

Durch Aufnehmen in heißem Alkohol, Klären dieser Lösung mit Carboraffin und langsames Abkühlen erhält man lange dünne Nadeln vom Schmelz- (Zersetzungspunkt) 122° (unkorr.) in einer Ausbeute von 0.5 g, d. i. etwa 60% d. Theorie.

Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung erst nach der sauren Hydrolyse. Sie ist leicht löslich in Chloroform und Pyridin, nur wenig in Methanol und Äthanol, noch weniger in Wasser. Schwefel wurde qualitativ nachgewiesen.

$$[\alpha]_D^{20} = -0.50^0 \times 1.7511 / 0.0554 \times 1.469 \times 1 = -10.8^0 \text{ (in Chloroform).}$$

4.746 mg Sbst.: 7.370 mg CO₂, 2.390 mg H₂O. — 0.0712 g Sbst.: 5.12 ccm *n*₁₀-NaOH (Acetyl-Bestimmung).

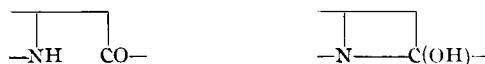
C₁₄H₂₂O₁₁S (398.28). Ber. C 42.22, H 5.57, Acetyl 32.42. Gef. C 42.38, H 5.64, Acetyl 31.05

96. Paul Rabe: *hetero-Chinin, ein 1.1-Hydramin (Zur Kenntnis der China-Alkaloide, XXXIII. Mitteil.*).*

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

(Eingegangen am 29. März 1941.)

Nach einem langen Wege des Vergleichens und Versuchens sind meine Arbeiten über die China-Alkaloide im gewissen Sinne zu ihrem Ausgangspunkt zurückgekehrt. Am Anfang¹⁾ stand die Frage: Lassen sich die Chinatoxine, die schon von Pasteur entdeckt worden waren und nach Howard und anderen Autoren in der Chinarinde vorkommen sollen, als Iminoketone zu 1.1-Hydraminen



umlagern, so wie 1.5-Diketone bestimmter Konstitution, wie ich erkannt und bewiesen hatte²⁾, sich in cyclische Ketonalkohole, z. B. Methylen-bis-acetessigester in Methyl-cyclo-hexanolondicarbonsäureester, umlagern³⁾? Damals hatten v. Miller und Rohde^{3a)} die Auffassung vertreten, jene Chinatoxine seien 1.1-Hydramine. Sie sind aber, wie jetzt feststeht, 1.2-Hydramine.

Nun bildet sich aus einem solchen 1.2-Hydramin, dem Hydrocinchonin nach noch nicht veröffentlichten Untersuchungen⁴⁾ bei der Einwirkung von Phosphorbromid als Nebenprodukt der Bromwasserstoffsäureester eines 1.1-Hydramins⁵⁾; aus diesem Bromid entsteht durch Hydrolyse das zugrunde

*¹⁾ XXXII. Mitteil.: B. 74, 636 [1941].

²⁾ B. 37, 1674 [1904].

³⁾ Worauf ich demnächst noch einmal zurückkommen werde.

^{3a)} A. 328, 83 [1902], 332, 1 [1904].

⁴⁾ B. 27, 1187, 1279 [1894]; 28, 1056 [1895]; 33, 3214 [1900].

⁵⁾ Vergl. A. 514, 62 [1934], wo sich wenige Angaben aus ihnen kurz angegeben und verwertet finden.

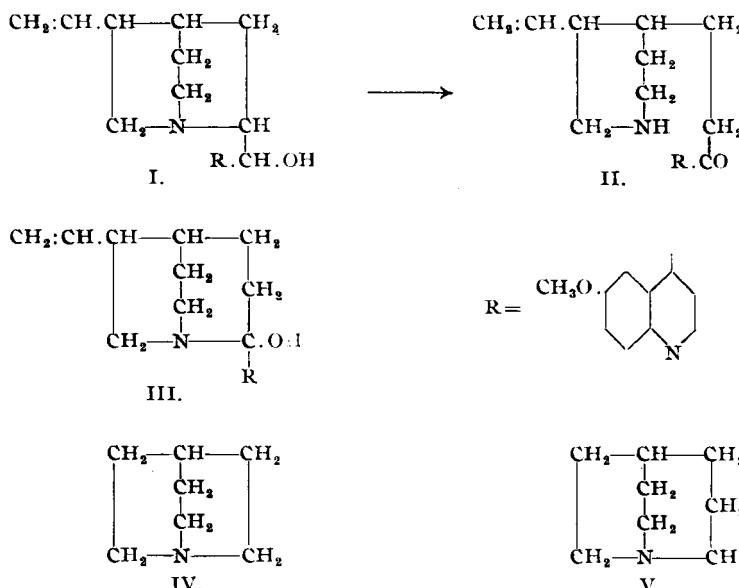
⁶⁾ Dieses Bromid ist die zuerst aufgefundene Verbindung der *hetero*-Reihe gewesen, siehe Dissertat. von K.-Ch. Scheel, Hamburg 1932.

liegende 1.1-Hydramin; es ist ein tertiärer Alkohol, dessen Hydroxyl dem Chinolin-Kern benachbart ist (siehe unten die Formulierung der entsprechenden Verbindungen in der Chinin-Reihe). Diese aus einer Erweiterung des Chinuclidinrings hervorgegangene und mit dem Hydrocinchonin strukturisomere Verbindung haben wir *hetero*-Hydrocinchonin oder kürzer *h*-Hydrocinchonin benannt.

Eine Eigenschaft des *h*-Hydrocinchonins ist für phytochemische Untersuchungen über Bildung und Bindungsart der Chininalkaloide wichtig: es ist eine schwächere Base als das Hydrocinchonin⁶⁾.

Daher kann man ganz allgemein zum Aufsuchen von *hetero*-Alkaloiden sich der fruchtbaren Methode der fraktionierten Verteilung⁷⁾ bedienen.

Zuerst habe ich zwei Produkte der technischen Verarbeitung von Chinarinde untersucht, auf der einen Seite aus den Mutterlaugen anfallende Restbasen, die man infolge ihrer chininähnlichen Wirksamkeit mit dem Sammelnamen Chinoidin⁸⁾ belegt hat, auf der anderen Seite „gereinigtes“ Chinin in ausgefällt Zustand.



Das Suchen nach dem *hetero*-Chinin war bei dem Chinoidin-Präparat⁹⁾ bisher erfolglos, wenn auch der positive Ausfall der Thalleiochin-Reaktion

⁶⁾ Zu solchen Unterschieden der Basizität siehe B. 74, 638 [1941].

⁷⁾ E. Jantzen: Das fraktionierte Destillieren und das fraktionierte Verteilen als Methoden zur Trennung von Stoffgemischen, Dechema-Monographie Nr. 48.

⁸⁾ Sertürner 1828, siehe auch A. 29, 229 [1839]; O. Hesse, B. 10, 2155 [1877].

⁹⁾ Das Präparat hatte mir bereits 1923 die Vereinigte Chininfabriken vorm. Zimmer & Co., G. m. b. H., einerseits zur Bereitung von Chininsäure, andererseits für eine phytochemische Untersuchung zur Verfügung gestellt. Siehe auch Journ. prakt. Chem. [2] 154, 67, Fußn. 3 [1940].

und der Grad der Basizität einer Fraktion dessen Anwesenheit sehr wahrscheinlich machen. Dagegen glückte es aus 700 g eines Präparates von Chininum purissimum praecipitatum¹⁰⁾ 0.0405 g *h*-Chinin abzutrennen.

Zu dem Chinotoxin (Formel II) tritt also als zweite mit dem Chinin (I) strukturisomere vinylhaltige Verbindung das *h*-Chinin (III). Wie das Chinin ein Abkömmling des Chinuclidins (IV) ist, so ist das *h*-Chinin ein Abkömmling des um eine Methylengruppe reicherem 1-Aza-bicyclo-[2.2.3]-nonans (V), das ich nach einem Vorschlag von Hrn. Dr. K. W. Merz Homo-chinuclidin¹¹⁾ nenne.

Die eingangs erwähnte Frage nimmt in der Gegenwart die bestimmte Form an: Lassen sich die Chinatoxine als 1.7-Imino-ketone in die *hetero*-China-Alkaloide als 1.1-Hydramine umlagern? Im Sinne der Phytochemie kann man weiter fragen: Gehen in der Chinapflanze diese aus jenen hervor¹²⁾?

Die Untersuchung wird fortgesetzt unter Beachtung der Fähigkeit der China-Alkaloide zur Isomerisierung, die zur Vorsicht mahnt.

Beschreibung der Versuche.

Untersuchung von Chinoidin.

Das benutzte Präparat⁹⁾ bestand aus einer pechartigen äußerst zähflüssigen Masse. Von ihm nahm ich 108 g in Arbeit. Nach Entfernung von Chinin (7.8 g neutrales *d*-Tartrat), von Chinidin (9.2 g saures *d*-Tartrat) und von Epichinin und Epichinidin (0.2 g Doppelsulfat¹³⁾ $C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot H_2SO_4 + 6H_2O$) wurde fraktioniert verteilt⁷⁾. Die basischsten Anteile enthielten Chinatoxine (als Oxime abgetrennt). Als am schwächsten basische Anteile fielen 0.15 g eines hellbräunlich gefärbten zähflüssigen Öls an. Das Öl gab die Thalleiochin-Reaktion, es enthielt also Base mit der Methoxygruppe in der Chinolinhälfte. Nach der Behandlung mit Tierkohle (in Äthanol) war die Substanz (0.0955 g) noch nicht farblos, so daß die Stärke ihrer Basizität mit Hilfe des Merckschen Universalindicators nicht bestimmt werden konnte; empfindliches rotes Lackmuspapier wurde ganz schwach blau. — Der Versuch, aus der Substanz das *h*-Chinin als neutrales Sulfat (siehe unten) abzuscheiden, gelang bisher nicht.

Untersuchung von Chininum purissimum praecipitatum.

Eine Auflösung von 700 g des wasserfreien Präparates¹⁰⁾ und 90% der berechneten Menge Ameisensäure in 16 l Wasser und 3 l Äther wurden in einem Ballon im Verlauf von 3 Tagen wiederholt gut durchgeschüttelt. Dann wurde die so erhaltene äther. Lösung in einen geräumigen Schütteltrichter gegeben und mit den einzelnen Teilen der wäsr. Lösung abermals geschüttelt.

¹⁰⁾ Das Präparat verdanke ich der C. F. Boehringer & Söhne, G. m. b. H., Mannheim-Waldhof.

¹¹⁾ Das niedere Ringhomologe haben Kondo, Ochiai u. Nishimura (C. 1929 I, 757) Hypo-chinuclidin genannt.

¹²⁾ Bisher gelang es nicht, *h*-China-Alkaloide in Chinatoxine umzulagern, wie später gezeigt werden wird.

¹³⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 154, 67 [1939].

Endlich wurden die einzelnen Teile der wässr. Lösung mit 850 ccm frischen Äther nacheinander behandelt. Diese beiden äther. Lösungen hinterließen 31.1 g bei 105° getrocknete Base. — Ihre fraktionierte Verteilung¹⁴⁾, wobei als Säure die Ameisensäure diente, ergab als schwächst basischen Anteil etwa 0.3 g einer harzigen Base. Ihre Menge verringerte sich bei der Behandlung mit Tierkohle (in Äthanol) auf 0.1971 g. Die Reinigung gelang über das neutrale Sulfat. Aus der auf 2.5 g eingedunsteten Lösung krystallisierten 0.0468 g neutrales Sulfat aus, die 0.0405 g *h*-Chinin entsprechen. Ausb. 0 006 %.

Neutrales *h*-Chininsulfat.

Dieses Salz, $2C_{20}H_{24}O_2N_2$, H_2SO_4 (746.48), ist etwas schwerer löslich in Wasser als Chininsulfat. Aus wässr. Lösung krystallisiert es in glitzernden prismatischen Nadeln. Das Salz enthält kein Krystallwasser, eine Eigenschaft, die es von den neutralen Sulfaten aller China-Alkaloide unterscheidet. Bei langsamem Erhitzen Bräunung ab 210°, Schmelzen bei 218° unter Vertiefung der Farbe. — Die mit Schwefelsäure angesäuerte wässr. Sulfatlösung fluoresciert (blau) und entfärbt sofort Kaliumpermanganat — damit ist nachgewiesen einerseits die methoxylhaltige Chinolinhälfte, andererseits die vinylhaltige Homochinuclidinhälfte.

h-Chinin.

Die aus dem Sulfat durch Lauge abgeschiedene Base $C_{20}H_{24}O_2N_2$ (324.20) wurde mittels Äthers isoliert. Sie ist farblos. Schmp. 167°. In Äther und in Benzol leicht löslich. Aus einer Benzol-Lösung kommt sie in gedrungenen Krystallen. Sie ist unlöslich in Lauge (Unterschied von Cuprein). Ihr p_i wurde mit dem Merckschen Universalindicator zu 7.5 gefunden; p_H von Chinin unter den gleichen Bedingungen 7.7—7.8 (je 0.0246 g Sbst. gelöst in 5 ccm Äthanol und 3 ccm Wasser, dazu 2 Tropfen jenes Indicators). Die Base gibt die Thalleiochin-Reaktion.

Die Verbindung untersuchte ich bei der Kostbarkeit des Präparats nicht weiter¹⁴⁾. In erster Linie soll ihr Absorptionsspektrum und das des *h*-Hydrocinchonins⁴⁾ ermittelt werden. Käme nämlich dem Ringsystem des Chinuclidins (IV) und dem des Homochinuclidins (V) je eine charakteristische Bande zu, so würde man für weitere Untersuchungen sowohl der Produkte der technischen Verarbeitung der Chinarinde wie besonders der Bestandteile der Chinapflanze ein ausgezeichnetes Hilfsmittel haben.

¹⁴⁾ Ob sich die Anwesenheit einer alkohol. Hydroxylgruppe mit Hilfe von Benzoylchlorid wird nachweisen lassen, ist sehr fraglich. Wenigstens vermochte H. Walther, Dissertat. Hamburg 1937 „Zum Umbau von China-Alkaloiden als 1.2-Hydraminen zu 1.1-Hydraminen“ S. 16, aus *h*-Hydrocinchonin, das eine solche tertiar gebundene Hydroxylgruppe enthält, keinen Benzoesäureester zu gewinnen. Siehe hierzu Rabe u. Elze, A. **323**, 90 [1902] und Rabe, B. **36**, 228 [1903].