siedenden Wasserbade am Rückflußkühler erhitzt. Dann wird die bei der Nachbehandlung gebildete Acrylsäure mit Essigsäure unter Zusatz von Eis ausgefällt. Sie wird in der gerade ausreichenden Menge Sodalösung aufgenommen, mit Tierkohle entfärbt und wieder abgeschieden. Weitere Behandlung wie oben. Gesamtausbeute etwa

^{32b)} E. Koenigs u. W. Ottmann, B. 54, 1343 [1921].

47 g Acrylsäure (88% d. Th.). Die über das Hydrochlorid gereinigte Äthylpyridyl-acrylsäure schmolz, im geschlossenen Röhrchen in ein auf etwa 230° vorgewärmtes Bad gebracht, bei 248° (korr.) unt. Zers.^{32b)}.

Hydrochlorid: Da die Äthylpyridyl-acrylsäure für die Hydrierung sorgfältig gereinigt werden muß und sich größere Mengen der Säure wegen ihrer Schwerlöslichkeit nicht gut umkrystallisieren lassen, wurde ihr Hydrochlorid aus etwa 12-proz. Salzsäure so oft (mindestens 6-mal) umkrystallisiert, bis die Mutterlauge fast farblos war³³⁾. Die Angaben von E. Koenigs und Ottmann^{21b)} seien dahin ergänzt, daß das Hydrochlorid mit 1 Mcl. Wasser krystallisiert. Es gibt beim langsamen Erhitzen im Röhrchen sein Krystallwasser zwischen 110° und 120° ab und schmilzt bei 190° (korr.) unt. Zers. Es ist in kalter 10—15-proz. Salzsäure ziemlich schwer löslich.

0.4462 g Sbst.: 0.0344 g H₂O.

C₁₀H₁₂O₂NCl + H₂O. Ber. H₂O 7.78. Gef. H₂O 7.71.

Hydrierung der Acrylsäure: Vorbedingung für den guten Verlauf der katalytischen Hydrierung ist, außer der Reinheit der Säure, ein hoher Grad der Wirksamkeit des Katalysators.

Darstellung hochaktiven Platinmohrs in Anlehnung an Loew³⁴⁾ und an Vavon²³⁾: 150 ccm einer etwa 10-proz., schwach salzsauren Lösung von Platinchlorwasserstoffsäure werden mit 60 ccm 40-proz. Formaldehyd-Lösung versetzt und in einer guten Kältemischung mechanisch gerührt, bis die Lösung zu einem zähen Brei erstarrt. Nun läßt man langsam unter beständigem Rühren innerhalb 1 Stde. 85 ccm 50-proz. Kalilauge zutropfen. Der Kolben wird dann für 1 Stde. in ein Wasserbad von 60° gebracht. Nach dem Erkalten wird die alkalische Lösung abgegossen und der Rückstand so oft mit schwach essigsauerm Wasser geschüttelt, bis das Dekantat keine Chlorreaktion mehr zeigt. Das Platin wird zum Zwecke der Aktivierung auf dem Filter mit Wasser, dann mit je 100 ccm Alkohol und Äther gewaschen, rasch in einen Tiegel gebracht und im elektrischen Trockenschrank 1/2 Stde. auf 200° erhitzt. Man erhält etwa 6 g Katalysator.

Die Hydrierung erfolgt unter 3 Atm. Überdruck bei 60—70°. Die benutzte Apparatur ist in der Dissertation von Volger²¹⁾ beschrieben. Man hydriert am besten 23.2 g des krystallwasserhaltigen Hydrochlorids (0.1 Mol) in 100 ccm etwa 4-proz. Salzsäure mit 4—6 g Katalysator. Die nötige Wasserstoff-Menge wird in 5—6 Stdn. aufgenommen. Der abfiltrierte Katalysator wird von neuem aktiviert. Wir konnten so denselben Katalysator 12-mal benutzen, ohne daß seine Wirksamkeit erheblich nachließ.

Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wird im Vakuum bei etwa 50° Badtemperatur eingedampft. Der ölige Rückstand, der freiwillig nicht erstarrt, wird im Wasserstrahl-Vakuum bei etwa 50° solange getrocknet, bis er keine Blasen mehr wirft. Er wird mit 200 ccm trockenem Aceton übergossen und mit einigen Impfkristallen³⁵⁾ geschüttelt. Es bildet sich ein Krystallbrei, der abfiltriert und mit Aceton gewaschen wird.

Das Gemisch der Hydrochloride der β-[3-Äthyl-4-piperidyl]-propionsäuren ließ sich nicht umkrystallisieren. Es ist leicht löslich in Wasser, in Salzsäure und in Alkohol, schwer löslich in Aceton und unlöslich in Äther.

0.2144 g Sbst.: 9.64 ccm 0.1-n. AgNO₃-Lösung (f = 1.0035).

C₁₀H₁₈O₂N, HCl. Ber. Cl 16.00. Gef. Cl 16.00.

³³⁾ Die Anwendung von aktiver Kohle erwies sich als nicht vorteilhaft.

³⁴⁾ B. 23, 289 [1890].

³⁵⁾ Diese gewinnt man beim Versetzen der konz. wäßrigen Lösung des Öles mit einem Gemisch von Chloroform und Aceton. An der Grenze der Schichten scheiden sie sich in kurzer Zeit reichlich ab.

Gemisch der Äthylester der β -[3-Äthyl-4-piperidyl]-propionsäuren: Es ist schwierig, die Ester aus ihren Hydrochloriden mit guter Ausbeute in Freiheit zu setzen. Dies gelingt nur dann, wenn man die Auflösung der Hydrochloride in Chloroform mit Pottasche unter Zugabe einer bestimmten geringen Menge Wasser behandelt²¹⁾. 150 g des Gemisches werden mit 1—1 $\frac{1}{2}$ l 3-proz. alkohol. Salzsäure 5 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Die alkohol. Salzsäure wird im Vakuum abdestilliert und der ölige Rückstand in 1 l Chloroform gelöst. Durch 2-stdg. Turbinieren mit 150 g Pottasche und 10 g Wasser wird der Ester in Freiheit gesetzt. Man nutsch ab, wäscht mehrfach gut mit Chloroform, dampft die vereinigten Chloroform-Lösungen unter Minderdruck bei 30—40° ein und destilliert den Rückstand im Vakuum. Ausbeute 70—80% d. Th.²⁶⁾. Das Ester-Gemisch ist eine wasserhelle Flüssigkeit, die bei 114—117°/0.3 mm übergeht.

0.4355 g Sbst.: 1.0791 g CO₂, 0.4096 g H₂O.

C₁₂H₂₃O₂N. Ber. C 67.54, H 10.87, Gef. C 67.58, H 10.52.

Saures *d*-Tartrat des Homo-cincholoipon-äthylesters.

Aus den Untersuchungen von H. Meyer²¹⁾ über die Löslichkeit von Salzen des auf analytischem Wege gewonnenen Homo-cincholoipon-äthylesters⁷⁾ mit optisch aktiven Säuren läßt sich schließen, daß sich zur Trennung dieses Esters von seinem Antipoden die sauren *d*-Tartrate eignen. Darüber hinaus zeigte unser Versuch, daß man mit Hilfe der *d*-Weinsäure sogar ohne vorausgehende Zerlegung des Gemisches der beiden Racemate zum Ziel gelangen kann.

1 Mol. Ester-Gemisch (213 g) wurde zu einer heißen Auflösung von 1 Mol. *d*-Weinsäure in etwa 800 ccm absol. Alkohol gegeben. Aus der abgekühlten Lösung schied sich das saure Tartrat ab²⁷⁾. Es wurde abgesaugt und in siedendem Alkohol gelöst. Die Lösung wurde durch Einstellen in Eis abgekühlt und öfters umgerührt. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. wurde der abgeschiedene Krystallbrei abgenutscht. Dieses Umkrystallisieren mußte 10—12-mal wiederholt werden. Dann änderte sich die spezif. Drehung des Salzes nicht mehr. Sie stimmte mit der des sauren *d*-Tartrates des auf analytischem Wege hergestellten Homo-cincholoipon-äthylesters⁷⁾ überein. Die Ausbeute betrug 10—15% der aus der Menge des angewandten Esters zu errechnenden Menge sauren Tartrats.

0.4261 g Sbst.: 14.25 ccm N (18°, 766 mm).

C₁₆H₂₉O₈N. Ber. N 3.86, Gef. N 3.95.

$[\alpha]_D^{20} = +6.6^\circ$ in absol. Alkohol ($\alpha = +0.11^\circ$, $l = 2$ dm, $c = 0.833$).

Das saure *d*-Tartrat ist farblos und schmilzt unscharf bei 123—124° unt. Zers. Es löst sich in heißem Alkohol leicht, in kaltem zu etwa 0.8%, in kaltem Aceton zu etwa 0.3%, in Chloroform mäßig und in Wasser leicht.

²⁶⁾ Im Kolben hinterbleibt ein brauner, wasser-unlöslicher Rückstand (wohl lactam-artiger Natur). Man sammelt die Rückstände und dampft sie auf dem Wasserbade mehrfach mit konz. Salzsäure ab. Der hinterbleibende Sirup ist jetzt größtenteils wasserlöslich geworden. Er wird durch mehrfaches Abdampfen mit absol. Alkohol getrocknet und wie oben verestert. Es lassen sich so noch 60—70% des Rückstandes in Ester überführen.

²⁷⁾ Sollte keine Krystallisation eintreten, so bereitet man sich in einem besonderen Versuch unter Verwendung von Aceton als Lösungsmittel Impfkristalle.

Äthylester des Homo-cincholoipons (X).

36.3 g saures *d*-Tartrat (0.1 Mol) wurden in 250 ccm Chloroform eingetragen und mit 250 ccm *n*-Kalilauge energisch durchgeschüttelt. Die wäßrige Schicht wurde noch 3-mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Pottasche wurden die Auszüge fraktioniert destilliert. Der Ester ging bei 112–114⁰/0.1 mm über. Ausbeute 19.3 g oder 90% d. Th.

Vergleich von Konstanten des synthetischen Esters S mit denen des durch Abbau hergestellten und über das saure *d*-Tartrat gereinigten Esters A:

S: $[\alpha]_D^{18} = +5.6^{\circ}$ in absol. Alkohol ($\alpha = +0.31^{\circ}$, $l = 2$ dm, $c = 2.75$).

A: $[\alpha]_D^{18} = +6.7^{\circ}$ „ „ „ ($\alpha = +0.52^{\circ}$, $l = 2$ dm, $c = 3.88$).

S: $[\alpha]_D^{18} = +19.0^{\circ}$ in Substanz ($\alpha = +18.70^{\circ}$, $l = 1$ dm).

A: $[\alpha]_D^{18} = +19.4^{\circ}$ in Substanz ($\alpha = +19.07^{\circ}$, $l = 1$ dm).

S: $d_4^{17} = 0.9859$. $n_D^{13} = 1.4692$. Mol.-Refr. Ber. 60.67, gef. 60.25.

A: $d_4^{17} = 0.9831$. $n_D^{13} = 1.4671$. Mol.-Refr. Ber. 60.67, gef. 60.19.

N-Benzoyl-homocincholoipon-äthylester: In einen Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 19.3 g Homo-cincholoipon-ester, 200 ccm Chloroform, 65 g Pottasche und 5 ccm Wasser gegeben. Unter Rühren läßt man 18 g Benzoylchlorid, in etwa der gleichen Menge Chloroform gelöst, zutropfen und erhält dann das Gemisch im Wasserbade $\frac{1}{2}$ Stde. im schwachen Sieden. Nach dem Erkalten nutsch man ab, trocknet die Lösung mit Pottasche und destilliert fraktioniert. Die Benzoylverbindung ist ölig. Unter 0.2–0.3 mm Druck ging sie bei 197–200⁰ über. Ausbeute 30.7 g (100% d. Th.).

III. Synthese des Hydro-chinins und Hydro-chinidins (nach Versuchen von A. Schultze).

Hydro-chinotoxin (XII) aus *N*-Benzoyl-homo-cincholoipon-äthylester und Chininsäure-äthylester: Die Partialsynthese dieses Toxins ist früher³⁸⁾ beschrieben worden. Seitdem wurde die Methode zur Bereitung solcher Toxine dadurch verbessert, daß jetzt ohne Lösungsmittel kondensiert wird. In sonst gleicher Weise, wie Rabe und Kindler³⁸⁾ angegeben, wurden 20 g Benzoyl-homo-cincholoipon-äthylester und 30 g Chininsäure-äthylester mittels Natriumäthylats (aus 3.5 g Natrium und 7 g absol. Alkohol) kondensiert. Die Aufarbeitung ergab 12.9 g Hydro-chinotoxin; 62.5% d. Th.

Zur Reinigung³⁹⁾ wurde das ölige Roh-Toxin in Aceton-Lösung in das neutrale Dibenzoyl-*d*-tartrat übergeführt. Das Salz ist in Aceton schwer löslich. Schmp. 170⁰ unt. Zers. $[\alpha]_D^{18} = -39.5^{\circ}$ in einem Gemisch von 1 Vol. Alkohol und 2 Vol. Chloroform ($\alpha = -1.58^{\circ}$, $l = 2$ dm, $c = 2.001$). Das Tartrat wurde zur Abscheidung des Toxins in Äther suspendiert und unter Rühren mit 8–10-proz. Natronlauge zersetzt.

Hydro-chininon (XIV) aus Hydro-chinotoxin.

Wie bereits auf S. 2491 erörtert, gibt uns die vorliegende Beschreibung der Totalsynthese Gelegenheit, zugleich einige weiter zurückliegende Versuche mitzuteilen, die sich mit der partiellen Synthese des Hydro-chininons befassen. Dieses Keton wurde damals also aus solchem Hydro-chinotoxin

³⁸⁾ Rabe u. Kindler, B. 52, 1843 [1919].

³⁹⁾ Für die Reinigung von China-Toxinen eignen sich nach den Untersuchungen von Frl. Safvet Riza die neutralen Dibenzoyl-*d*-tartrate.

bereitet, das aus natürlichem Hydro-chinin stammte. Durch die Angabe dieser schon 1911 ausgeführten Versuche wird die Darstellung des Hydro-chininons aus *N*-Brom-toxin erstmalig beschrieben und zugleich die Methode der Schließung des Chinuclidin-Ringes über ein Brom-imin hinweg nochmals erläutert.

a) *N*-Brom-hydro-chinotoxin (XIIIa): Es wurde von Hallensleben³⁹⁾ aus dem Hydro-chinotoxin⁴⁰⁾ unter Übertragung der zur Bereitung von *N*-Brom-cinchotoxin gegebenen Vorschrift⁴¹⁾ gewonnen. Farblose Nadeln vom Schmp. 117° nach Sintern.

0.2539 g Sbst.: 0.1148 g AgBr. — $C_{16}H_{22}O_2N_2Br$. Ber. Br 19.72. Gef. Br 19.24.

b) Hydro-chininon aus XIIIa: Die Überführung des Brom-imins in das Hydro-chininon (XIV) nahm Hallensleben ebenfalls unter Verwertung von Angaben Rabes⁴¹⁾ vor. Das so erhaltene Hydro-chininon krystallisierte aus Äther in schwach gelb gefärbten Blättchen vom Schmp. 99–100°⁴²⁾.

0.1666 g Sbst.: 0.4517 g CO₂, 0.1108 g H₂O.

$C_{20}H_{24}O_2N_2$. Ber. C 74.03, H 7.46. Gef. C 73.97, H 7.44.

Auf diesem Wege ist das Hydro-chininon zum erstenmal dargestellt worden. Seine Identifizierung mit dem aus Hydro-chinin direkt durch Oxidation dargestellten Keton erfolgte erst durch die Versuche von Irschick⁴³⁾.

Nach Versuchen von Rabe und Kindler lassen sich sämtliche China-Toxine in die entsprechenden Ketone auch in einer Operation überführen, nämlich durch Schütteln der ätherischen Lösung des Toxins mit alkalischer Natrium-hypobromit-Lösung. Die bisher erreichten Ausbeuten betragen bei den vinylhaltigen Ketonen 30–35%, bei den äthylhaltigen Ketonen 70–75% d. Th.⁴⁴⁾.

Totalsynthese des Hydro-chininons: 33 g des total synthetisierten Hydro-chinotoxins wurden nach Kaufmann²⁶⁾ in das Dihydrobromid des *C*-Brom-hydro-chinotoxins (XIIIb) und dieses weiter in das Hydro-chininon verwandelt. Rohausbeute, bezogen auf das angewandte Toxin, 60% d. Th. Das gereinigte Präparat zeigte dieselben Konstanten wie das aus dem natürlichen Hydro-chinin bereitete Hydro-chininon: Schmp. und Misch-Schmp. 99–100°. $[\alpha]_D^{20}$ in absol. Alkohol als Endwert +68.8° ($\alpha = +1.41^\circ$, $l = 2$ dm, $c = 1.025$), während Irschick⁴²⁾ in 96-proz. Alkohol als Endwert +65.0° (0.4000 g bei 20° zu 20 ccm gelöst, $l = 2$ dm, $\alpha = 2.6^\circ$) gefunden hat.

Hydrierung des total synthetisierten Hydro-chininons: Die Hydrierung erfolgte unter Verwendung von hochaktivem Palladiummohr, der aus Palladiumchlorür analog der auf S. 2495 beschriebenen Bereitung des Platinmohrs dargestellt wurde. Das zu hydrierende Keton muß unbedingt rein sein.

Die China-Ketone zeigen die Erscheinung der Mutarotation⁴⁵⁾. Von dem Mono-hydrochlorid eines solchen Ketons, des Cinchoninons, ließen sich sogar Präparate in festem Zustande gewinnen, die sich optisch insofern unterschieden, als sie in Chloroform-Lösung wohl identische Endwerte, aber von einander abweichende Anfangswerte

³⁹⁾ O. Hesse, A. 241, 273 [1887]. ⁴¹⁾ P. Rabe, B. 44, 2089 [1911].

⁴²⁾ A. Kaufmann u. M. Huber, B. 46, 2920 [1913].

⁴³⁾ Alfred Irschick, Dissertat. Jena 1913.

⁴⁴⁾ Die betreffenden Versuche sollen den Gegenstand einer besonderen Abhandlung bilden. ⁴⁵⁾ P. Rabe, A. 364, 330 [1909], 378, 85 [1910]; B. 55, 531 [1922].

zeigten⁴⁶⁾. Es hat sich nun herausgestellt, daß bei Anwendung des hochaktiven Katalysators die Hydrierung des Hydro-chininons zu China-Alkoholen bedeutend schneller erfolgt, als die Einstellung des Gleichgewichtes der Keto- und Enol-Formen. Es zeigte sich, daß durch rasche Hydrierung einer frisch bereiteten salzsauren Lösung von krystallisiertem Keton wohl quantitativ China-Alkohole entstanden, unter denen jedoch kein Hydro-chinin nachzuweisen war. Dagegen entstand bei der Hydrierung eines im Gleichgewicht befindlichen Gemisches der Keto- und der Enol-Formen ein Gemisch von China-Alkoholen, aus dem auch das Hydro-chinin isoliert werden konnte⁴⁷⁾.

a) Hydrierung einer frisch in verd. Salzsäure hergestellten Auflösung des krystallisierten Hydro-chininons: Eine Lösung von 9 g Keton in 5 ccm rauchender Salzsäure und 100 ccm Wasser wurde sofort mit 4 g Palladiummohr unter etwa 0.1 Atm. Überdruck bei Zimmer-Temperatur hydriert. Die erforderliche Menge Wasserstoff wurde in $\frac{1}{2}$ Stde. aufgenommen; der Endpunkt war scharf. Die entstandenen China-Alkohole wurden mit Natronlauge in Äther gedrückt. Die ätherische Lösung hinterließ beim Abdampfen einen fast farblosen Sirup, der beim Anreiben mit etwas Alkohol krystallisierte. Das Gemisch der China-Alkohole wurde in 50 ccm Alkohol gelöst und mit 4.5 g *d*-Weinsäure in 50 ccm Wasser versetzt⁴⁸⁾. Es krystallisierte ein saures *d*-Tartrat aus. Die daraus gewonnene Base zeigte nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol und dem Trocknen bei 100° im Hochvakuum den Schmp. und Misch-Schmp. 168–169° (korr.) und in absol. Alkohol den Drehwert $[\alpha]_D^{18} = +230.6^\circ$ ($\alpha = +3.74^\circ$, $l = 2$ dm, $c = 0.811$). Die Substanz ist also identisch mit dem natürlichen Hydro-chinidin, das bei 168–169° schmilzt und in absol. Alkohol den Drehwert $[\alpha]_D^{18} = +229.6^\circ$ ($\alpha = +3.89^\circ$, $l = 2$ dm, $c = 0.8468$) besitzt. Die Ausbeute an synthetischem Hydro-chinidin betrug 3.5 g.

Außer dem Hydro-chinidin konnte nur noch ein bisher noch nicht beschriebener, mit dem Hydro-chinin und Hydro-chinidin stereo-isomerer China-Alkohol⁴⁹⁾ vom Schmp. 121° und der spezif. Drehung $[\alpha]_D^{18} = +70.9^\circ$ ($\alpha = +1.42^\circ$, $l = 2$ dm, $c = 1.001$) isoliert werden.

b) Hydrierung einer frisch in verd. Salzsäure hergestellten Auflösung eines im Gleichgewichte befindlichen öligen Gemisches der Keto- und Enol-Formen⁴⁹⁾ des Hydro-chininons: 30 g Keton wurden in etwa 100 ccm warmem Alkohol gelöst und über Nacht bei etwa 40° in der Hydrierbirne belassen. Der Alkohol wurde im Vakuum bei etwa 50° möglichst vollständig abgedampft. Darauf wurde der sirupöse Rückstand rasch in 15 ccm rauchender Salzsäure und 150 ccm Wasser gelöst und mit 4 g Palladiummohr hydriert. Der Endpunkt der Hydrierung war scharf. Die entstandenen China-Alkohole wurden wie unter a) abgeschieden. Sie krystallisierten beim Abdampfen des Äthers teilweise. Das Gemisch wurde in etwa 60 ccm Alkohol gelöst und mit 6.9 g *d*-Weinsäure in etwa 80 ccm Alkohol versetzt. Beim Animpfen mit neutralem Hydro-chinin-*d*-Tartrat und Stehenlassen schieden sich Krystalle ab. Aus dem neutralen *d*-Tartrat ließen sich 1.6 g Base gewinnen, die schon stark nach links drehte ($[\alpha]_D^{18} = -120^\circ$). Sie wurde durch noch-

⁴⁶⁾ s. a. William Russel, Dissertat., Jena 1910.

⁴⁷⁾ Das unterschiedliche Verhalten der verschiedenen Keton-Präparate wird weiter untersucht.

⁴⁸⁾ Hierbei wurden Erfahrungen verwertet, die bei der partiellen Racemisierung von China-Alkaloiden gesammelt worden waren; s. die in Fußnote 27 zitierten Dissertationen.

malige Überführung in das *d*-Tartrat gereinigt. Die im Vakuum getrocknete Substanz zeigte den Schmp. und Misch-Schmp. 169° (korr.) und in absol. Alkohol den Drehwert $[\alpha]_D^{18} = -140.4^{\circ}$ ($\alpha = -2.80^{\circ}$, $l = 2$ dm, $c = 0.997$). Sie ist also identisch mit dem natürlichen Hydro-chinin, das bei 169° schmilzt und in absol. Alkohol den Drehwert $[\alpha]_D^{18} = -142.5^{\circ}$ besitzt⁴³⁾. Die Ausbeute an synthetischem Hydro-chinin betrug 1 g.

Auf die Anwesenheit weiterer, bei der Reduktion zweifellos mitentstandener, stereoisomerer China-Alkohole²⁷⁾ wurde das nach der Abscheidung des Hydro-chinidins verbliebene Basen-Gemisch nicht untersucht.

405. O. Hinsberg: Über Schwefel-Isomerie des Benzylsulfids.

(Eingegangen am 19. August 1931.)

In Fortsetzung der Versuche über die Umwandlung von Phenylsulfid¹⁾ und *n*-Butylsulfid²⁾ unter dem Einfluß von konz. Überchlorsäure in die Perchlorate isomerer basischer Verbindungen wird in der vorliegenden Abhandlung das Verhalten des Benzylsulfids gegen HClO_4 beschrieben.

Erwärmt man Benzylsulfid mit Überchlorsäure, am besten unter Zusatz von wenig Benzol, auf dem Wasserbade, so wandelt es sich im Verlauf weniger Stunden in ein gut krystallisiertes Perchlorat von der Formel $[(\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2)_2\text{S}]_2, \text{HClO}_4$ um. Ich nenne es β -Benzylsulfid-perchlorat, denn es läßt sich zeigen, daß die zunächst durch Abspaltung der Überchlorsäure entstehende Verbindung nicht identisch mit dem α -Benzylsulfid vom Schmp. 49° ist, sich aber leicht in dieses umlagert. Aus dem Perchlorat können noch weitere Salze des β -Benzylsulfids hergestellt werden. So erhält man durch Umsetzung mit Kaliumacetat in Methanol-Lösung das Acetat des β -Benzylsulfids. Es läßt sich nicht in fester Form erhalten, denn beim Eindampfen der methylalkoholischen Lösung entsteht durch Essigsäure-Abspaltung Benzylsulfid und zwar in der α -Form, in welche sich die zunächst entstehende β -Form rasch umwandelt.

Versetzt man eine frisch hergestellte, alkohol. Lösung des Acetats mit einer konz. wäßrigen Kochsalz-Lösung, so fällt das Chlorhydrat, $[(\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2)_2\text{S}]_3, 2\text{HCl}$, aus; es krystallisiert aus Methanol in farblosen, glänzenden Nadeln, welche im Exsiccator über H_2SO_4 verwittern und dann bei 81° schmelzen.

Das Chlorhydrat verwandelt sich beim längeren Aufbewahren im Präparaten-Röhrchen, vielleicht unter dem Einfluß von Spuren von Wasser oder Alkohol, unter Abspaltung von Salzsäure in ein farbloses Öl — sehr wahrscheinlich das β -Sulfid —, welches sich im Verlauf einiger Stunden in das α -Sulfid umlagert.

Schließlich bekommt man durch Umsetzen des Perchlorats mit Natriumpikrat ein gut krystallisiertes Pikrat vom Schmp. 140°.

Sehr eigenartig verläuft die Umsetzung des Perchlorats mit etwa 1-proz. methylalkohol. Kalilauge bei Raum-Temperatur oder rascher bei Siedetemperatur des Alkohols. Man erhält als Hauptreaktionsprodukt ein gelbliches Öl von Sulfid-Charakter; es läßt sich über das Sulfoxyd in das gut krystallisierte

¹⁾ B. 62, 127 [1929].

²⁾ B. 62, 2166 [1929].