

**82. Paul Rabe und Gustav Hagen: Die Synthese der 6'-Methoxy-9-oxy-rubane, ein Beitrag zur Wirkungsweise des Chinins und des Chinidins (Zur Kenntnis der China-Alkaloide, XXXII. Mitteil.\*).**

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

(Eingegangen am 18. Februar 1941.)

**Vorbermerkung:**

Die Planung der in der vorliegenden Abhandlung beschriebenen Versuche und der Beginn der Vorarbeiten fällt in das letzte Jahr des Weltkrieges. Das Ziel war, zum Heilmittel Chinin die um die Vinyl-Gruppe ärmere Verbindung zu schaffen<sup>1)</sup>, das ist in der heutigen Benennungsweise<sup>2)</sup> und nach dem Ergebnis stereochemischer Forschung<sup>3)</sup> das (—)-6'-Methoxy-9-oxy-ruban oder kurz (—)-Methoxyrubanol.

Die chemische Aufgabe ist unter Ausnutzung der methodischen Erfahrungen, die bei der Totalsynthese der China-Alkaloide Hydrochinin und Hydrochinidin<sup>4)</sup> und bei der Synthese der Muttersubstanzen der China-Alkaloide<sup>5)</sup>, des (+)- und des (-)-Rubans, gewonnen worden waren, 1934 gelöst worden<sup>6)</sup>. Wir hatten die von der Theorie geforderten vier stereoisomeren Methoxy-rubanole in Händen. Aber bei der chemotherapeutischen Prüfung, die Hr. Dr. H. E. Voss vorgenommen hat<sup>7)</sup>, zeigten weder das erstrebte (—)-Methoxyrubanol noch die übrigen Methoxyrubanole (in Form ihrer neutralen Hydrochloride) eine Wirkung gegen Vogelmalaria.

Das negative Ergebnis dieser Prüfung befriedigte mich nicht. Ich wollte daher unsre chemischen Versuche erst veröffentlichen, nachdem ich weitere Mengen der Methoxy-rubanole erhalten hätte und die chemotherapeutische Prüfung mit ihnen wiederholt worden wäre, erwähnte aber in den „Untersuchungen in der Pyridin- und Chinolinreihe“ als eine der Synthesen in der Reihe der Rubane die der Methoxyrubanole<sup>8)</sup>.

Mit der Bereitung weiterer Mengen war ich — in den letzten Jahren ohne Hilfe bei den praktischen Arbeiten — noch nicht zu Ende gekommen, als Hr. V. Prelog jene Erwähnung<sup>9)</sup> der Dissertation Hagen fand und mich auf seine Mitteilung: „Über die Synthese eines vinyl-freien China-Alkaloids und seine Wirkung auf die Vogelmalaria“<sup>10)</sup> aufmerksam machte. — Daraufhin habe ich Hrn. Prelog den Stand unserer Untersuchungen mitgeteilt<sup>10)</sup>. — Nun veröffentlichen wir nach seinem Vorschlage unsre bisherigen Resultate gleichzeitig in diesen „Berichten“.

Rabe.

Die Muttersubstanz der China-Alkaloide ist das Ruban<sup>5)</sup>: das Chinin leitet sich vom (+)-, das Chinidin vom (—)-Ruban ab. Beide Alkaloide haben die gleiche Konstitution, sie sind 6'-Methoxy-3-vinyl-9-oxy-ruban. An den Kohlenstoffatomen 3 und 4 haben sie gleiche Konfiguration, verschiedene

\* ) XXXI. Mitteil.: Journ. prakt. Chem. [N. F.] **154**, 66 [1939].

<sup>1)</sup> Bereits 1919 wurde die Synthese der  $\beta$ -[Piperidyl-(4)]-propionsäure, Rabe u. Kindler, B. **52**, 1842 [1919], und dann 1922 die Synthese des 6'-Methoxy-rubanons-(9), Rabe, Kindler u. Wagner, B. **55**, 532 [1922], beschrieben.

<sup>2)</sup> Rabe, B. **55**, 522 [1922].

<sup>3)</sup> Rabe, A. **492**, 242 [1932].

<sup>4)</sup> Rabe, Huntenburg, Schultze u. Volger, B. **64**, 2487 [1931].

<sup>5)</sup> Rabe u. Riza, A. **496**, 151 [1932].

<sup>6)</sup> Gustav Hagen, Dissertat. Hamburg 1934 (D 18): „Die Synthese der vier stereo-isomeren 6'-Methoxy-rubanole und die Umwandlung von Rubanolen in Rubane.“ — Damals stand noch offen, welches der zwei 4-Methoxy-rubanole das (—)-, welches das (—+)-Isomere ist.

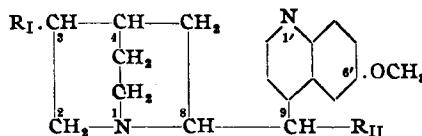
<sup>7)</sup> S. unten S. 639.

<sup>8)</sup> Rabe, Journ. prakt. Chem. [N. F.] **151**, 67 [1938].

<sup>9)</sup> V. Prelog, P. Stern, R. Seiwerth, S. Heimwerth, u. S. Heimbach-Juhász, Naturwiss. **28**, 750 [1940].

<sup>10)</sup> Siehe hierzu: P. Rabe, G. Hagen u. H. E. Voss, Über die chemotherapeutische Bedeutung der Vinyl- bzw. der Äthylgruppe der China-Alkaloide, Naturwiss. **29**, 44 [1941].

Konfiguration an 8 und 9: im Chinin ist der Drehungssinn (— —), im Chinidin (+ +)<sup>2)</sup>.



Chinin	.....	R <sub>I</sub> = CH <sub>2</sub> ; CH <sub>2</sub> ; R <sub>II</sub> = OH
Chinidin	.....	
6'-Methoxy-rubanol-(9)	.....	R <sub>I</sub> = H; R <sub>II</sub> = OH
6'-Methoxy-ruban-9-chlor	.....	R <sub>I</sub> = H; R <sub>II</sub> = Cl
6'-Methoxy-ruban	.....	R <sub>I</sub> = H; R <sub>II</sub> = H

Wie nun die Kopulation<sup>11)</sup> der Cinchoninsäure mit der  $\beta$ -[Piperidyl-(4)]-propionsäure das (+)- und das (—)-Ruban ergeben hatte, so sind wir durch die Kopulation der Chininsäure mit jener Propionsäure zu dem 6'-Methoxy-9-oxy-ruban, kürzer Methoxyrubanol, gelangt.

Das Methoxyrubanol enthält wie die China-Alkaloide an den Kohlenstoffatomen 8 und 9 je ein Asymmetrie-Zentrum, es vermag daher in vier stereoisomeren Formen aufzutreten. Von ihnen kann die (— —)-Form als das vinylfreie Chinin, die (+ +)-Form als das vinylfreie Chinidin bezeichnet werden.

Uns leitete der Gedanke, durch Vergleich zu ermitteln, welchen Einfluß Konstitution, welchen Konfiguration bei diesen einander so nahe verwandten Stoffen auf die therapeutische Wirksamkeit bei Malaria bzw. bei Herzkrankheiten hat. Oder anders ausgedrückt: Läßt sich in der Heilkunde das (— —)-Methoxyrubanol wie das Chinin, das (+ +)-Methoxyrubanol wie das Chinidin verwenden? Im Falle des Einflusses der Konstitution handelt es sich um das Fehlen der Vinyl-Gruppe, im Falle des Einflusses der Konfiguration um das Fehlen der beiden Asymmetrie-Zentren an den Kohlenstoffatomen 3 und 4.

Versuche zur Synthese der Methoxyrubanole wurden bereits früher veröffentlicht<sup>1)</sup>. Damals blieb die Untersuchung vor der Reduktion des Methoxyrubanons zu den Methoxyrubanolen stehen. Wir führten jetzt die Untersuchung zu Ende. Dabei kamen uns Erfahrungen<sup>4)</sup> zustatten, die man bei der Totalsynthese des Hydrochinins und bei der Ableitung der Konfiguration der vier Rubanole gewonnen hatte.

Das Methoxyrubanon wurde damals als ein „dickes, gelbes Öl“ beschrieben. Wir erhielten es in reinem Zustande in Form hellgelber Krystalle (Schmp. 89°).

Bei der katalytischen Hydrierung des Ketons fällt der Alkohol als ein Gemisch von zwei Racematen an. Ihre Trennung macht keine Mühe, da das eine, wie sich herausstellte, das (+ +)-(— —)-Racemat, als ein in Äther schwer lösliches gut krystallisierendes Hydrat  $(C_{18}H_{22}O_2N_2) \cdot (C_{18}H_{22}O_2N_2) + 6H_2O$ , das andere als ein in Äther leicht lösliches Öl anfällt.

Anders war es bei der Zerlegung der Racemate in ihre Komponenten, weil die in der Natur nicht vorkommende *l*-Weinsäure mit verwendet werden

<sup>11)</sup> Im Sinne von Carl Gerhardt (1842) s. bei Rabe, Journ. prakt. Chem. [N. F.] 151, 65 [1938].

mußte<sup>12)</sup>). Die Zerlegung des festen Racemats beruht auf Unterschieden in der Wasser-Löslichkeit der sauren *d*- und *l*-Tartrate, die des öligen Racemats auf Unterschieden in der Aceton-Löslichkeit der neutralen Dianisoyl-*d*- und -*l*-Tartrate.

Aus jedem der vier Alkohole geht durch Einwirkung von Phosphor-pentachlorid ein besonderes Methoxyrubylchlorid hervor. Durch Austausch des Chlors durch Wasserstoff verringert sich die Anzahl der Asymmetrie-Zentren von 2 auf 1, so daß aus dem einen Paar der Chloride das (+)-Methoxyruban, aus dem andern das (—)-Methoxyruban gebildet wird. Sie sind Spiegelbilder in bezug auf die räumliche Anordnung an 8. Auf diese Weise ergibt sich aus dem spezifischen Drehungsvermögen einerseits der beiden Rubane, andererseits der vier Rubanole der Drehungssinn an 8 und 9 der vier Methoxyrubanole, und zwar mit Bestimmtheit, weil sich bei Ersatz des Hydroxyls durch Chlor an 9 eine Waldensche Umkehrung abspielen könnte, aber die Asymmetrie an 9 schließlich verschwindet.

Die genannten genetischen Beziehungen enthält die obere Hälfte der Tafel; einige physikalische Konstanten sind hinzugefügt. In der unteren Hälfte sind für Vergleichszwecke die entsprechenden Beziehungen und Konstanten aus der Chinin-Chinidin-Reihe geschildert<sup>13)</sup>. In beiden Hälften steht der Drehungssinn an 8 an erster, der an 9 an zweiter Stelle.

Tafel 1

## 6'-Methoxy-9-oxy-rubane:

(++)	(+—)	(—+)	(——)
Schmp. 187°	ölig	ölig	Schmp. 187°
$[\alpha]_D^{25}: +173.8^\circ$	$[\alpha]_D^{18}: +23.5^\circ$	$[\alpha]_D^{14}: -23.25^\circ$	$[\alpha]_D^{25}: -173.5^\circ$

(+)-Methoxyruban  
ölig  
 $[\alpha]_D^{18}: +129.0^\circ$

(—)-Methoxyruban  
ölig  
 $[\alpha]_D^{25}: -129.4^\circ$

Chinidin*)	Epichinidin**) (—+)	Epichinin**)	Chinin*) (——)
(++)	(+—)	(—+)	(——)
Schmp. 168°	Schmp. 113°	ölig	Schmp. 177°
$[\alpha]_D^{15}: +243.5^\circ$	$[\alpha]_D^{18}: +102.4^\circ$	$[\alpha]_D^{25}: +43.3^\circ$	$[\alpha]_D^{15}: -158.2^\circ$

Desoxychinidin\*\*\*)  
(+)  
Schmp. 48°  
 $[\alpha]_D^{18}: +211.1^\circ$

Desoxychinin\*\*\*)  
(—)  
Schmp. 80—82°  
 $[\alpha]_D^{25}: -97.7^\circ$

\*) A. 373, 100 [1910].

\*\*) A. 492, 252 [1932].

\*\*\*) A. 373, 107 [1910]. Die Angaben des Schmelzpunkts beziehen sich auf die Hydrate, Base  $\pm 2\text{H}_2\text{O}$ , die des spezifischen Drehungsvermögens auf die wasserfreien Verbindungen.

Bei dem Vergleich der chemischen Eigenschaften der 4 Glieder der beiden Reihen stößt man wider Erwarten auf einen gleichen Unterschied

<sup>12)</sup> Der Versuchsteil bringt Versuche zur Vermeidung der Mitverwendung der *l*-Weinsäure; s. S. 643, Fußnote.

<sup>13)</sup> Siehe früher eine ähnliche Tafel, A. 496, 151 [1932]. Dort, S. 154, müssen die beiden Namen Hydro-cinchonidin und Epi-hydro-cinchonidin umgestellt werden.

in der Basizität: wie Chinin und Chinidin eine geringere basenbildende Kraft besitzen als Epichinin und Epichinidin, genau so haben in der Methoxyrubanol-Reihe, das (+ +)- und das (— —)-Isomere eine schwächere, das (+ —)- und das (— +)-Isomere eine stärkere Basizität. Über diese theoretisch bemerkenswerte und praktisch wichtige Abhängigkeit der Basizität von der Konfiguration, die 1.2-Hydramine der Ruban-Reihe aufweisen, wird bei anderer Gelegenheit ausführlicher berichtet werden.

Das eingangs angegebene Ziel war die Synthese des vinylfreien Chinins. Als Nebenziel kam die des vinylfreien Chinidins hinzu. Aus der Tafel auf S. 638 ist zu entnehmen: jenes ist das (— —)-, dieses das (+ +)-Methoxyrubanol. Im folgenden seien die wichtigsten Ergebnisse ihrer physiologischen Prüfung

mitgeteilt: Ich verdanke sie C. F. Boehringer und Söhne G.m.b.H., Mannheim-Waldhof, die die Prüfung veranlaßt hat.

Das (— —)-Methoxyrubanol zeigte nicht die Wirkung des Chinins gegen Vogel-Malaria. Denn als Hr. Dr. E. H. Voß, Mannheim-Waldhof, 1934 die Monohydrochloride des (— —)- wie der drei übrigen Methoxyrubanole am malariainfizierten Kanarienvogel und Reissfinken prüfte, fand er bei Dosen von 0.5 und 1 mg je 20 g Körpergewicht des Vogels keine Verzögerung im Auftreten der Parasiten. Selbst als 5.0 mg je 20 g Körpergewicht am Kanarienvogel angewendet wurden, also das Vielfache der minimalen wirksamen Chinin-Dosis, blieb das Ergebnis ein negatives<sup>14)</sup>.

Die Untersuchung des (+ +)-Methoxyrubanols endete mit keiner Enttäuschung, sie brachte einen klinischen Erfolg. Das Chinidin dient nach Wenckebach zur Behandlung des Vorhof-Flimmerns bei Herz-erkrankungen. Nach einem Bericht von Hr. Dr. Fritz Lickint, Dresden, an die Vereinigten Chininfabriken Zimmer und Co. G.m.b.H., Mannheim-Waldhof, aus dem Jahre 1937 hat sich das vinylfreie Chinidin in Fällen von schweren Rhythmusstörungen des Herzens bewährt: Daher könne kein Zweifel darüber bestehen, daß es „eine überraschend günstige Wirkung bei Rhythmusstörungen des Herzens zu entfalten vermag“.

Die Ergebnisse der pharmakologischen, chemotherapeutischen und klinischen Prüfung der vier Methoxyrubanole werden an anderen Stellen ausführlich mitgeteilt werden.

Der C. F. Boehringer und Söhne G. m. b. H., Mannheim-Waldhof, danken wir für die Förderung der Arbeit. Ferner danken wir Hrn. Dr. H. Höter und besonders Fr. Dr.-Ing. R. Teske-Guttmann für ihre Hilfe.

Bei der Herstellung der für die Synthese verhältnismäßig großen Mengen von Ausgangsmaterialien hat sich Hr. P. Worm, Werkmeister am Chem. Staatsinstitut, besondere Verdienste erworben. .

Der Liebig-Gesellschaft danken die H.Hrn. Hagen und Höter für die Gewährung eines Stipendiums.

<sup>14)</sup> Vom Chinin und vom noch wirksameren Hydrochinin unterscheidet sich das (— —)-Methoxyrubanol nicht allein durch das Fehlen der Seitenkette Vinyl bzw. Äthyl, sondern auch durch das Fehlen von zwei Asymmetrie-Zentren, nämlich an den Kohlenstoffatomen 3 und 4. — Diese würden die 3-Methyl-6'-methoxy-rubanole besitzen, zu denen man unter Verwendung des 3.4-Dimethyl-pyridins gelangen würde.

### Beschreibung der Versuche.

Die Darstellung der 6'-Methoxy-9-oxy-rubane hat die der  $\beta$ -[Piperidyl-(4)]-propionsäure<sup>1)</sup>

zur Voraussetzung. Die Bereitung dieser Propionsäure ist seit 1919 bzw. 1922 wesentlich erleichtert worden. Einerseits lag das Ausgangsmaterial, das 4-Methyl-pyridin ( $\gamma$ -Picolin) dank der Verwendung der Jantzenschen Fraktionierkolonne<sup>15)</sup> in weit reinerem Zustande (Sdp.144—146°) vor; andererseits waren inzwischen die einzelnen Schritte der Synthese durch die Arbeiten zur Totalsynthese des Hydrochinins<sup>4)</sup> methodisch sehr verbessert worden. Unter der sinngemäßen Abänderung jener Angaben über den Aufbau der  $\beta$ -[3-Äthyl-piperidyl-(4)]-propionsäure geschah also die Kondensation des  $\gamma$ -Picolins mit Chloral, die Verseifung des  $\gamma$ -Chloral-picolins zu der  $\beta$ -[Pyridyl-(4)]-acrylsäure und die Reduktion dieser Säure zur Piperidyl-propionsäure. Dort entsteht schließlich ein Gemisch von 2 Racematen, hier nur eine einzige Verbindung.

Die Bereitung des  $\beta$ -[Piperidyl-(4)]-propionsäureäthylesters und seines *N*-Benzoyl-Derivates hat G. Volger<sup>16)</sup> verbessert. Da die Verbesserungen den Arbeiten über Aminocarbonsäuren Nutzen zu bringen vermögen, sollen sie von ihm gesondert mitgeteilt werden.

Kondensation des *N*-Benzoyl-piperidylpropionsäure-äthylesters mit Chininsäure-äthylester zu einem  $\beta$ -Ketonsäureester und Spaltung des  $\beta$ -Ketonsäureesters zu 6'-Methoxy-9-oxo-rubatoxan<sup>1)</sup>.

Beide Reaktionen wurden unter Anlehnung an frühere Versuche<sup>1)</sup> vorgenommen. Zweckmäßig kondensiert man ohne Zusatz eines Lösungsmittels und verwendet auf 1 Mol. *N*-Benzoylester 1 Mol. Chininsäureester und 2 Mol. Natriumäthylat. Die beiden Ester<sup>17)</sup> waren frisch destilliert und das Natriumäthylat, das man durch Verstäuben von Natrium in Benzol, Umsetzen mit der ber. Menge Alkohol und Entfernen des Benzols bereitet hatte, war farblos. Feuchtigkeit wurde ausgeschlossen. Für die Spaltung des gebildeten  $\beta$ -Ketonsäureesters ist etwa 5-stdg. Kochen mit Salzsäure (18-proz.) erforderlich, da sonst die vollständige Abspaltung des Benzoyl-Restes nicht mit erreicht wird. Die Ausbeute an dem ölichen Methoxyrubatoxanon betrug 80—90% d. Theorie.

### Schließung zum Chinuclidin-Ring.

Bei der Partialsynthese des Chinins mußte die Schließung nach der Brom-Imin-Methode von Rabe<sup>18)</sup> erfolgen. Zum „vinylfreien Chinin“ gelangt man besser nach dem Verfahren von A. Kaufmann<sup>19)</sup>, nämlich durch Einführung von Brom in die Nachbarstellung zur Carbonyl-Gruppe des Methoxyrubatoxanons, einer den Chinatoxinen<sup>20)</sup> verwandten Verbindung, mit nachfol-

<sup>15)</sup> Dechema-Monographie Nr. 48, Ernst Jantzen: Das fraktionierte Destillieren und das fraktionierte Verteilen als Methoden zur Trennung von Stoffgemischen.

<sup>16)</sup> Über die Reduktion der Pyridyl-acrylsäuren zu den Piperidyl-propionsäuren, Dissertat. Hamburg 1930 (D 18).

<sup>17)</sup> Die Äthylester eignen sich besser zur Kondensation als die Methylester.

<sup>18)</sup> B. **44**, 2088 [1911]; **64**, 2491 [1931].

<sup>19)</sup> B. **46**, 2913 [1913].

<sup>20)</sup> Rabe, B. **55**, 523 [1932].

gender Herausnahme von Bromwasserstoff. Der Weg führt also von Methoxyrubatoxanon über 6'-Methoxy-8-brom-9-oxo-rubatoxan zum 6'-Methoxy-9-oxo-ruban.

Die Einwirkung von Brom auf das Rubatoxanon erfolgt nicht nur unter Bildung eines Monobrom-Derivates, sondern es entstehen durch weitere Bromierung Nebenprodukte. Auf die schwer durchzuführende Abtrennung der Nebenprodukte wurde verzichtet, weil nach der Ringschließung beständiger Verbindungen vorliegen, und weil der Unterschied in ihren Basizitäten die Reinigung mit Hilfe der fraktionierten Verteilung nach Jantzen<sup>16)</sup> erlaubt.

#### Dihydrobromid des 6'-Methoxy-8-brom-9-oxo-rubatoxans.

Die Auflösung von 250 g rohem Methoxyrubatoxanon in 450 g 40-proz. Bromwasserstoffsäure versetzte man tropfenweise unter Rühren und Erhitzen auf dem Wasserbade mit einer Auflösung von 140 g Brom<sup>21)</sup> in 350 g der Bromwasserstoffsäure. Nach dem Erkalten und 24-stdg. Stehenlassen wurde das abgeschiedene Dihydrobromid abfiltriert und mit wenig Alkohol ausgewaschen.

Das nicht ganz reine Dihydrobromid des 6'-Methoxy-8-brom-9-oxo-rubatoxans,  $C_{18}H_{21}O_2N_2Br$ , 2HBr (538.93), bestand aus hellgelben Krystallen. Sie sind in Wasser und in Äthanol leicht löslich und besitzen keinen charakteristischen Schmelzpunkt.

Zur Abspaltung von Bromwasserstoff und damit zur Schließung des Chinuclidin-Rings dient sowohl das feste Salz als auch dessen Mutterlauge. Jenes löste man in Wasser, überschichtete die Lösung mit Äther, fügte unter Halten der Temperatur bei 0° Sodalösung in Teilen unter jedesmaligem Durchschütteln hinzu und sammelte schließlich das gebildete Rubanon durch wiederholtes Ausäthern. Die getrocknete ätherische Lösung hinterließ 106 g. Die Mutterlauge gab bei entsprechender Behandlung noch 43 g.

Die Rohprodukte wurden wiederholt mit Ligroin (Sdp. 80—90°) ausgekocht, wobei aus den 106 g 48.8 g, aus den 43 g 4 g Methoxyrubanon ausgezogen wurden. Aus den vereinigten Auszügen krystallisierte nach dem Behandeln mit aktiver Kohle das reine Keton aus.

Das, was sich nicht in Ligroin gelöst hatte, insgesamt 96.4 g, zerfiel beim Behandeln mit Äther in einen löslichen und einen unlöslichen harzigen Teil. Jener Anteil (60 g) lieferte bei der fraktionierten Verteilung in den ersten Fraktionen 9.3 g einer schwächeren Base, die bromhaltig war<sup>22)</sup>, in den folgenden Fraktionen das stärker basische Methoxyrubanon, und zwar noch 19.5 g.

Die Gesamtausbeute an reinem Methoxyrubanon betrug, bezogen auf das angewendete Rubatoxanon, 24.5% der Theorie.

<sup>21)</sup> Besser wäre wohl die Anwendung der ber. Menge (134 g) und das Einblasen in Dampfform gewesen.

<sup>22)</sup> Das Nebenprodukt ist höchstwahrscheinlich ein Dibrommethoxy-rubanon  $C_{18}H_{18}O_2N_2Br_2$  (454.17). Aus Ligroin (Sdp. 80—90°) kommt es in langen gelben Nadeln vom Schimp. 66°.

## 6'-Methoxy-9-oxo-ruban

konnte früher noch nicht in festem Zustande gewonnen werden. Nun, wo große Mengen vorlagen, wurde es durch Umkristallisieren aus Äther gereinigt. Hellgelbe Krystalle vom Schmp. 89°.

0.0740 g Sbst.: 0.1976 g CO<sub>2</sub>, 0.0440 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (296.16). Ber. C 72.9, H 6.75. Gef. C 72.93, H 6.50.

Das Methoxyrurbanon enthält an 8 ein Asymmetrie-Zentrum, in krystallisiertem Zustand ist es daher ein Racemat. In Lösungen und im geschmolzenen Zustand geht das Racemat infolge einer Erscheinung der Keto-Enol-Tautomerie in ein Gemisch von zwei enantio-stereoisomeren und zwei *cis-trans*-isomeren Formen über.

## 6'-Methoxy-9-oxy-ruban, 6'-Methoxy-ruban-ol-(9).

Die Hydrierung des Ketons zu dem Gemisch der vier stereoisomeren Alkohole gelingt leicht bei Gegenwart von Palladium-Mohr<sup>23)</sup>. So wurden 25 g Keton, 200 ccm 3- bis 4-proz. Salzsäure und 5 g Katalysator mit Wasserstoff von 0.1 atü geschüttelt. Die ber. Menge Wasserstoff war nach 1/2 Stde. aufgenommen. Insgesamt wurden 58 g Keton hydriert.

Die Konfiguration der vier Isomeren ist in der Einleitung abgeleitet worden. Das Racemat aus der (+ +)- und der (— —)-Base ist fest, das der (+ —)- und der (— +)-Base ölig. Aus der wasserhaltigen äther. Lösung scheidet sich jenes zum größten Teil als (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) · (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) + 6H<sub>2</sub>O ab.

Setzt man daher die Methoxyrbanole aus ihrer sauren Lösung bei Gegenwart von Äther in Freiheit, so fällt das (+ +)-(— —)-Racemat größtenteils als Hydrat aus, während der Rest vereint mit dem anderen Racemat in der äther. Lösung verbleibt.

Die Spaltung des festen Racemats beruht auf dem Unterschied der Löslichkeit der sauren Tartrate in Wasser: das *d*-Salz der (+ +)-Komponente ist schwerer löslich als das der (— —)-Komponente; bei den *l*-Salzen liegen die Verhältnisse umgekehrt.

Begonnen wurde mit dem sauren *d*-Tartrat. Eine Auflösung von 10 Tln. Salz in 30 Tln. heißem Wasser wurde nach dem Abkühlen etwa 15 Min. unter Eiskühlung geschüttelt. Das ausgeschiedene Salz wurde wieder umkristallisiert, bis sich der Drehungswert nicht mehr änderte. Das gereinigte *d*-Tartrat gab das (+ +)-Methoxyrbanol. Die aus der Mutterlauge des sauren *d*-Tartrats zurückgewonnene Base lieferte bei der entsprechenden Behandlung mit *l*-Weinsäure das (— —)-Methoxyrbanol. — Beide Rubanole wurden aus 50-proz. Alkohol umkristallisiert.

Die Isolierung der 3. und der 4. isomeren Base aus dem Öl, das aus der oben angefallenen äther. Lösung nach dem Trocknen hinterbleibt, ist dadurch erschwert, daß sie Reste des (+ +)-(— —)-Racemats enthält<sup>24)</sup>. Da die Tartrate und auch die Dibenzoyltartrate nicht genügend schwer löslich sind, wurden zur Spaltung des ölichen Racemats die neutralen Di-

<sup>23)</sup> B. 64, 2495 [1931].

<sup>24)</sup> Diese Schwierigkeit läßt sich verringern durch Anwendung der fraktionierten Verteilung — s. Fußn. 15.

anisoyltartrate<sup>25)</sup> herangezogen. Das *d*-Salz der (+—)-Base ist in Aceton schwerer löslich als das der (—+)-Base; das Umgekehrte ist bei den *l*-Salzen der Fall.

Eine Auflösung von 34.7 g öligem Basengemisch in 105 g heißem Aceton wurde tropfenweise mit einer heißen Auflösung von 23.3 g Dianisoyl-*d*-weinsäure in 70 g Aceton versetzt. Aus dem am anderen Tage abfiltrierten Salze wurde die Base freigemacht<sup>26)</sup>, die zurückgewonnene Base wieder in das Salz verwandelt und die Reihe der geschilderten Operationen so oft wiederholt, bis die isolierte Base, das (+—)-Methoxyrubanol, Konstanz des Drehwertes zeigte<sup>27)</sup>. — Das in der Mutterlauge verbliebene Basengemisch gab bei der analogen Behandlung mit Dianisoyl-*l*-weinsäure das (—+)-Methoxyrubanol.

Das aus allen Mutterlauen zurückgewonnene Basengemisch gab bei der fraktionierten Verteilung eine Reihe von Fraktionen: die schwässt basischen Anteile schienen kein Methoxyrubanol zu enthalten, die schwach basischen lieferten noch festes Racemat, die stark basischen Anteile endlich gaben bei der abermaligen Behandlung mit den beiden Dianisoylweinsäuren noch (+—)- und (—+)-Base.

Die Gesamtausbeute aus jenen 34.7 g öligem Basengemisch betrug an (+—)-Base 9.2 g, an (—+)-Base 8.7 g<sup>28)</sup>.

#### (++)-6'-Methoxy-9-oxy-ruban.

Die (++)-Base gewinnt man aus wasserhaltigem Äther oder aus wasserhaltigem Äthanol als ein Hydrat mit 1 H<sub>2</sub>O in farblosen Krystallen, die ihr Wasser erst beim Erhitzen abgeben und daher beim raschen Erhitzen keinen scharfen Schmelzpunkt zeigen. Die wasserfreie Substanz vom Schmp. 187° ist in Äther schwer, in Äthanol leicht, in Wasser etwas löslich; [α]<sub>D</sub><sup>17</sup> (in Äthanol): 173.8° (α: +2.38°; *l* = 2 dm, *c* = 0.6848).

0.1341 g lufttrockne Sbst. verloren bei 98° 0.0083 g.

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> + 1 H<sub>2</sub>O (316.21). Ber. H<sub>2</sub>O 5.70. Gef. H<sub>2</sub>O 5.92.

2.64 mg getrocknete Sbst.: 0.207 ccm N<sub>2</sub> (18°, 766 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (298.19). Ber. N 9.39. Gef. N 9.28.

<sup>25)</sup> Die Dianisoyl-*d*-weinsäure ist beschrieben A 492, 265 [1932]. Inzwischen konnte die Säure noch weiter gereinigt werden. Sie besaß nun in Äthanol [α]<sub>D</sub><sup>17</sup>: —166.0°. Die bisher noch unbekannte Dianisoyl-*l*-weinsäure wurde in analoger Weise hergestellt. Das verwendete Präparat hatte [α]<sub>D</sub><sup>15</sup> (in Äthanol): +148.0°. Die Säuren sind in Äther leicht löslich.

<sup>26)</sup> Zu dem Zweck löst man das Salz in Säure, entzieht der sauren Lösung mit Äther die Dianisoylweinsäure und isoliert schließlich aus der wässr. Lösung die Base.

<sup>27)</sup> Dieser Weg des „Umfällens“ erwies sich vorteilhafter als der des Umkristallisierens. — Vielleicht ist es nach den auf S. 645 und 646 mitgeteilten Versuchen besser, mehr Aceton zu verwenden, dann nach dem Animpfen zu rühren und nach kürzerer Zeit abzufiltrieren.

<sup>28)</sup> Spätere Versuche bezweckten die Ausschaltung der *l*-Weinsäure bzw. der Dianisoyl-*l*-weinsäure. Nach ihnen ließe sich bei der Spaltung des (++)-(—)-Racemats die *l*-Weinsäure durch die Dianisoyl-*d*-weinsäure ersetzen, indem man nach der Abtrennung der (++)-Base die (—)-Base aus methylalkohol. Lösung als saures Dianisoyl-*d*-tartrat herausholt. Und bei der Spaltung des (+—)-(—+)-Racemats ließe sich zuerst aus der Auflösung in Äthanol die (—+)-Base als saures *d*-Tartrat und dann aus der Auflösung in Aceton oder Äthanol die (+—)-Base als neutrales Dianisoyl-*d*-tartrat herausholen.

Monohydrochlorid, mit alkohol. Salzsäure bereitet, Schmp. 221° unter Zersetzung;  $[\alpha]_D^{10}$  (in Äthanol): +130.3° ( $\alpha$ : +2.76°;  $l$  = 2 dm,  $c$  = 1.0588).

0.4773 g Sbst.: 0.1547 g Ag.

$C_{18}H_{22}O_2N_2 \cdot HCl$  (334.66). Ber. Cl 10.60. Gef. Cl 10.70.

Saures *d*-Tartrat: Aus Wasser ein Hydrat mit 3  $H_2O$ , farblose Krystalle, die ab 115° sintern und unscharf bei 150—155° unter Zersetzung schmelzen. Schmp. der wasserfreien Sbst. etwa 169° unter Zersetzung.

1.2776 g Sbst. verloren bei 95° 0.1330 g.

$C_{18}H_{22}O_2N_2 \cdot C_4H_6O_6 + 3H_2O$  (502.29). Ber.  $H_2O$  10.76. Gef.  $H_2O$  10.41.

$[\alpha]_D^{10}$  der wasserhaltigen Sbst. (in Äthanol): +124.1°. ( $\alpha$ : +2.43°,  $l$  = 2 dm,  $c$  = 3.9152).

Das saure *l*-Tartrat ist in Wasser und das saure Dianisoyl-*d*-tartrat ist in Methanol leicht löslich.

Das neutrale *d*-Tartrat wurde nicht hergestellt. Seine Eigenschaften sind aus denen des unten beschriebenen Spiegelbildes, nämlich des *l*-Tartrats der (—)-Base, ableitbar.

#### (—)-6'-Methoxy-9-oxy-ruban.

1) Das (—)-Methoxyrubanol, 2) sein Monohydrochlorid und 3) sein saures *l*-Tartrat haben die entsprechenden Eigenschaften wie ihre Spiegelbilder in der (++)-Reihe. Darum werden nur die gefundenen Konstanten kurz mitgeteilt.

Zu 1) Schmp. der wasserfreien Base 187°;  $[\alpha]_D^{20}$  (in Äthanol): —173.5°.

Zu 2) Schmp. unter Zersetzung bei 219°;  $[\alpha]_D^{10}$  (in Äthanol): —130.4°.

Zu 3) Hydrat mit 3  $H_2O$ : Sintern ab 107°, Schmp. 150—155° unter Zersetzung;  $[\alpha]_D^{10}$  (in Äthanol): —123.7°.

Das neutrale *l*-Tartrat des (—)-Methoxyrubanols kommt aus Äthanol in farblosen verfilzten Nadelchen vom Schmp. 234° unter Zersetzung.  $[\alpha]_D^{20}$  (in Wasser): —135.1° ( $\alpha$ : —1.99°;  $l$  = 2 dm,  $c$  = 0.7364).

In Wasser ist das Salz ziemlich schwer löslich. Aus der wäßrigen Lösung wurde ein Hydrat mit 1  $H_2O$  in Form glänzender Nadelchen erhalten.

0.3419 g Sbst. verloren bei 95° 0.0084 g.

$C_{18}H_{22}O_2N_2 \cdot C_4H_6O_6 + 1H_2O$ . Ber.  $H_2O$  2.36. Gef.  $H_2O$  2.45.

Für das neutrale und das saure Dibenzoyl-*d*-tartrat konnte bisher kein Lösungsmittel aufgefunden werden, in dem sie für Zwecke der Abtrennung und Reinigung genügend schwer löslich sind.

Das saure Dianisoyl-*d*-tartrat: Aus Methanol farblose Krystalle mit 1 Mol.  $CH_3 \cdot OH$ . Schmp. bei langsamem Erhitzen um 188° unter Zersetzung. Die Krystalle nehmen an feuchter Luft eine bläuliche Fluorescenz an. Sehr schwer löslich in Wasser, schwer löslich in Methanol, etwas leichter löslich in Äthanol.  $[\alpha]_D^{20}$  der methanolfreien Sbst. (in Äthanol): —158.8° ( $\alpha$ : —1.508°;  $l$  = 2 dm,  $c$  = 0.4748).

0.3811 g Sbst. verloren im Vak. über  $H_2SO_4$  0.0166 g.

$C_{18}H_{22}O_2N_2 \cdot C_{20}H_{18}O_{10} + 1CH_3 \cdot OH$  (748.37). Ber.  $CH_3OH$  4.28. Gef.  $CH_3OH$  4.35.

#### Racemat (++)-(—)-Methoxyrubanol.

Es fällt bei der Herstellung der Methoxyrubanole als farbloses Hydrat mit 6  $H_2O$  an. Aus 50-proz. Äthanol ist es unmöglich zu krystallisieren. Schwer löslich

in Äther und in Wasser, leicht löslich in Äthanol. Schmp. unscharf um 100° unter Aufschäumen. Schmp. der entwässerten Sbst. 179°.

0.1665 g Sbst. verloren bei 85° 0.0253 g.

$C_{18}H_{22}O_2N_2 \cdot C_{18}H_{22}O_2N_2 + 6H_2O$  (704.48). Ber.  $H_2O$  15.34. Gef.  $H_2O$  15.20.

(+−)-6'-Methoxy-9-oxy-ruban.

Das (+−)-Methoxyrabanol wurde bisher nur als ein glasig erstarrendes Öl erhalten. Leicht löslich in Äther und Äthanol, sehr schwer löslich in Wasser.  $[\alpha]_D^{18}$  (in Äthanol): +23.5° ( $\alpha$ : +0.40°;  $l$  = 2 dm,  $c$  = 0.8504).

Das Monohydrochlorid, bereitet in Äthanol, schmilzt bei 221—223° unter Zersetzung.  $[\alpha]_D^{17}$  in Äthanol: +12.57° ( $\alpha$ : +0.10°,  $l$  = 2 dm,  $c$  = 0.3976).

0.4581 g Sbst.: 0.1458 g Silber-Verbrauch.

$C_{18}H_{22}O_2N_2 \cdot HCl$  (334.66). Ber. Cl 10.60. Gef. Cl 10.47.

Das saure *d*-Tartrat ist in Äthanol ziemlich leicht löslich.

Das neutrale Dianisoyl-*d*-tartrat ist das Salz, mit dessen Hilfe die (+−)-Base aus dem ölichen Racemat abgetrennt wurde. Als bestes Lösungsmittel erwies sich dabei Aceton. — Um günstigere Bedingungen für die oben mitgeteilte Abtrennung zu ermitteln, wurde der folgende Versuch angestellt. Zu einer heißen Auflösung von 5.4 g (+−)-Base in 40 g Aceton wurden 3.8 g Dianisoyl-*d*-weinsäure gegeben. Sie lösten sich fast vollständig auf, ehe das Auskristallisieren begann. Unter Schütteln wurde rasch abgekühlt und nach 10 Min. abfiltriert. Ausb. 75% d. Theorie.

Das Salz ist in Aceton schwer, in Äthanol leichter löslich. Farblose verfilzte Nadeln vom Schmp. 155° unter Zersetzung.  $[\alpha]_D^{19}$  (in Äthanol): —66.4° ( $\alpha$ : 1.12°,  $l$  = 2 dm,  $c$  = 0.0844).

Die gereinigte Substanz krystallisiert man am besten aus Äthanol um. Aus wäßrigem Aceton erhält man ein Hydrat mit 5  $H_2O$ .

0.6086 g verloren im Vak. über  $H_2SO_4$  0.0517 g.

$C_{18}H_{22}O_2N_2 \cdot C_{20}H_{18}O_{10} + 5H_2O$ . Ber.  $H_2O$  8.16. Gef.  $H_2O$  8.49.

(−+)-6'-Methoxy-9-oxy-ruban.

Es wurde gleich der (+−)-Base bisher nur als glasig erstarrendes Öl gewonnen.  $[\alpha]_D^{18}$ : —23.25° ( $\alpha$ : 0.68°;  $l$  = 2 dm,  $c$  = 1.4624).

Monohydrochlorid: Mit alkohol. Salzsäure bereitet. Schmp. 222—223°.  $[\alpha]_D^{18}$  (in Äthanol): —14.40° ( $\alpha$ : —0.67°;  $l$  = 2 dm,  $c$  = 2.3268).

0.3546 g Sbst.: 0.1146 g Ag.

$C_{18}H_{22}O_2N_2 \cdot HCl$  (334.66). Ber. Cl 10.60. Gef. Cl 10.63.

Saures *d*-Tartrat: Leicht löslich in Wasser, schwer löslich in Äthanol. Aus Äthanol farblose Nadeln, die an der feuchten Luft klebrig wurden. Schmp. 135° unter Zersetzung.  $[\alpha]_D^{20}$  (in Wasser): +11.68° ( $\alpha$ : +0.282°;  $l$  = 2 dm,  $c$  = 1.2072).

Neutrales Dianisoyl-tartrat: Aus Aceton farblose Krystalle, Schmp. unscharf um 155° unter Zersetzung.  $[\alpha]_D^{18}$  (in Äthanol): +50.02° ( $\alpha$ : +0.94°;  $l$  = 2 dm,  $c$  = 0.9396).

Das neutrale Dianisoyl-*d*-tartrat wurde für die Zwecke der Spaltung des ölichen Racemats in ähnlicher Weise untersucht, wie oben das neutrale Dianisoyl-*d*-tartrat der (+−)-Base. Das Salz der (−+)-Base ist leichter löslich in Aceton und scheidet sich langsamer ab als das Salz der (+−)-Base.

Nach dem Erkalten der heißen Auflösung von 1.3179 g (—+)-Base und 0.9240 g Säure in 9.8 g Aceton setzte das Auskristallisieren nicht schon nach 10 Min. ein. Am andern Tage betrug die Ausbeute 65% d. Theorie.

Das Salz ist ziemlich schwer löslich in Aceton, leicht löslich in Äthanol. Schmp. unscharf zwischen 125° und 143° unter Zersetzung).  $[\alpha]_D^{20}$  (in Äthanol): —73.29° ( $\alpha$ : —1.124°;  $l$  = 2 dm,  $c$  = 0.7668).

### Überführung der Methoxyrubanole in die Methoxyrubylchloride.

Unter Anlehnung an die Angaben zur Herstellung des Cinchoninchlorids<sup>29)</sup> wurde in eine Auflösung des Methoxyrubanols in der 10—15-fachen Menge gut getrocknetem Chloroform so lange HCl eingeleitet, bis ein herausgenommener Tropfen feuchtes blaues Lackmuspapier rötete. Nach Hinzufügen der etwa 1.5-fachen Menge Phosphorpentachlorid wurde etwa 24 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt, dann das Reaktionsgemisch mit Eis und Wasser behandelt, die erhaltene wässr. Lösung zur Entfernung von gelöstem Chloroform ausgeäthert und endlich mittels Lauge und Äthers das gebildete Rubylchlorid isoliert. Das so erhaltene hellgelbe Öl erstarrte beim Anreiben. Zur Abtrennung von unverändertem Ausgangsmaterial wurde das Reaktionsprodukt, in wenig Äthanol gelöst, mit konz. Bromwasserstoffsäure in die Mono-hydrobromide verwandelt, da das Salz des betreffenden Rubylchlorids in Äthanol schwerer löslich ist als das Salz des Rubanols. Eine nachfolgende fraktionierte Verteilung zeigte, daß das Rubylchlorid einheitlich war. Die aus Äther umkristallisierte Substanz diente zur Bestimmung der Konstanten.

(+ +)-Methoxy-9-chlor-ruban: Leicht löslich in Alkohol, mäßig löslich in Äther. Aus Äther farblose Krystalle, die bei 99° unter Sintern schmelzen.  $[\alpha]_D^{19}$  (in Äthanol): +25.6° ( $\alpha$ : +0.36°;  $l$  = 1 cm,  $c$  = 0.6100).

0.17855 g Sbst.: 0.07930 g AgCl.

$C_{18}H_{21}ON_2Cl$  (322.5). Ber. Cl 11.21. Gef. Cl 10.99.

(—-)-Methoxy-9-chlor-ruban: Schmp. 98—100° unter Sintern.  $[\alpha]_D^{19}$  (in Äthanol): —24.71° ( $\alpha$ : —0.42°;  $l$  = 1 dm,  $c$  = 0.7260).

(+ -)-Methoxy-9-chlor-ruban: Farblose Krystalle, die unscharf bei 101—102° schmelzen und sich in Äther mäßig, in Alkohol leicht lösen.  $[\alpha]_D^{20}$  (in Äthanol): +79.1° ( $\alpha$ : +2.05°,  $l$  = 2 dm,  $c$  = 1.2964).

(—+)-Methoxy-9-chlor-ruban: Aus Äther farblose Krystalle. Ebenfalls in Äther mäßig, in Äthanol leicht löslich. Schmp. unscharf bei 101—102°.  $[\alpha]_D^{19}$  (in Äthanol): —79.02° ( $\alpha$ : —2.96°,  $l$  = 2 dm,  $c$  = 1.8852).

### Überführung der Methoxyrubylchloride in die Methoxyrubane.

Die Ersetzung des Chlors durch Wasserstoff geschah nach Busch und Stöve<sup>30)</sup>. Zum Beispiel wurden 4.2 g (—-)-Methoxyrubylchlorid mit 100 ccm Äthanol, 25 ccm 10-proz. alkohol. Kalilauge und etwa 1 g auf Calciumcarbonat niedergeschlagenem Palladiumhydroxyd bei Gegenwart von Wasserstoff von geringem Überdruck geschüttelt. Der Endpunkt der Wasserstoffaufnahme war scharf. Bei der üblichen Aufarbeitung hinterblieb das betreffende Methoxyruban aus der getrockneten äther. Lösung als ein hellgelbes zähflüssiges Öl.

<sup>29)</sup> A. 373, 101 [1910].

<sup>30)</sup> B. 49, 1063 [1916].

Die Drehwerte der je aus 2 Methoxyrubylchloriden erhaltenen Methoxyrubane  $C_{18}H_{22}ON_2$  (282.19) sind, wie es die Theorie verlangt, der Größe nach gleich, der Drehungsrichtung nacheinander entgegengesetzt.

(+)-Methoxyruban, hergestellt aus (++)-Methoxyrubylchlorid:  $[\alpha]_D^{18} \text{ (in Äthanol): } +127.3^\circ \text{ } (\alpha: +4.47^\circ; l = 2 \text{ dm, } c = 1.7552)$  und hergestellt aus (+-)-Chlorid:  $[\alpha]_D^{18} \text{ (in Äthanol): } +129.0^\circ \text{ } (\alpha: +4.67^\circ; l = 2 \text{ dm, } c = 1.8080)$ .

(-)-Methoxyruban, hergestellt aus (---)-Chlorid:  $[\alpha]_D^{18} \text{ (in Äthanol): } -129.5^\circ \text{ } (\alpha: -7.42^\circ; l = 2 \text{ dm, } c = 2.8640)$  und hergestellt aus (-+)-Chlorid:  $[\alpha]_D^{18} \text{ (in Äthanol): } -129.4^\circ \text{ } (\alpha: -1.70^\circ; l = 1 \text{ dm, } c = 0.5252)$ .

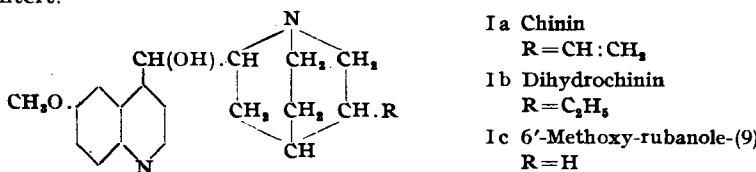
Die Desoxyverbindungen von China-Alkaloiden zeigen eine Neigung<sup>31)</sup> zur Bildung von gut krystallisierenden Hydraten<sup>32)</sup>. Die gleiche Neigung wurde auch beim (+)-Methoxyruban beobachtet (farblose Krystalle vom Schmp. 66°). Dagegen war aus dem Präparat des (-)-Methoxyrubans bisher noch kein Hydrat in festem Zustande zu erhalten.

**83. Vlado Prelog, Rativoj Seiwerth,  
Suzana Heimbach-Juhász und Pavao Stern: Synthetische Versuche  
in der Reihe der China-Alkaloiide, II. Mitteil.\*): Über die Synthese der  
6'-Methoxy-rubanole-(9).**

[Aus d. Institut für Organ. Chemie d. Techn. Fakultät u. d. Wissenschaftl. Laborat. d. Kaštel A.-G., Zagreb, Jugoslavien.]

(Eingegangen am 27. Februar 1941.)

Die Synthese des Chinins Ia oder seines Dihydro-Derivates Ib<sup>1)</sup> ist durch die große Zahl (16) der möglichen Stereoisomeren erschwert. Neben anderen Schwierigkeiten hat auch diese Tatsache die meisten Forscher, die sich mit der praktischen Synthese der Malaria-Bekämpfung befaßten, von der Synthese des Chinins auf die Untersuchung anderer Chinolin-Derivate gelenkt, was auch bekanntlich zu bedeutenden praktischen Erfolgen führte. Wenn man in der Chininformel das Vinyl in 3-Stellung durch Wasserstoff ersetzt, so kommt man zu den stereochemisch weit einfacheren 6'-Methoxy-rubanolen-(9) Ic. Diese besitzen von den 4 asymmetrischen Kohlenstoffatomen des Chinins nur 2 und kommen demnach in 4 stereoisomeren Formen vor, was eine Synthese bedeutend erleichtert.



Bevor wir uns zu neuen synthetischen Versuchen\*) in der Reihe solcher einfacheren Ruban-Derivate entschlossen haben, wollten wir feststellen, inwiefern die antimalarische Wirkung bei dem Ersetzen der Seitenkette in 3-

<sup>31)</sup> Hierauf soll später näher eingegangen werden.

<sup>32)</sup> Siehe z. B. bei Desoxychinin und Desoxychinidin oben in der Tafel auf S. 638.

\*) I. Mitteil.: B. 72, 1325 [1939].

<sup>1)</sup> Rabe u. Mitarbb., B. 64, 2487 [1931].