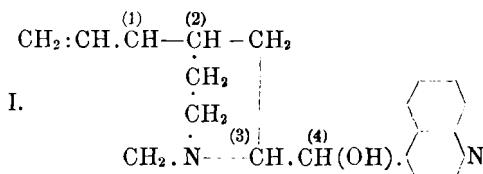


18. Paul Rabe und Bruno Böttcher: Über das α -Isocinchonin. (Zur Kenntnis der China-Alkaloide. XVIII.)

[Aus dem Chemischen Staatslaboratorium zu Hamburg¹⁾.]

(Eingegangen am 6. November 1916.)

Nach der XII. Mitteilung²⁾ gleichen sich die stereoisomeren Chinaalkaloide Cinchonin und Cinchonidin von der Formel I, in der die vier asymmetrischen Kohlenstoffatome mit (1)–(4) bezeichnet sind, durch die räumliche Anordnung an (1) und (2),



unterscheiden sich aber durch die spiegelbildliche Anordnung an (3). Über die Anordnung an dem letzten asymmetrischen Kohlenstoffatom (4), an dem das Hydroxyl haftet, war nichts mit Bestimmtheit auszusagen, weil dazu verwertbares experimentelles Material fehlt. Solches läßt sich nun vielleicht dadurch gewinnen, daß man die aus den beiden Pflanzenalkaloiden unter dem Einfluß von konzentrierten starken Mineralsäuren sich bildenden Isomeren ihrer Konstitution und Konfiguration nach aufklärt.

Aus dem Cinchonin entstehen durch starke Mineralsäuren das α -Isocinchonin, das β -Isocinchonin und das Allocinchonin, Verbindungen, die nach der Ansicht von Skraup mit dem Cinchonin stereoisomer sein sollen, während Koenigs aus dessen Versuchen die Vermutung herleitet, daß nur das Allocinchonin die gleiche Konstitu-

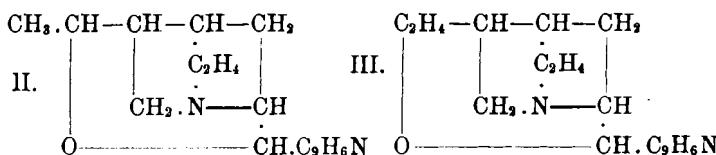
¹⁾ Die Untersuchung des α -Isocinchonins habe ich in Jena mit Hrn. Dr. Irschick (siehe dessen Inaugural-Dissertation, Jena 1913) begonnen, dann mit Hrn. Dr. Böttcher in Jena und in Prag weitergeführt und schließlich nach längerer Unterbrechung in Hamburg mit Unterstützung durch Hrn. Dr. Pasternack beendet.

Die Untersuchung der von Chinaalkaloiden abstammenden Iso- und Allobasen wird fortgesetzt und auf die in der vorliegenden Mitteilung erwähnten Anlagerungsprodukte von Halogenwasserstoff oder Wasser an die vinylhaltigen Chinaalkaloide ausgedehnt. Dabei soll auch die Rückverwandlung dieser Anlagerungsprodukte in die natürlichen Alkaloide und weiter deren Abbau studiert werden.

Rabe.

²⁾ A. 373, 85 [1910].

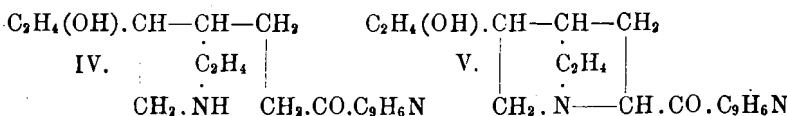
tion wie das Cinchonin besäße, daß dagegen in dem α - und β -Isocinchonin stereoisomere Oxyde der Formel II vorlägen.



Dieser kurze Hinweis auf die ältere Literatur dürfte hier genügen, da sich bei Koenigs in seiner großen Annalen-Arbeit eine übersichtliche Zusammenfassung über die aus den Chinabasen dargestellten Isomeren findet¹⁾.

Von den drei genannten Isomeren des Cinchonins haben wir das α -Isocinchonin untersucht, mit dem Ergebnis, daß die Auffassung von Koenigs die richtige ist.

Der Beweis ist äußerst einfach²⁾. Das α -Isocinchonin geht beim Kochen mit einer verdünnten schwachen Säure, wie Essigsäure oder Phosphorsäure, in das bisher noch nicht beschriebene³⁾ Oxy-dihydro-cinchonicin (Oxy-dihydro-cinchotoxin) der Formel IV über. Denn das Umwandlungsprodukt zeigt alle Eigenschaften eines Chinatoxins. So liefert es als Keton mit Phenylhydrazin ein Hydrazon und als sekundäres Amin mit Brom und Natronlauge ein Bromimin. Dieses Bromimin endlich wird nach der von Rabe ausgearbeiteten Methode⁴⁾ zur Synthese von Chinaketonen aus Chinatoxinen durch Herausnahme von Bromwasserstoff in das ebenfalls bisher nicht bekannte Oxy-dihydro-cinchoninon (V.) verwandelt.



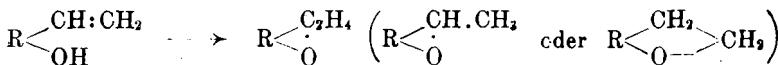
¹⁾ A. 347, 184 [1906].

²⁾ Wir übergehen die eingeschlagenen Umwege und überwundenen Schwierigkeiten. Man vergleiche die Fußnote 1 auf S. 127.

³⁾ Skraup und Zwerger, M. 21, 558 [1900], haben beim Erhitzen von α -Isocinchonin-bisulfat eine Base erhalten, die sie α -i-Pseudocinchonicin genannt haben. Da ihre Base im Unterschied zu dem oben beschriebenen Oxy-dihydro-cinchonicin mit Phenylhydrazin nicht reagiert, so ist die Identität beider Verbindungen ausgeschlossen. Die Base von Skraup und Zwerger bedarf noch einer weiteren Untersuchung, wie auch schon Skraup, M. 24, 332 [1903], angibt.

⁴⁾ B. 44, 2088 [1911]. Man vergleiche auch die demnächst folgende Abhandlung: Partielle Synthesen bei Chinaalkaloiden.

Für das α -Isocinchonin stehen zwei Formeln zur Auswahl, je nachdem bei der Umwandlung des Cinchonins in das α -Isocinchonin:



das eine oder das andre Kohlenstoffatom des Vinyls an der Bindung des Sauerstoffatoms teilnimmt. Eine Entscheidung zwischen beiden Möglichkeiten konnten wir bisher nicht treffen. Daher wählen wir die unbestimmte Schreibweise entsprechend der Formel III, wenn es auch wahrscheinlich ist, daß sich die Reaktion an dem wasserstoffärmeren Kohlenstoffatom des Vinyls abspielt, daß also Formel II zu treffen würde. Das Gleiche gilt selbstverständlich auch über die Haftstelle des Hydroxyls in dem Oxy-dihydro-cinchonin und Oxy-dihydro-cinchonin.

Das α -Isocinchonin ist demnach nicht stereoisomer mit Cinchonin, sondern strukturisomer: es ist der innere Äther¹⁾ eines zweiwertigen Alkohols und wird am besten in der Literatur als innerer Äther oder als Oxyd aus Oxy-dihydro-cinchonin registriert.

Die Deutung der verschiedenen Bildungsweisen des α -Isocinchonins — erstens aus Cinchonin durch Einwirkung von konzentrierten starken Mineralsäuren (Schwefelsäure oder Salzsäure) und zweitens aus Halogenwasserstoff-Additionsprodukten des Cinchonins (z. B. aus dem Hydrochlor-cinchonin) durch Abspaltung von Halogenwasserstoff mit Hilfe von alkoholischem Kali, von Silbernitrat oder von Wasser — macht nach unseren Kenntnissen über die Bildung von Oxyden weiter keine Schwierigkeiten. Bemerkenswert ist vielmehr die Leichtigkeit der Bildung dieses Oxydes und, was damit zusammenhängt, seine große Beständigkeit.

Aus der Leichtigkeit der Bildung müssen wir schließen, daß im Cinchonin die anscheinend so weit von einander entfernten Gruppen Vinyl und Hydroxyl einander räumlich recht nahe stehen. Schafft man also die Bedingungen zur Bildung eines Oxydes, d. h. lagert man an das Vinyl Halogenwasserstoff oder Schwefelsäure oder Wasser an, so entstehen Additionsprodukte mit ausgeprägter Neigung zum Übergang in das Oxyd.

Wie im besonderen die Reaktion in starken Mineralsäuren verläuft, ob z. B. in Salzsäure als Zwischenprodukt Hydrochlor-cinchonin,

¹⁾ Daß die Wasserabspaltung aus Oxy-dihydrocinchonin intramolekular erfolgt, geht aus der Molekulargröße des α -Isocinchonins hervor: Hesse, A. 276, 93 [1893], fand das auf die einfache Formel $C_{19}H_{22}N_2O$ stimmende Molekulargewicht.

R.CH:CH₂ → R.C₂H₄Cl, oder Oxy-dihydro-cinchonin¹⁾, R.C₂H₄.OH, oder beide neben einander auftreten, läßt sich heute noch nicht sagen²⁾.

Was schließlich die Beständigkeit des Oxyds betrifft, so entsteht es ja bei Gegenwart von konzentrierten starken Mineralsäuren, ein Zeichen für die Festigkeit des das Oxyd charakterisierenden Ringes. Noch beständiger ist es gegenüber verdünnten starken Mineralsäuren, so daß es mit *n*-Salzsäure tagelang ohne jede Veränderung gekocht werden kann. Ganz anders wirken dagegen schwache Säuren: sie führen die Öffnung des Oxyd-Ringes herbei und zwar so, daß bei der Aufnahme von Wasser gleichzeitig und höchstwahrscheinlich als Voraussetzung eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung des Chinclidinkernes — diese ist in den Formeln II und III durch einen breiteren Strich hervorgehoben — gesprengt wird. Daher liegt hier ein besonderer Fall der sogenannten Pasteurschen Umlagerung von Chinaalkaloiden in Chinatoxine:



vor, worauf erst später in einer weiteren Arbeit: Über einen eigenartigen Zusammenhang zwischen Stärke und Wirkung von Säuren³⁾ eingegangen werden soll.

Experimentelles.

Das α -Isocinchonin, besser der innere Äther oder das Oxyd aus Oxy-dihydro-cinchonin (Formel III), ist in der Literatur schon genau beschrieben. Unser Präparat schmolz bei 126—127° und hatte in absolutem Alkohol das spezifische Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{11} = +52.86^\circ$ ($c = 1.0520$).

Wir haben gefunden, daß die Verbindung am besten aus Essigester umkristallisiert wird. Sie unterscheidet sich in ihrer Beständigkeit gegenüber Kaliumpermanganat wesentlich vom Cinchonin, aber kaum vom Dihydro-cinchonin.

Werden in drei neben einander durchgeführten Versuchen etwa gleiche Mengen von Cinchonin, α -Isocinchonin und Dihydro-cinchonin in *n*-Schwefelsäure gelöst und mit je einem Tropfen stark verdünnter Permanganatlösung

¹⁾ Solche Oxy-dihydrobasen findet man gelegentlich in der Literatur erwähnt; man vergleiche W. Widmar, M. 22, 976 [1901] und Vereinigte Chininfabriken Zimmer & Co., Frankfurt a. M., D. R.-P. 152174 [1902].

²⁾ Man vergleiche Skraup, M. 20, 589 [1899] und R. Wegscheider, M. 21, 365 [1900].

³⁾ Rabe, B. 43, 3308 [1910] und 45, 2927 [1912].

versetzt, so wird die Lösung des Cinchonins sofort entfärbt, die beiden anderen behalten zunächst ihre Farbe bei, nach einigen Minuten wird Verfärbung bemerkbar und schließlich verschwindet fast gleichzeitig bei beiden der rote Farbenton.

Verhalten des Oxydes beim Erhitzen mit verdünnter Salzsäure.

Wie in der Einleitung bemerkt, verträgt das Oxyd das Erhitzen mit verdünnter Salzsäure.

2 g Oxyd (1 Mol.) und 33 ccm *n*-Salzsäure (5 Mol.) wurden am Rückflußkühler unter Durchleiten von Kohlendioxyd¹⁾ 58 Stdn. gekocht. Aus der Lösung wurden mittels Natronlauge und Äther 2 g Krystalle vom Schmp. 123—128° zurückgewonnen. Die umkrystallisierte Substanz schmolz bei 126—127° und besaß in absolutem Alkohol das optische Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{25} = +51.63^\circ$ ($c = 1.1720$).

Oxy-dihydro-cinchonicin (Oxy-dihydro-cinchotoxin) (Formel IV).

Die Überführung von α -Isocinchonin in das genannte Chinatoxin geschah unter Benutzung von Erfahrungen, die Suszka²⁾ bei der Spaltung von Chinaalkaloiden beim Kochen mit verdünnter Essigsäure oder Phosphorsäure gemacht hat. Er hat nämlich beobachtet, daß man zweckmäßig unter Abschluß von Tageslicht und Luft arbeitet, da sonst, wenn auch sehr langsam, Veränderungen unter Verfärbung der Reaktionsflüssigkeit eintreten.

7.2 g α -Isocinchonin und 98.5 g verdünnter Phosphorsäure, enthaltend 12.08 g Phosphorsäure, das sind 15 Äquivalente Säure auf 1 Molekül Base, wurden in einem evakuierten Bombenrohre 72 Stdn. in der Wasserbadkanone erhitzt. Dann wurde die Reaktionsflüssigkeit unter guter Eiskühlung mit eiskalter Kalilauge versetzt, das ausgeschiedene Öl rasch in Essigester aufgenommen, die Essigesterlösung mit feinpulverisierter Pottasche kurze Zeit durchgeschüttelt, sofort filtriert und das Filtrat bis zur beginnenden Kry stallisation eingeeengt. Durch Aufarbeitung der Mutterlauge gewinnt man das Chinatoxin in quantitativer Ausbeute. Es wird durch Umlösen aus Aceton oder besser aus Essigester gereinigt.

Bei einem anderen Versuche wurden 20 g α -Isocinchonin, 40 g 50-proz. Essigsäure und 240 g Wasser unter Abschluß des Tageslichtes und Durchleiten eines Stromes von Kohlensäure 58 Stdu. am Rückflußkühler gekocht. Die Aufarbeitung geschah wie oben.

Das Oxy-dihydro-cinchonicin kommt aus Essigester in farblosen, rechteckigen Platten vom Schmp. 125°. Es ist in Wasser, Al-

¹⁾ Siehe die Darstellung des Oxy-dihydrocinchonicins.

²⁾ Georg Suszka, Ing.-Diss., Prag, Deutsche Technische Hochschule, Juli 1913. Die Dissertation ist bisher nicht im Druck erschienen, da an der Prager Hochschule keine Verpflichtung zur Drucklegung besteht.

kohol und Chloroform leicht löslich, schwerer löslich in Aceton und in Essigester, noch schwerer in Benzol und Ligroin, sehr schwer löslich in Äther. Als optisches Drehungsvermögen wurde gefunden in Essigester: $[\alpha]_D^{17} = -23.8^\circ$ ($c = 3.8996$), in Aceton: $[\alpha]_D^{17} = -24.9^\circ$ ($c = 3.5080$).

0.1837 g Sbst.: 0.4906 g CO_2 ¹⁾, 0.1297 g H_2O . — 0.1877 g Sbst.: 15.4 ccm N (23°, 758 mm). — 0.2587 g Sbst. bewirkten beim Auflösen in 12.00 g absolutem Alkohol eine Siedepunktserhöhung von 0.0821°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 73.02, H 7.74, N 8.99, M 312.
Gef. • 72.84, • 7.90, • 9.38, • 302.

Das Phenylhydrazon wurde durch mehrstündigtes Erwärmen äquivalenter Mengen von Oxy-dihydro-cinchoninic und Phenylhydrazin in verdünnter Essigsäure bereitet, durch Natronlauge aus der sauren Lösung ausgefällt, in Äther aufgenommen und aus der über Ätzkali getrockneten ätherischen Lösung als ein gelbes, amorphes Pulver ausgefällt. Alle Versuche, die Substanz in den krystallinischen Zustand überzuführen, scheiterten. Dagegen kommt das Monopikrat aus Alkohol in roten, prismatischen Krystallen vom Schmp. 220—221° unter Zersetzung.

0.1520 g Sbst.: 20.4 ccm N (15°, 752 mm).

$\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_8$. Ber. N 15.53. Gef. N 15.74.

Oxy-dihydro-cinchoninon (Formel V).

Zu seiner Bereitung wurden zuerst 8.6 g Oxy-dihydro-cinchoninic in 27.6 ccm n-Salzsäure gelöst und mit etwa 300 ccm Äther überschichtet und dann hierzu 65 g Natriumhypobromit, enthaltend 4.5 g Brom (statt ber. 4.41 g) und 3.7 g Natriumhydroxyd unter Turbinieren im Verlauf einer halben Stunde eingetragen. Die ätherische Lösung wurde abgehoben und die Mutterlauge nach Zusatz von gesättigter Pottaschelösung noch einmal ausgeäthert. Die über Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung hinterließ 8.4 g unreines Bromimin, das sich wegen seiner Unbeständigkeit nicht reinigen ließ und direkt in das entsprechende Chinaketon verwandelt wurde. Zu dem Ende wurde die Auflösung des Bromkörpers in 100 ccm absoluten Alkoholes in der Hitze mit 50 ccm Natriumäthylatlösung enthaltend 1.5 g Natrium versetzt, nach dem Erkalten mit verdünnter Salzsäure angcsäuert, der Alkohol mit Wasserdampf abgeblasen, die wäßrige Lösung nach der Zugabe von konzentrierter Pottaschelösung mehrmals mit Essigester ausgeschüttelt. Aus der über Pottasche getrockneten Essigesterlösung kamen nach dem Einengen 4.1 g Keton heraus. Die aus Aceton umgelöste Substanz diente zur Analyse.

¹⁾ Uns lieferte die Elementaranalyse dieser Verbindung — und ebenso des entsprechenden Chinaketons — erst dann nicht zu wenig Kohlenstoff, als wir gleich bei beginnender Zersetzung im Sauerstoffstrom verbrannten.

0.2001 g Sbst : 0.5397 g CO₂, 0.1329 g H₂O.

C₁₉H₂₂N₂O₂. Ber. C 73.50, H 7.15.

Gef. » 73.56, » 7.43.

Das Oxy-dihydro-cinchoninon, aus Aceton gelbliche Nadeln vom Schmp. 170°, ist schwer löslich in Äther, leichter in Aceton und in Essigester, leicht in Alkohol. Es zeigt als Chinaketon die Erscheinung der Mutarotation: in absolutem Alkohol bei c = 2.7960 wurde beobachtet: [α]_D¹⁵ nach 1 Stunde = + 36.0°, nach 4 Stunden = + 68.5°, nach 22 Stunden = + 69.2°, also konstant.

Das Pikrat, aus Alkohol kleine, polygonale, gelbe Platten, schmilzt bei 222—224°.

0.1615 g Sbst.: 17.8 ccm N (16°, 751 mm).

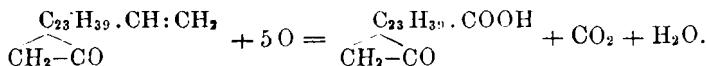
C₂₅H₂₅N₅O₉. Ber. N 12.99. Gef. 12.86.

19. A. Windaus: Über Cholesterin. XXV. Mitteilung.

[Aus dem Allgemeinen Chemischen Laboratorium der Universität Göttingen.]

(Eingegangen am 6. Dezember 1916.)

Wie ich vor mehreren Jahren gefunden hatte¹⁾, läßt sich das Keton des Cholesterins, das Cholestenon, C₂₇H₄₄O, mit Kaliumpermanganat zu einer Ketomonocarbonsäure oxydieren, der ich die Formel C₂₆H₄₂O₃ zugeschrieben, und deren Bildung ich durch folgendes Schema wiedergegeben hatte:



Ich hatte also angenommen, daß sich die Doppelbindung des Cholesterins in einer endständigen Vinylgruppe befindet und bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat unter Abspaltung von Kohlensäure eine Carboxylgruppe liefere. Auch Dorée und Gardner²⁾, denen es gelückt war, dieselbe Säure bei der Behandlung des Cholestenons mit Ozon aufzufinden, haben den Oxydationsverlauf in derselben Weise gedeutet. Trotzdem ist diese Deutung nicht richtig. Wie eine große Zahl neuer Analysen mit Sicherheit ergeben, besitzt die Säure aus Cholestenon nicht die Formel C₂₆H₄₂O₃, sondern C₂₆H₄₄O₃, also 2 Wasserstoffatome mehr als früher angenommen³⁾. Sie kann daher nicht nach dem oben angeführten Schema aus dem

¹⁾ B. 39, 2010 [1906]. ²⁾ Soc. 93, 1330 [1908].

³⁾ Übrigens stimmen auch die früher veröffentlichten Analysen besser auf C₂₆H₄₄O₃ als auf C₂₆H₄₂O₃.