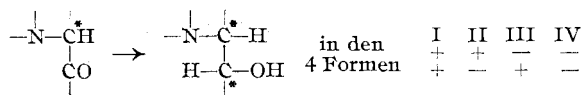


46. Paul Rabe und Karl Kindler: Zu Synthesen in der Reihe der China-Alkaloide (Zur Kenntnis der China-Alkaloide, XXX. Mittel. *).

[Aus d. Chem. Staats-Institut d. Universität Hamburg.]
(Eingegangen am 10. Januar 1939.)

Die partielle Synthese des Chinins¹⁾ und die Totalsynthese des noch wirksameren Hydrochinins²⁾ — bekanntlich ist dieses Alkaloid der China-Rinde im Chinin des Handels stets (zu etwa 10%) vorhanden — bestehen beide in ihrer letzten Stufe in der Hydrierung eines Ketons zu einem sekundären Alkohol, nämlich des Chininons zum Chinin und des Hydro-chininons zum Hydro-chinin. Außer diesen Heilmitteln läßt die Theorie im Sinne des Schemas die Bildung von je 3 weiteren sekundären Alkoholen voraussehen³⁾.



Das Experiment hatte von diesen stereo-isomeren Formen noch auffinden lassen

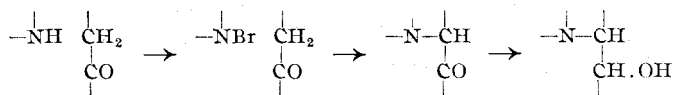
in der Chinin-Reihe das Chinidin¹⁾
in der Hydrochinin-Reihe das Hydro-chinidin und das
Epihydrochinidin⁴⁾.

Die Zuordnung zu einer bestimmten der obigen 4 Formen, in denen + und — den Drehungssinn an einem Asymmetriezentrum bedeutet, ermöglichten erst 1932 die in der Arbeit „Stereochemische Forschungen II“⁵⁾ niedergelegten Tatsachen und deren gedankliche Verwertung. So entstanden die Reihen im Sinne obiger 4 Formen

IV	III	II	I
Chinin	Epichinin	Epichinidin	Chinidin
Hydro-chinin	Epihydro-chinin	Epihydro-chinidin	Hydro-chinidin

Es fehlte also noch die Partialsynthese des Epichinins und Epichinidins und die Totalsynthese des Epihydrochinins, wenn man hier von den Totalsynthesen des Chinins und der übrigen 3 Glieder der Chinin-Reihe absehen will.

Nun haben inzwischen Untersuchungen von Rabe und Helmut Höter, die an anderer Stelle mitgeteilt werden sollen, die Abscheidung und Charakterisierung des Paares Epichinin und Epichinidin beträchtlich erleichtert. Dieser Umstand versetzte uns in die Lage, jene bereits 1918 angestellte Untersuchung zu beendigen. Damals glückte nämlich durch Auffindung einer neuen



*) XXIX. Mittel.: A. 514, 61 [1934].

1) Rabe u. Kindler, B. 51, 466 [1918].

2) Rabe, Huntenburg, Albrecht Schultze u. Volger, B. 64, 2487 [1931]

3) Rabe, A. 492, 244 [1931] u. voraufgehende Mittel., besonders B. 55, 522 [1922], z. B. S. 526 u. 531. 4) B. 64, 2499 [1931], u. A. 492, 257, Fußnote 1) [1932].

5) A. 492, 242 [1932].

nichtkatalytischen Methode der Hydrierung die partielle Synthese des Paares Chinin und Chinidin aus dem Chininon und damit aus dem Chinoxin mit noch nicht geschlossenem Chinuclidin-Ring. Wir benutzten nämlich zur Hydrierung Aluminiumpulver in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Natriumäthylat, ein Reduktionsmittel, das wohl die Carbonylgruppe anzugreifen vermag, aber nicht oder doch nur ausreichend schwer eine andere ungesättigte Gruppe, die Vinylgruppe, die durch katalytisch angeregten Wasserstoff leicht reduzierbar ist.

Wir hatten die damals übrig gebliebenen Rückstände von solchen Reduktionsversuchen verwahrt. Jetzt gelang aus ihnen auch die Isolierung des Epichinins wie des Epichinidins.

Beschreibung der Versuche.

Das hinterbliebene obige Basengemisch mit wenig Lösungsmittel wog 214 g. Seine Auflösung in verd. Salzsäure, die eben lackmus-sauer reagierte, wurde wiederholt ausgeäthert. Die ausgeätherte Lösung wurde mit Natronlauge und Äther behandelt, wobei sich der kleinere Teil der in Freiheit gesetzten Basen in Äther löste, der größere sich als Schmiere absetzte. Die abgetrennte ätherische Lösung hinterließ nach dem Trocknen 57.3 g eines zähen Öls. Aus ihm wurde in der üblichen Weise noch vorhandenes Chinin als in Alkohol schwer lösliches neutrales Tartrat (3.3 g Salz) und darauf noch vorhandenes Chinidin als in Wasser schwer lösliches saures Tartrat (13.5 g Salz) entfernt. Aus der weinsäuren Mutterlauge wurden die restlichen Basen freigemacht und dann mittels wäßriger Schwefelsäure in das neutrale Sulfat übergeführt. Aus der hinreichend konzentrierten wäßrigen Lösung (71 g) krystallisierten allmählich 14.1 g eines Salzes aus, das wie erwartet mit dem von Rabe aufgefundenen Doppelsalz⁶⁾ identisch war, nämlich mit dem neutralen Epichinin-Epichinidin-sulfat der Formel $C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot H_2SO_4 + 6H_2O$. Diese Verbindung erkennt und identifiziert man außerordentlich leicht durch Schmelzpunkt und Löslichkeit: in ein Bad von 95° gebracht, sintert sie gegen 100°, schmilzt bei 101–103° und schäumt bei etwa 115° auf; und in Äthanol löst sie sich spielend und kommt auf Zusatz von Wasser in derben Krystallen wieder heraus.

Zur weiteren Sicherstellung der Anwesenheit der beiden Epibasen in dem Doppelsulfat dienten 2 bisher noch nicht beschriebene Salze⁶⁾. Einerseits lieferte die wäßrige Auflösung des Sulfats durch Umsetzung mit der berechneten Menge Bariumbromid neutrales Epichinin-hydrobromid als Krystalle von der Zusammensetzung $C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot HBr + 3H_2O$ und vom Schmp. 71–77° und Aufschäumen von 108°; andererseits lieferte die alkoholische Auflösung des Sulfats durch Umsetzung mit der berechneten Menge Ammoniumrhodanid neutrales Epichinidin-hydrorhodanid als Krystalle von der Zusammensetzung $C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot HCN$ und vom Schmp. 193°.

⁶⁾ Hierüber werden Rabe u. Helmut Höter an anderer Stelle in einer Mitteilung „Zur Charakterisierung und Herstellung des Epichinins und Epichinidins“ eingehender berichten.