

Ergebnis: Der zur optimalen Aufteilung von β -Carotin erforderliche chromatographische Effekt wird bereits bei einer Wärmetönung des Adsorptionssystems von 10,0 cal. erzielt, wenn der mit Oleum behandelte maximal gereinigte Petroläther zur Verwendung gelangt. Bei Verwendung des mit Schwefelsäure behandelten, weniger reinen Petroläthers ist hierzu eine Wärmetönung von 12,0 cal. erforderlich, während bei Verwendung von ungereinigtem Petroläther zur Erreichung dieses chromatographischen Effektes eine Wärmetönung von 13,6 cal. beansprucht wird.

Die der chromatographisch verwertbaren Aktivität dieser drei Adsorptionssysteme entsprechenden Wärmetönungen Q' sind nahezu proportional den Wärmetönungen von 15, 19,2 und 21,2 cal., die sich für die betreffenden Lösungsmittel mit maximal aktiviertem Aluminiumoxyd I ergeben, so dass man für das System Petroläther/Aluminiumoxyd, in welchem Petroläther von verschiedenen Reinheitsgraden zur Verwendung gelangen, aus den Wärmetönungen der Lösungsmittel die für eine bestimmte chromatographische Trennung benötigte Aktivität berechnen kann, wenn diese Aktivität für eines dieser Systeme festgelegt ist. Die Genauigkeit dieser Berechnung ist aber durch die Streuung der Wärmetönungsmessungen begrenzt, was sich bei feineren chromatographischen Trennungen bereits bemerkbar macht. Die errechneten Annäherungswerte geben aber auch für feinere chromatographische Arbeiten eine wertvolle Orientierung.

Basel, den 1. September 1943, Analytisches Laboratorium der
F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G.

175. Synthetische Versuche in der Reihe der China-Alkaloide.

(4. Mitteilung¹).

Über Homo-merochinen und über die partielle Synthese des Chinotoxins

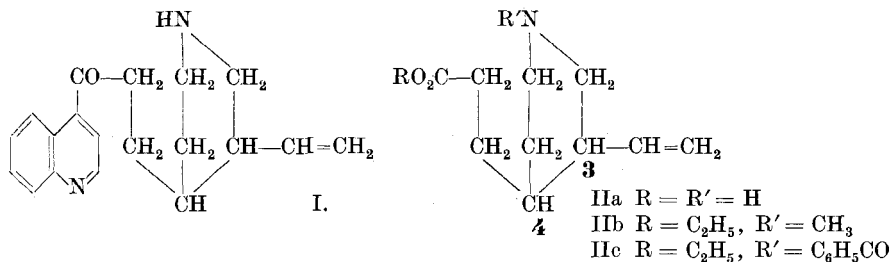
von **M. Proštenik** und **V. Prelog**.

(7. IX. 43.)

In der letzten Zeit beschäftigten wir uns mit synthetischen Versuchen zur Herstellung des Homo-merochinens IIa, welches ein wichtiges Zwischenprodukt für die Totalsynthese des Chinins und anderer China-Alkaloide darstellt. Diese interessante Verbindung ist bisher nicht beschrieben worden. Wegen der asymmetrischen Kohlenstoffatome 3 und 4 sind bei der synthetischen Herstellung des Homo-merochinens 4 Stereoisomere zu erwarten. Es war für synthetische Ver-

¹) 3. Mitt. V. *Prelog* und *A. Komzak*, B. **74**, 1705 (1941).

suche wünschenswert, die Eigenschaften desjenigen Stereoisomeren kennen zu lernen, welches dieselbe Konfiguration besitzt, wie die untersuchten natürlichen China-Alkaloide, von denen bekannt ist, dass sie alle die gleiche Konfiguration an den asymmetrischen Kohlenstoffatomen 3 und 4 haben. Wir stellten deshalb das Homo-merochinon zu Vergleichszwecken durch Abbau des Cinchonins über das Cinchotoxin I her.



Bei der Herstellung des Homo-merochinens aus Cinchonin musste besonders beachtet werden, dass käufliche China-Alkaloide beträchtliche Mengen der Dihydro-Alkaloide enthalten. Das Cinchonin wurde deswegen vor dem Abbau mit Hilfe von Quecksilber(II)-acetat nach *H. Thron* und *W. Dirscherl*¹⁾ gereinigt und auf seine Reinheit nach *E. Schulek* und *J. Kovács*²⁾ bromatometrisch geprüft. Das gereinigte Cinchonin, welches praktisch kein Dihydro-Alkaloid mehr enthielt, führten wir auf dem üblichen Wege durch Erhitzen seines sauren Sulfates in Cinchotoxin über. Das Oxim des N-Benzoyl-cinchotoxins wurde dann mit p-Toluolsulfochlorid und Natronlauge nach *Beckmann* umgelagert³⁾. Durch alkalische Hydrolyse des entstandenen Amidgemisches erhielten wir das Homo-merochinon, welches wir als Äthylester isolierten⁴⁾. Die Verseifung des Esters ergab das freie Homo-merochinon, das weiter als Dibenzoyl-d-tartrat und als Reineckat charakterisiert wurde.

Durch Anwendung einer analogen Reaktionsfolge auf N-Methyl-cinchotoxin erhielten wir den Äthylester des N-Methyl-homo-merochinens IIb, dessen Methylester schon einmal von *W. Koenigs*, *K. Bernhart* und *J. Ibele*⁵⁾ auf ähnlichem Wege erhalten, aber nur als Tetrachloro-aurat gefasst worden war. Diese Autoren hatten die *Beckmann*'sche Umlagerung mit Phosphorpentachlorid ausgeführt, was schon im Falle des N-Methyl-cinchotoxin-oxims schlechte Resultate

¹⁾ A. 515, 252 (1935).

²⁾ Z. anal. Ch. 121, 21 (1941).

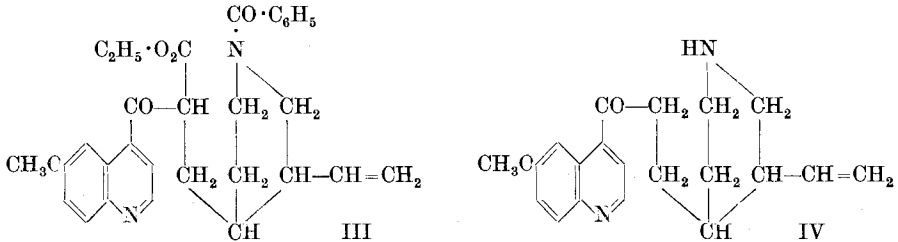
³⁾ p-Toluolsulfochlorid im alkalischen Medium wurde in der Reihe der China-Alkaloide z. B. für die Umlagerung des α -Iso-nitroso-toxins erfolgreich angewandt, *A. Kaufmann*, *E. Rothlin* und *P. Brunschweiler*, B. 49, 2299, 2308 (1916).

⁴⁾ Über drei andere Spaltprodukte der *Beckmann*'schen Umlagerung des Cinchotoxins vgl. *W. Koenigs*, *K. Bernhart* und *J. Ibele*, B. 40, 650, 2873 (1907).

⁵⁾ Vgl. Anm. 4.

tate gibt und für die Herstellung des Homo-merochinens nicht verwendbar ist.

Mit dem Benzoylderivat des Homo-merochinens-äthylesters IIc führten wir eine partielle Synthese des Chinotoxins aus. Durch Kondensation mit Chininsäure-äthylester erhielten wir den β -Ketosäureester III, dessen Spaltung durch Kochen mit Salzsäure zu Chinotoxin IV führte.



Das Di-pikrolonat und Dibenzoyl-*d*-tartrat des synthetischen Produktes waren mit den aus Chinin hergestellten Salzen des Chinotoxins identisch. Dadurch wurde nicht nur bestätigt, dass bei der Herstellung des Homo-merochinens keine Umlagerung eintritt, sondern es wurde auch ein weiterer Schritt zu einer Totalsynthese des Chinins gemacht. Da die Chininsäure auf verschiedenen Wegen synthetisch zugänglich ist und die Überführung des Chinotoxins in Chininon und dessen Reduktion zu Chinin und Chinidin schon vor längerer Zeit *P. Rabe* und *K. Kindler*¹⁾ gelungen ist, bleibt zur Durchführung einer Totalsynthese des Chinins und des Chinidins noch die Lösung der Aufgabe einer synthetischen Herstellung des Homo-merochinens übrig.

Experimenteller Teil²⁾.

Reinigung des Cinchonins.

Als Ausgangsmaterial diente Cinchoninum purum basicum crystall. der *N. V. Amsterdamsche Chininfabrik*, Amsterdam.

152,0 mg Subst. verbrauchten 8,85 cm³ 0,1-n. KBrO₃³⁾

Gef. 85,7% Vinyl-Base.

Zu einer Lösung von 50 g des käuflichen Cinchonins in 500 cm³ verdünnter Schwefelsäure wurden 500 cm³ einer 10-proz. Quecksilber(II)-acetat-Lösung in 5-proz. Essigsäure gegeben und das Gemisch 4 Stunden auf 40—50° erwärmt. Die Dihydrobase wurde darnach mit einem Überschuss von 25-proz. Ammoniak gefällt und abgesaugt. Das Filtrat wurde mit Schwefelsäure angesäuert und mit 20 g phosphoriger Säure mehrere Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Die wässrige Lösung wurde vom ausgeschiedenen Quecksilber durch ein Filter abgossen und das Cinchonin mit Ammoniak gefällt, abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausbeute 41,0 g.

155,2 mg Subst. verbrauchten 10,53 cm³ 0,1-n. KBrO₃³⁾

Gef. 99,8% Vinyl-Base.

¹⁾ B. 51, 466 (1918).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Für die Analyse wurde, wenn nichts anderes vermerkt, im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd bei 100° 2 Stunden getrocknet.

³⁾ E. Schulek und J. Kovács, Z. anal. Ch. 121, 21 (1941).

N-Benzoyl-cinchotoxin-oxim,

50 g des gereinigten Cinchonins wurden mit 24 cm³ 50-proz. Schwefelsäure 2 Stunden unter Umrühren in einem offenen Kolben in einem Ölbad auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Kolbeninhalt in 500 cm³ heissem Wasser gelöst, das Cinchotoxin mit Natronlauge ausgeschieden und in Äther aufgenommen. Nach dem Abdestillieren des Äthers aus der mit Kaliumcarbonat getrockneten Lösung blieben 49 g eines dicken gelben Öls zurück. Das so erhaltene rohe Cinchotoxin wurde in 450 cm³ Chloroform gelöst, dann zu der mit 120 g Kaliumcarbonat und 12 cm³ Wasser versetzten Lösung unter Rühren eine Lösung von 35 g Benzoylchlorid in 35 g Chloroform langsam zugepft und das Gemisch noch ½ Stunde unter Rühren zum Sieden erhitzt. Die Chloroform-Lösung wurde filtriert und der Rückstand noch mit Chloroform ausgewaschen. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms aus dem Filtrat blieben 66,3 g Benzoyl-cinchotoxin zurück. Dieses wurde in 400 cm³ Alkohol gelöst und mit 13,26 g Hydroxylaminhydrochlorid 2 Stunden auf 60—70° erwärmt. Der Alkohol wurde dann im Vakuum bei niedriger Temperatur abdestilliert und der Rückstand in 5-proz. wässriger Natronlauge gelöst. Durch Einleiten von Kohlendioxyd in die stark gekühlte Lösung schied sich ein weisser Krystallbrei aus, welcher abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet wurde. Ausbeute 59,5 g. Für die Analyse wurde nochmals in Natronlauge gelöst und das Gemisch der stereoisomeren Oxime mit Kohlendioxyd gefällt. Smp. 65—95°.

3,337 mg Subst. gaben 0,294 cm³ N₂ (27°, 749 mm)

C₂₆H₂₇O₂N₃ Ber. N 10,17 Gef. N 9,88%

Homo-merochinen.

59,5 g N-Benzoyl-cinchotoxin-oxim wurden in 360 cm³ 5-proz. Natronlauge gelöst und dann unter starkem Rühren mit 28,12 g p-Toluol-sulfochlorid versetzt. Nach 30 Minuten war die Reaktion beendet. Die anfangs dunkelrote Lösung war bräunlichgelb geworden, und das rohe Amidgemisch hatte sich als ein bräunlicher, in der Kälte fester Kuchen ausgeschieden. Dieser wurde in Chloroform gelöst und mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms blieben 59,5 g eines gelben, schaumigen Produktes zurück, welches in 100 cm³ Methanol gelöst und unter Zugabe von 70 g Kaliumhydroxyd in 50 cm³ Wasser 48 Stunden unter Rückfluss verseift wurde. Das Verseifungsgemisch wurde zuerst einer Destillation mit Wasserdampf unterworfen und anschliessend von nicht flüchtigen neutralen und basischen Anteilen durch Ausschütteln mit Chloroform befreit. Nach Ansäuern mit Salzsäure wurde die Benzoesäure mit Äther ausgezogen und nun die wässrige Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Trockenrückstand wurde mit heissem, absolutem Alkohol ausgekocht, wobei die anorganischen Salze zurückblieben. Die in Alkohol löslichen Anteile wurden nach Eindampfen zur Trockne zweimal mit einer 4-proz. Lösung von Chlorwasserstoff in absolutem Alkohol verestert. Der Alkohol wurde im Vakuum abdestilliert, das zurückgebliebene Hydrochlorid des Homomerochinen-äthylesters in Wasser gelöst, die Lösung unter guter Kühlung mit einer konz. Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und der freie Äthylester gründlich mit Äther ausgezogen. Nach der Destillation erhielten wir 4,42 g eines farblosen Öls vom Sdp._{0,1 mm} 102—104°.

[α]_D^{18°} = +42,2° (c = 6,11 in Feinsprit)

31,012 mg Subst. gaben 77,5 mg CO₂ und 26,3 mg H₂O
 7,763 mg Subst. gaben 0,445 cm³ N₂ (27°, 756 mm)
 C₁₂H₂₁O₂N Ber. C 68,19 H 10,02 N 6,63%
 Gef. „ 68,20 „ 9,49 „ 6,49%

84,1 mg des Homo-merochinen-äthylesters wurden in 2 cm³ Methanol mit 35 mg in 1 cm³ Methanol vorreduziertem Platinoxid hydriert. Wasserstoffverbrauch ber. 8,9 cm³ (0°, 760 mm), gef. 9,6 cm³ (0°, 760 mm).

Das Chloraurat des Äthylesters wurde aus verdünntem Methanol umkrystallisiert und schmolz bei 110,5—112° (Zers.). Für die Analyse wurde bei 80° getrocknet.

6,668 mg Subst. gaben 2,401 mg Au
 C₁₂H₂₂O₂NCl₄Au Ber. Au 35,77 Gef. Au 36,01%

Das N-Benzoyl-derivat des Äthylesters wurde auf übliche Weise aus 8 g Homo-merochinen-äthylester mit Benzoylchlorid im feuchten Chloroform hergestellt. Das Rohprodukt wurde im Vakuum destilliert und bildete ein farbloses dickes Öl vom Sdp._{0,1 mm} 190 bis 194°, das sich beim Stehen rasch verfärbte.

6,629 mg Subst. gaben 0,263 cm³ N₂ (25°, 760 mm)
 C₁₉H₂₅O₃N Ber. N 4,44 Gef. N 4,65%

Das freie Homo-merochinen wurde durch Verseifen des Äthylesters mit verdünnter Salzsäure unter Rückfluss erhalten. Die salzsaure Lösung wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit frisch gefälltem Silberoxyd geschüttelt. Das chlorfreie Filtrat wurde mit Schwefelwasserstoff behandelt, das Silbersulfid abfiltriert und das Filtrat zur Trockne verdampft, wobei das freie Homomerochinen krystallinisch zurückblieb. Die Krystalle wurden mit wenig Methanol-Aceton gewaschen und aus Methanol-Aceton umkrystallisiert. So wurden weisse Täfelchen erhalten, welche bei 211—212° (Zers.) schmolzen.

$[\alpha]_D^{20} = +50,4^{\circ}$ (c = 1,906 in Wasser)

20,071 mg Subst. gaben 48,0 mg CO₂ und 16,3 mg H₂O
 3,283 mg Subst. gaben 0,225 cm³ N₂ (27°, 744 mm)
 C₁₀H₁₇O₂N Ber. C 65,52 H 9,36 N 7,65%
 Gef. „ 65,26 „ 9,09 „ 7,63%

Das neutrale Dibenzoyl-*d*-tartrat des Homo-merochinenschied sich aus einer konzentrierten Lösung von 2 Mol Homomerochinen in heissem Methanol nach Zugabe einer heissen Lösung von 1 Mol Dibenzoyl-*d*-weinsäure in Aceton aus. Durch Kratzen mit einem Glasstab wurde die Ausscheidung der Krystalle beschleunigt. Das ausgeschiedene Salz wurde aus heissem Methanol unter Zugabe einiger Tropfen Aceton umgelöst und bildete farblose Tafeln vom Smp. 186° (Zers.).

3,872 mg Subst. gaben 0,138 cm³ N₂ (26°, 767 mm)
 C₃₈H₄₈O₁₂N₂ Ber. N 3,87 Gef. N 4,12%

Das Reineckät des Homo-merochinens krystallisierte aus Wasser in schönen roten Blättchen vom Smp. 131,5—132°.

2,587 mg Subst. gaben 0,446 cm³ N₂ (26°, 759 mm)
 C₁₄H₂₃O₂N₇S₄Cr Ber. N 19,55% Gef. N 19,65%

N-Methyl-cinchotoxin-oxim.

15 g Cinchonin wurden in 80 cm³ Alkohol gelöst und mit 7,84 g Methyljodid versetzt. Nach 48-stündigem Stehen schieden sich 21,36 g Cinchonin-jodmethylat aus. Dieses wurde abgesaugt und mit 25,6 g Eisessig, 4,27 g Natronlauge (1:3) und 190 cm³ Wasser 72 Stunden gekocht. Das N-Methyl-cinchotoxin wurde mit Natronlauge in Freiheit gesetzt und in Äther aufgenommen. Ausbeute 11,94 g. Durch Kochen mit 2,96 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 75 cm³ Alkohol erhielten wir daraus 10,79 g N-Methyl-cinchotoxin-oxim.

N-Methyl-homo-merochinen-äthylester.

10,79 g N-Methyl-cinchotoxin-oxim, in 70 cm³ 5-proz. Natronlauge gelöst, wurden mit 4,9 g p-Toluol-sulfochlorid umgelagert. Das Gemisch der Amide wurde mit methanolischer Kalilauge verseift und das N-Methyl-homo-merochinen als Äthylester (vgl. Herstellung des Homo-merochinen-äthylesters) isoliert. Es wurden 1,09 g eines Öls vom Sdp._{23 mm} 135—140° erhalten.

$[\alpha]_D^{18,5} = +30,3^\circ$ (c = 4,949 in Alkohol)

5,980 mg Subst. gaben 0,323 cm³ N₂ (16,5°, 750 mm)

C₁₈H₂₃O₂N Ber. N 6,22 Gef. N 6,23%

Partielle Synthese des Chinotoxins.

10,2 g N-Benzoyl-homo-merochinen-äthylester und 9,71 g Chininsäure-äthylester wurden mit trockenem Natriumäthylat aus 1,77 g Natrium 15 Stunden unter Rühren bei 80—90° kondensiert. Die anfangs flüssige Reaktionsmischung ging während der Kondensation in eine dickflüssige braune Masse über. Das Reaktionsprodukt wurde nach dem Erkalten mit Eiswasser zersetzt und die neutralen Anteile mit Benzol ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung wurde dann mit kalter 10-proz. Schwefelsäure schwach angesäuert und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieben 9,58 g (59% d. Th.) des öligen β-Ketosäure-esters III zurück. Dieser wurde 4 Stunden mit 100 cm³ Salzsäure (1:1) unter Rückfluss verseift, die ausgeschiedene Benzoesäure mit Äther entfernt, die Basen mit Natronlauge in Freiheit gesetzt und mit Äther ausgezogen. Das Chinotoxin blieb nach dem Abdestillieren der ätherischen Lösung als gelbes Öl zurück. Ausbeute 3,98 g (64% d. Th.).

Das neutrale Dibenzoyl-*d*-tartrat des synthetischen Chinotoxins schied sich aus einer kochenden Lösung der beiden Komponenten in Aceton aus. Der Krystallbrei wurde abgesaugt, mit wenig Aceton gewaschen und aus Methanol umkrystallisiert. Es wurden so weisse Blättchen vom Smp. 183° (Zers.) erhalten. Ein durch Abbau

des Chinins erhaltenes Präparat schmolz bei derselben Temperatur und gab mit dem synthetischen Produkt keine Schmelzpunktserniedrigung. Die Drehungsvermögen des synthetischen und aus Chinin erhaltenen Produktes waren gleich:

synthetisch $[\alpha]_D^{20} = -16,0^\circ$ ($c = 1,002$ in Alkohol-Chloroform 1 : 2)

aus Chinin $[\alpha]_D^{20} = -15,9^\circ$ ($c = 1,008$ in Alkohol-Chloroform 1 : 2)

19,717 mg Subst. gaben 50,0 mg CO₂ und 10,9 mg H₂O

5,511 mg Subst. gaben 0,271 cm³ N₂ (21,5°, 747 mm)

C₃₈H₆₂O₁₂N₄ Ber. C 69,15 H 6,21 N 5,57%

Gef. „ 69,20 „ 6,19 „ 5,60%

Das Di-pikrolonat des synthetischen Chinotoxins krystallisierte nach Zusammengeben gesättigter alkoholischer Lösungen der beiden Komponenten aus. Aus viel Alkohol umkrystallisiert bildete es orange-gelbe Krystalle vom Smp. 210° (Zers.). Mit einem durch Abbau des Chinins erhaltenen Vergleichspräparat von demselben Schmelzpunkt gab es keine Schmelzpunktserniedrigung.

2,620 mg Subst. gaben 0,373 cm³ N₂ (25°, 759 mm)

C₄₀H₆₀O₁₂N₁₀ Ber. N 16,05 Gef. N 16,29%

Benzoyl-chinotoxin-oxim. 0,5 g des synthetischen Chinotoxins wurden auf übliche Weise benzoyliert und aus dem öligen Benzoylderivat das Oximgemisch hergestellt. Nach Umfällen aus alkalischer Lösung mit Kohlendioxyd schmolz es bei 65—95°. Für die Analyse wurde bei 40° getrocknet.

3,250 mg Subst. gaben 0,269 cm³ N₂ (25°, 753 mm)

C₂₇H₂₉O₃N₃ Ber. N 9,49 Gef. N 9,39%

Die Analysen wurden von Frau N. *Cerkovnikov*, Frau I. *Guštak* und Frl. M. *Weinert* durchgeführt.

Institut für organische Chemie der technischen Fakultät der Universität Zagreb und Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.