

Elektroden von 19 mm Durchmesser; Kruste an der Kathode in diesem Falle mäßig stark; die filtrierte Calciumsalz-Lösung verdampft bis 270 g, nach dem Erkalten geimpft mit *d*-galaktonsaurem Calcium¹⁰), liefert in 2–3 Tagen unter Schutz vor Verdunstung, namentlich bei zeitweisem Umrühren, eine reichliche Menge des derbkörnig krystallisierenden Calcium-*d*-galaktونات, beim Absaugen zu waschen mit dem erforderlichen Minimum von Wasser. Ausbeute an luft-trocknem Salz rund 45 % d. Th.

0.6626 g luft-tr. Salz bei 105°: 0.0906 g H₂O.

(C₆H₁₁O₇)₂Ca + 5H₂O. — Ber. (Verlust von 4H₂O) 13.85, gef. 13.67.

Die Mutterlauge dieser 1. Krystallisation, verdampft bis 160 g und neuerdings geimpft, ergibt in einigen Tagen noch eine 2. gleichartige Ausscheidung in wesentlicher Menge; noch vollständiger läßt sich die Galaktonsäure hieraus abscheiden durch Zusatz von Chlorcadmium¹¹) zu der vorher etwas verdünnten Mutterlauge; bei dem niedrigen Preise des Ausgangsmaterials, des Milchzuckers, wird aber im Einzelfalle zu erwägen sein, ob sich dies lohnt. Keinesfalls kommt aber in Frage die Verarbeitung der letzten Mutterlauge auf Calcium-*d*-gluconat, weil dieses jetzt im Handel zu äußerst billigem Preise (1 kg rund 10 M.) zu erhalten ist.

24. Paul Rabe und Albrecht Schultze: Die Synthese der Spiegelbild-isomeren des Hydro-chinins und des Hydro-chinidins (Zur Kenntnis der China-Alkaloide, XXVIII. Mittel.)¹).

[Aus d. Chem. Staats-Institut, Hamburg, Universität.]

(Eingegangen am 21. Dezember 1932.)

Die China-Alkaloide haben Pasteur bei seinen grundlegenden Studien über die Weinsäure wesentliche Hilfsdienste geleistet²). Der erste seiner Versuche mit den Alkaloiden hatte ihn freilich enttäuscht: In der Annahme, jeder optisch aktiven Substanz müsse eine isomere optisch inaktive entsprechen, erhitzte er Cinchonin in Form seines Sulfates. Er fand, daß das rechtsdrehende Cinchonin in das isomere schwach rechtsdrehende Cinchonin³) überging.

Die Inaktivierung der China-Alkaloide vermochte man auch später nicht zu erreichen⁴). Wohl tritt eine partielle Racemisierung ein, wenn ein China-Alkaloid mit amyalkohol. Kali erhitzt wird: Die Racemisierung erfolgt⁵) im Molekül der China-Alkaloide nur an den mit (3) und (4),

¹⁰) Impfmateriale (im Bedarfsfalle) leicht zu beschaffen: Eine Probe der ursprünglichen Lösung (10—20 ccm) wird im Kölbchen vorsichtig mit Alkohol gesättigt (ohne bleibende Trübung); Reiben der Wand begünstigt die Krystallisation des Galaktونات, sehr charakteristische, mikroskopische Täfelchen; vergl. Kiliani, B. 14, 651 [1881].

¹¹) Kiliani, B. 58, 2358 Anm. [1925].

¹) XXVII. Mittel.: A. 496, 151 [1932]. Die vorliegende Arbeit schließt sich unmittelbar an die XXV. Mittel. B. 64, 2487 [1931], an.

²) Rabe, Stereochemische Forschungen, A. 373, 85 [1910].

³) Eine Verbindung, die zu den China-Toxinen gehört. Sie ist durch eine Umlagerung entstanden, die als 1.2-Hydramin-Spaltung bezeichnet wurde; s. Rabe u. W. Schneider, A. 365, 377 [1909].

⁴) O. Hesse, A. 166, 276 [1873]; W. Koenigs u. A. Husmann, B. 29, 2185 [1896]; H. King u. A. B. Palmer, Journ. chem. Soc. London 121, 2577 [1922].

⁵) Stereochemische Forschungen, II.: A. 492, 242 [1932].

nicht aber an den mit (1) und (2) bezeichneten⁶⁾ asymmetrischen Kohlenstoffatomen. Will man also zu den „Urbildern“ die „Spiegelbilder“ und die racemischen Alkaloide gewinnen, um an ihnen Zusammenhänge zwischen chemischer Konfiguration und physiologischer Wirkung⁷⁾ zu erforschen, so ist man auf die Synthese angewiesen.

In der XXV. Mitteilung⁸⁾ wurde bereits erwähnt, daß neben dem zur Totalsynthese der Natur-Alkaloide Hydro-chinin und Hydro-chinidin benutzten Homo-cincholoipon auch sein Antipode isoliert wurde. Wir haben aus diesem Isomeren und Chininsäure in ganz analoger Weise wie aus Homo-cincholoipon ein China-Toxin aufgebaut und dieses über ein China-Keton hinweg in ein Gemisch von vier stereoisomeren China-Alkoholen übergeführt⁹⁾ und daraus die Spiegelbild-Isomeren des Hydro-chinins und des Hydro-chinidins abgetrennt. Aus gleichen Mengen des Hydro-chinins und seines Spiegelbild-Isomeren wurde das racemische Hydro-chinin erhalten.

Die Untersuchung wird fortgesetzt.

Beschreibung der Versuche.

Die im folgenden beschriebenen Operationen wurden im wesentlichen analog den entsprechenden Versuchen zur Totalsynthese des Hydro-chinins und Hydro-chinidins¹⁰⁾ ausgeführt.

Saures *l*-Tartrat des (–)-Homo-cincholoipons: β -[3-Äthyl-4-pyridyl]-acrylsäure wurde katalytisch hydriert und das anfallende Gemisch der Hydrochloride der β -[3-Äthyl-4-piperidyl]-propionsäuren in das Gemisch der Ester übergeführt. 1 Mol Ester-Gemisch (213 g) wurde zu einer heißen Auflösung von 1 Mol *l*-Weinsäure (150 g) in etwa 800 ccm absol. Alkohol gegeben. Aus der abgekühlten Lösung schied sich das saure Tartrat ab. Es wurde 10–12-mal aus absol. Alkohol umkristallisiert. Dann war die Drehung konstant. Die Ausbeute betrug 10–15% der aus der Menge des angewandten Esters zu errechnenden Menge sauren Tartrats.

$[\alpha]_D^{18} = -10.4^0$ in absol. Methanol ($\alpha = -0.44^0$, $l = 2$ dm, $c = 2.12$).

Das saure *l*-Tartrat des (–)-Homo-cincholoipons ist farblos und schmilzt unscharf bei 123–124⁰ unt. Zers. Es löst sich in heißem Äthanol leicht, in kaltem zu etwa 0.8%, in kaltem Aceton zu etwa 0.3%, in Chloroform mäßig und in Wasser leicht.

Aus dem Salz wurde der Äthylester des (–)-Homo-cincholoipons gewonnen, ein Öl vom Sdp._{0.2} 124⁰.

$[\alpha]_D^{18} = -21.17^0$ in Substanz ($\alpha = -10.45^0$, $l = 0.5$ dm, $c = 98.73$).

$d_4^{18} = 0.9873$; $n_D^{18} = 1.4691$; Mol.-Refr. Ber. 60.67, gef. 60.15.

Der aus dem Ester bereitete *N*-Benzoyl-(–)-homocincholoipon-äthylester ist ein Öl, Sdp._{0.2–0.3} 197–200⁰. Der Ester wurde mit Chinin-

⁶⁾ A. 492, 244 [1932].

⁷⁾ B. 50, 144 [1917], 55, 522 [1922]; s. a. K. Kindler, Chem.-Ztg. 56, 165 [1932].

⁸⁾ B. 64, 2491, Fußnote 25 [1931]. ⁹⁾ S. die Formelbilder B. 64, 2489 [1931].

¹⁰⁾ Paul Rabe, Wilhelm Hüntenburg, Albrecht Schultze u. Gunther Volger, B. 64, 2487 [1931].

säure-äthylester kondensiert und das Kondensationsprodukt auf Toxin verarbeitet. Das Toxin wurde ohne weitere Reinigung in das (-)-Hydrochinon übergeführt. Schmp. 98–99° (korr.). $[\alpha]_D^{20}$ in absol. Alkohol als Endwert -70.0^0 ($\alpha = -1.54^0$, $l = 2$ dm, $c = 1.100$).

Hydrierung des (-)-Hydrochinons: 20 g Keton wurden in 70 ccm warmen 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 10 ccm rauch. Salzsäure und 100 ccm Wasser gelöst und mit 4 g Palladiummohr hydriert. Der Endpunkt der Hydrierung war scharf. Die entstandenen China-Alkohole wurden mit Natronlauge in Äther gedrückt. Aus der mit Pottasche getrockneten Lösung krystallisierte das (-)-Hydrochinidin. Zur Reinigung diente die Überführung in das saure *l*-Tartrat. Das (-)-Hydrochinidin wurde 2-mal aus Alkohol umkrystallisiert und 5 Stdn. bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Schmp. 171° (korr.). $[\alpha]_D^{18} = -237.7^0$ in absol. Alkohol ($\alpha = -3.77^0$, $l = 2$ dm, $c = 0.793$). Ausbeute 2 g. Das hinterbleibende Basen-Gemisch wurde zur Reinigung der systematischen fraktionierten Verteilung¹¹⁾ unterworfen. Aus den ersten Fraktionen, die die schwächeren Basen enthalten, krystallisierte zunächst noch weiteres (-)-Hydrochinidin. Die in den Mutterlaugen verbliebene Base wurde in das neutrale *l*-Tartrat übergeführt. Es krystallisierte das (+)-Hydrochinin-*l*-Tartrat. Die aus dem *l*-Tartrat gewonnene Base krystallisierte. Sie wurde durch nochmalige Überführung in das *l*-Tartrat gereinigt. Ausbeute an reinem (+)-Hydrochinin 0.8 g. Schmp. 171.5° (korr.). $[\alpha]_D^{16} = +143.5^0$ ($\alpha = +1.56^0$, $l = 1$ dm, $c = 1.087$).

Die beiden weiteren, zweifellos mitentstandenen China-Alkohole, die Spiegelbild-Isomeren des Epi-hydrochinins und des Epi-hydrochinidins, wurden bisher nicht abgetrennt.

Racemisches Hydrochinin: 0.09820 g (-)-Hydrochinin und 0.09820 g (+)-Hydrochinin wurden zusammen in 5 ccm absol. Äthylalkohol aufgelöst. Beim Eindunsten krystallisierte das racem. Hydrochinin aus. Nach dem Trocknen bei 100° und 0.1 mm war der Schmp. 175–176.5° (korr.).

¹¹⁾ s. die Dechema-Monographie Nr. 48: Ernst Jantzen: Das fraktionierte Destillieren und das fraktionierte Verteilen als Methoden zur Trennung von Stoffgemischen.