

### 63. Über China-Alkaloide.

(5. Mitteilung<sup>1</sup>)).

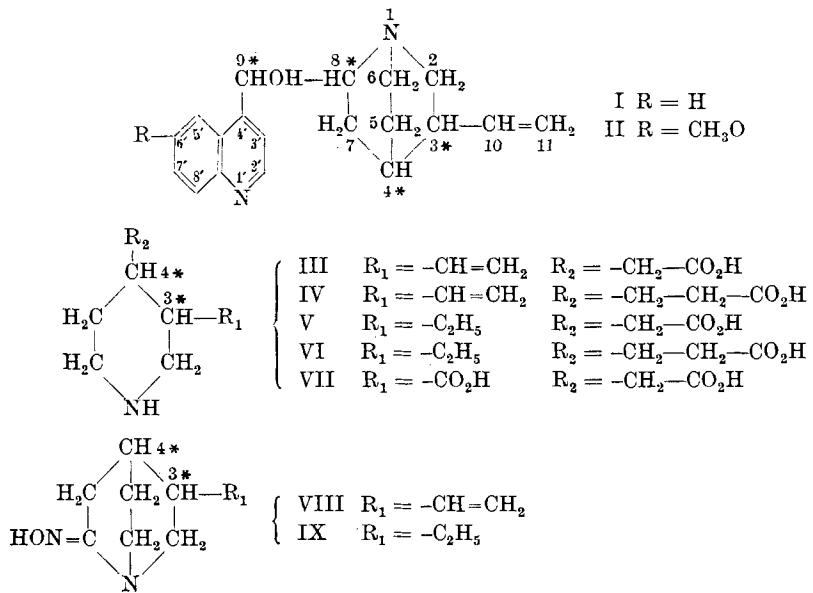
# Über die Konfiguration der asymmetrischen Kohlenstoffatome 3, 4 und 8 der China-Alkaloide

von V. Prelog und E. Zalán.

(12. II. 44.)

Die bisherigen Ergebnisse der stereochemischen Untersuchungen an China-Alkaloiden lassen sich folgendermassen kurz zusammenfassen<sup>2)</sup>. Die wichtigsten in der Natur vorkommenden Alkaloide, die methoxylfreien stereoisomeren Verbindungen Cinchonidin und Cinchonin (I), sowie die methoxylhaltigen stereoisomeren Chinin und Chinidin (II) enthalten vier asymmetrische Kohlenstoffatome, die nach einem Vorschlag von *P. Rabe*<sup>3)</sup> mit den Nummern 3, 4, 8 und 9 bezeichnet werden.

Die Konfiguration an den asymmetrischen Kohlenstoffatomen 3 und 4 ist bei allen erwähnten Alkaloiden dieselbe, weil sie sich zu den gleichen Piperidin- und Chinuclidin-Derivaten, z. B. Merochininen (III), Homo-merochinen (IV), Cincho-



<sup>1)</sup> 4. Mitt. *M. Proštenik* und *V. Prelog*, *Helv.* **26**, 1965 (1943).

<sup>2)</sup> Literaturzusammenstellung vgl. T. A. Henry, The Plant Alkaloids, 3. Aufl., London 1939, S. 423. <sup>3)</sup> B. 55, 522 (1922).

loipon (V), Homo-cincholoipon (VI), Cincholoipon-säure (VII), 6-Oxi-mino-3-vinyl-chinuclidin (VIII) oder 6-Oximino-3-äthyl-chinuclidin (IX) abbauen lassen.

Das Cinchonidin unterscheidet sich vom stereoisomeren Cinchonin, ebenso wie das Chinin vom stereoisomeren Chinidin dadurch, dass es entgegengesetzte Konfiguration an den beiden asymmetrischen Kohlenstoffatomen 8 und 9 besitzt. Die Verschiedenheit der Konfiguration am Kohlenstoffatom 8 folgt eindeutig aus der Tatsache, dass die 9-Desoxy-Basen aus den stereoisomeren Alkaloiden verschieden sind, während die Verschiedenheit der Konfiguration am Kohlenstoffatom 9 durch Vergleich der Drehungsbeiträge der einzelnen Asymmetriezentren abgeleitet wurde.

Die stereochemischen Beziehungen der Hauptalkaloide der China-Rinde untereinander sind demnach aufgeklärt. Eine Konfigurationsbestimmung, d. h. eine Zuordnung bestimmter Raummodelle bzw. Projektionsformeln wurde dagegen bei den China-Alkaloiden bisher nicht durchgeführt. Es ist uns nun gelungen, die Konfiguration der symmetrischen Kohlenstoffatome 3, 4 und 8, welche sich in der Chinuclidin-Hälfte befinden, auf Grund folgender Überlegungen und Versuche festzulegen.

#### Konfiguration des Kohlenstoffatoms 3.

Als Ausgangsmaterial für unsere Versuche diente das Cinchonin, welches nach *A. Kaufmann, E. Rothlin und P. Brunschweiler*<sup>1)</sup> über Dihydro-cinchonin, Dihydro-cinchotoxin, N-Benzoyl-dihydro-cinchotoxin, Iso-nitroso-N-benzoyl-cinchotoxin und N-Benzoyl-cincholoipon-nitril in Cincholoipon-äthylester (X) übergeführt wurde.

Der auf diesem Wege von uns mehrmals hergestellte Cincholoipon-äthylester war rechtsdrehend,  $[\alpha]_D^{17} = +16,7$  bis  $+16,8^\circ$ , sein Hydrochlorid war linksdrehend,  $[\alpha]_D^{23} = -9,3^\circ (\pm 0,8^\circ)$ ; ( $c = 2,53$  in Alkohol) und  $[\alpha]_D^{22} = -7,0^\circ (\pm 0,8^\circ)$ ; ( $c = 2,43$  in Wasser), was mit den einzigen bisher veröffentlichten Werten von *A. Kaufmann*<sup>2)</sup> insofern nicht übereinstimmt, als dieser gerade umgekehrte Drehungsvorzeichen angibt. *Kaufmann* fand für den Cincholoipon-äthylester  $[\alpha]_D^{18} = -17,2^\circ$  und für das Hydrochlorid des Cincholoipon-äthylesters  $[\alpha]_D^{22} = +5,71^\circ$  ( $c = 8,29$  in Wasser). Wir stellten deshalb den Cincholoipon-äthylester auf einem andern Wege über den Merochinen-äthylester<sup>3)</sup> aus Chinin her und fanden, dass er praktisch dasselbe Drehungsvermögen zeigt, wie die aus Cinchonin von uns hergestellten Präparate. Es ist demnach anzunehmen, dass die Angaben von *Kaufmann* auf einer Verwechslung beruhen.

Den Cincholoipon-äthylester reduzierten wir mit Natrium und absolutem Alkohol zu 3-Äthyl-4-( $\beta$ -oxy-äthyl)-piperidin (XI)<sup>4)</sup><sup>5)</sup>, welches durch Erhitzen mit rauchender Bromwasserstoffsäure in das Hydrobromid des 3-Äthyl-4-( $\beta$ -brom-äthyl)-piperidins (XII)<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> B. 49, 2299 (1916).

<sup>2)</sup> B. 46, 1831 (1913).

<sup>3)</sup> W. H. Dirscherl und H. Thron, A. 521, 64 (1936); vgl. auch B. 46, 1830 (1913).

<sup>4)</sup> W. Königs, B. 37, 3246 (1904).

<sup>5)</sup> V. Prelog und Mitarb., A. 545, 254 (1940).

übergeführt wurde. Durch Reduktion mit Zinkpulver und Eisessig erhielten wir daraus ein rechtsdrehendes 3,4-Diäthyl-piperidin (XIII)<sup>1)</sup>. Durch Abbau seines N-Benzoyl-Derivates mit Phosphorpentabromid nach *J. v. Braun*<sup>2)</sup> wurde ein rechtsdrehendes 1,5-Dibrom-2,3-diäthyl-pantan (XIV) gewonnen, dessen katalytische Hydrierung mit *Raney-Nickel* im alkalischen Medium schliesslich zu (−)-3-Methyl-4-äthyl-hexan (XV),  $[\alpha]_D^{18} = -12^\circ$ , führte. Da alle erwähnten Reaktionen ohne Berührung der asymmetrischen Kohlenstoffatome 3 und 4 verlaufen, so muss man annehmen, dass der Kohlenwasserstoff mit den China-Alkaloiden stereochemisch eindeutig verknüpft ist. Er enthält nur noch ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, welches dem asymmetrischen Kohlenstoffatom 3 der China-Alkaloide entspricht.

Das Cincholoipon und dadurch auch die China-Alkaloide konnten auf diese Weise in konfigurative Beziehung mit den optischen aktiven Kohlenwasserstoffen der allgemeinen Formel  $HCR^1R^2R^3$  (XVI), den „Methinen“, gebracht werden. Besonders durch die Untersuchungen von *P. A. Levene* und *R. E. Marker*<sup>3)</sup> ist eine grosse Anzahl solcher Kohlenwasserstoffe zu einer sterischen Reihe verknüpft worden. Die linksdrehenden „Methine“ von der Zusammensetzung  $HC(CH_3)(C_2H_5)R'''$  wo  $R'''$  eine Alkyl-Gruppe mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen in einer geraden Kette bedeutet, bilden eine sterische Reihe, welcher nach *K. Freudenberg* die konventionelle Projektionsformel XVII zugeordnet wird<sup>4)</sup>. Dem (−)-3-Methyl-4-äthyl-hexan, welches in diese sterische Reihe<sup>5)</sup> gehört, kommt demnach die konventionelle Projektionsformel XVa zu.

Es ist nun möglich die bei den „Methinen“ getroffene Zuordnung der Raummodelle bzw. Projektionsformeln auch auf das Kohlenstoffatom 3 der China-Alkaloide anzuwenden.

Den Asymmetriezentren 3, 4 und 8 entsprechen je 8 stereoisomere

<sup>1)</sup> Das racemische 3,4-Diäthyl-piperidin stellten schon früher *W. Königs* und *K. Bernhart* [B. 38, 3052, 3054 (1905)] auf einem ähnlichen Wege her.

<sup>2)</sup> B. 37, 3211 (1904); *J. v. Braun* und *A. Steindorff*, B. 38, 2338 (1905); vgl. auch *Organic Synthesis, Coll. Vol. I*, 419 (1932).

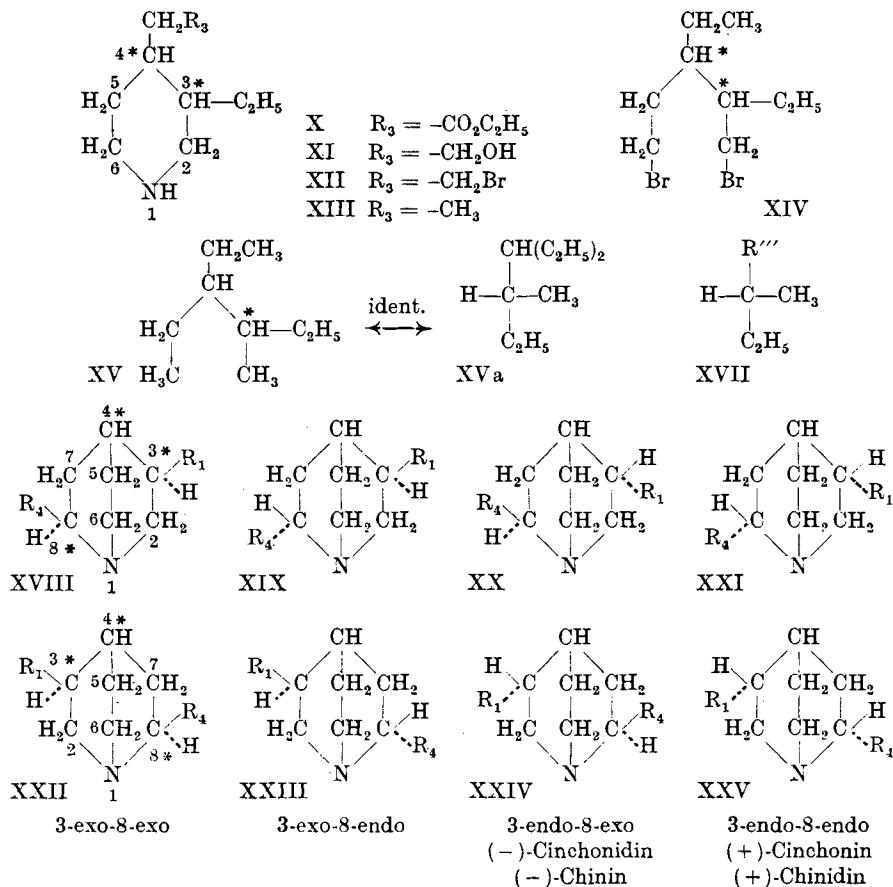
<sup>3)</sup> J. Biol. Chem. 91, 405, 761 (1931); 92, 455 (1931); 95, 1, 153 (1932); 100, 769 (1939).

<sup>4)</sup> Die konventionellen Projektionsformeln sind den Raummodellen nach einem Vorschlag von *E. Fischer* [B. 24, 2683 (1891)] eindeutig durch die Regel zugeordnet, dass die horizontalen Bindungsstriche nach vorne, die vertikalen in bezug auf die Papierebene nach hinten gerichtet zu denken sind.

Die Wahl eines bestimmten Raummodells bzw. einer Projektionsformel für die linksdrehenden „Methine“ XVII ist, solange eine absolute Konfigurationsbestimmung fehlt, selbstverständlich willkürlich. Vgl. *K. Freudenberg*, Stereochemie, Leipzig und Wien, 1932, S. 679 und 717.

<sup>5)</sup> Über den experimentellen Beweis für die Richtigkeit dieser Zuordnung vgl. folgende 6. Mitt. Helv. 27, 545 (1944).

Formen, welche durch schematische Projektionsformeln XVIII bis XXV dargestellt sind (vgl. Strukturformeln I und II).

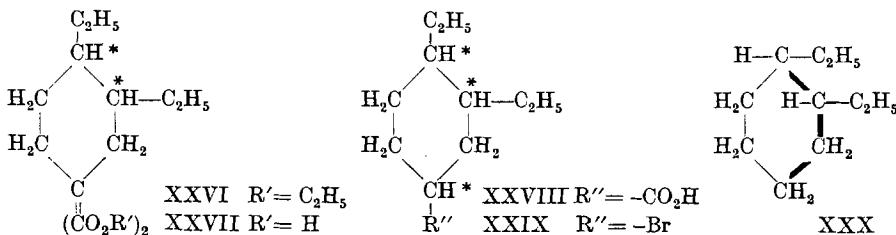


Das Chinuclidin-System ist in diesen Projektionsformeln so gezeichnet, dass die Kohlenstoffatome 5 und 6 vor der Papierebene zu denken sind, ebenso wie es bei der Darstellung des Camphers und der verwandten Verbindungen üblich ist. Die nach „vorne“ stehenden „exo“-Stellungen sind mit ausgezogenen, die nach „hinten“ gerichteten „endo“-Stellungen mit gestrichelten Valenzstrichen bezeichnet, wie es in der Chemie der bicyclischen Terpene gebräuchlich ist.

Für die natürlichen China-Alkaloide kommen die Formeln XVIII, XIX, XXIV und XXV mit derjenigen Konfiguration am Kohlenstoffatom 3 in Betracht, welche sich aus dem gefundenen Zusammenhang mit den linksdrehenden „Methinen“ (XVII) ergibt (vgl. die Projektionsformel XVa).

### Konfiguration des Kohlenstoffatoms 4.

Die Konfiguration des Kohlenstoffatoms 4 lässt sich durch die Beantwortung der Frage bestimmen, ob die Reste  $R_1$  und  $R_2$  bei den Abbauprodukten der China-Alkaloide III bis VII in cis- oder trans-Stellung stehen. Dies konnte auf folgendem Wege entschieden werden. Das im ersten Teil erwähnte rechtsdrehende 1,5-Dibrom-2,3-diäthylpentan (XIV) aus Cincholoipon wurde mit Malonsäure-diäthylester zu 1,2-Diäethyl-cyclohexan-dicarbonsäure-(4,4)-diäthylester (XXVI)<sup>1)</sup> kondensiert. Durch die Verseifung des Esters erhielten wir die freie Dicarbonsäure (XXVII), welche durch Decarboxylierung in die 1,2-Diäethyl-cyclohexan-monocarbonsäure-(4) (XXVIII) übergeführt wurde<sup>2)</sup>. Diese bauten wir über das Silbersalz zu dem entsprechenden 1-Brom-3,4-diäethyl-cyclohexan (XXIX) ab<sup>3)</sup>, welches nach der Hydrierung mit *Raney-Nickel* in alkalischem Medium das 1,2-Diäethylcyclohexan (XXX) lieferte.



Der etwas umständliche experimentelle Weg wurde gewählt, weil die einzelnen Reaktionsstufen unter verhältnismässig milden und gut kontrollierbaren Bedingungen verlaufen.

Das erhaltene 1,2-Diäethyl-cyclohexan war optisch inaktiv. Da die beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome bei den durchgeföhrten Reaktionen nicht berührt wurden und nicht racemisiert werden konnten, befinden sich die beiden Äthyl-Gruppen in der cis-Stellung. Für die Abbauprodukte der China-Alkaloide III bis VII folgt daraus die cis-Stellung der Reste  $R_1$  und  $R_2$  an den Kohlenstoffatomen 3 und 4.

Von den im vorhergehenden Abschnitt für die natürlichen China-Alkaloide gewählten 4 Projektionsformeln ist mit einer solchen Konfiguration nur das Formelpaar XXIV und XXV mit den Vinyl-Gruppen am Kohlenstoffatom 3 in endo-Stellung in Einklang zu bringen.

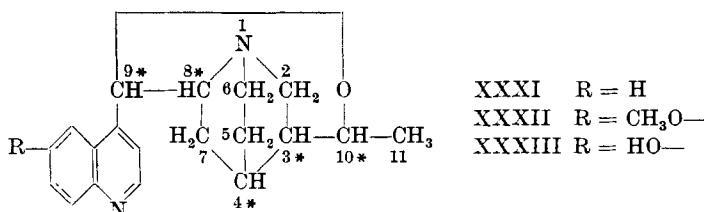
<sup>1)</sup> Vgl. die analoge Herstellung von Cyclohexan-dicarbonsäure-(1,1)-diäthylester von A. W. Dox und L. Yoder, Am. Soc. **43**, 1368 (1921).

<sup>2)</sup> Die Monocarbonsäure XXVIII und das Brom-Derivat XXIX, welche ein neues asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, sind wahrscheinlich in bezug auf dieses nicht sterisch einheitlich.

<sup>3)</sup> Vgl. H. Hunsdiecker und Cl. Hunsdiecker, B. **75**, 291 (1942).

## Konfiguration des Kohlenstoffatoms 8.

Es bleibt noch die Aufgabe übrig, eine von den beiden Projektionsformeln XXIV und XXV den linksdrehenden Verbindungen Cinchonidin und Chinin, welche eine analoge Konfiguration am Kohlenstoffatom 8 und 9 besitzen, und die andere den rechtsdrehenden Cinchonin und Chinidin mit der entgegengesetzten Konfiguration zuzuordnen. Dies kann auf Grund der schon längere Zeit bekannten Tatsache geschehen, dass nur die rechtsdrehenden Alkaloide in Verbindungen vom Typus XXXI bis XXXIII mit einem Äther-Ring übergehen.



Aus Cinchonin wurden  $\alpha$ - und  $\beta$ -Iso-cinchonin (XXXI) erhalten, welche sich durch Stereoisomerie am neuen asymmetrischen Kohlenstoffatom 10 unterscheiden. Von Chinidin ausgehend wurden mehrere solche Verbindungen hergestellt:  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Iso-chinidine (XXXII) unterscheiden sich wieder durch Stereoisomerie am Kohlenstoffatom 10 und wahrscheinlich am Kohlenstoffatom 9, während Iso-apo-chinidin (XXXIII) durch Spaltung der 6-Methoxy-Gruppe aus  $\beta$ -Iso-chinidin entstanden ist<sup>1</sup>). Da bei den linksdrehenden Alkaloiden Cinchonidin und Chinin unter denselben Reaktionsbedingungen die Bildung analog gebauter Verbindungen nie beobachtet wurde, muss man annehmen, dass sie durch verschiedene Konfiguration am Kohlenstoffatom 8 verursacht ist.

Die Modellbetrachtung zeigt, dass nur Verbindungen, welche die beiden Kohlenstoff-Reste an den Kohlenstoffatomen 3 und 8 in endo-Stellung (vgl. die Projektionsformeln XVIII—XXV) besitzen, einer solchen Äther-Ringbildung fähig sind. Demnach gehört die Projektionsformel XXV mit den beiden Kohlenstoffresten in den endo-Stellungen den rechtsdrehenden Alkaloiden Cinchonin und Chinidin, während den linksdrehenden Cinchonidin und Chinin die Projektionsformel XXIV zukommt.

Die durchgeführte Ermittlung der endo-Stellung der Vinyl-Gruppe am Kohlenstoffatom 3 (vgl. den Abschnitt über Konfiguration des Kohlenstoffatoms 4 dieser Mitteilung) kann dabei als Beweis dienen, dass während der Bildung der Verbindungen mit dem Äther-

<sup>1)</sup> Vgl. T. A. Henry, The Plant Alkaloids, 3. Aufl., London 1939, S. 427.

Ring keine Konfigurationsänderung am Kohlenstoff 3 stattgefunden hat. Unter den angewandten Reaktionsbedingungen (Einwirkung starker Mineralsäuren bei erhöhter Temperatur) lässt sich nämlich ein solcher Konfigurationswechsel a priori nicht ausschliessen, da eine Wanderung der Doppelbindung in die semicyclische Stellung 3,10 unter dem Einfluss der Mineralsäuren gleichzeitig mit der Bildung des Äther-Ringes stattfindet<sup>1)</sup>. Aus diesem Grund eignet sich die Bildung der Verbindungen mit dem Äther-Ring nicht als Beweis, dass die Vinyl-Gruppe am Kohlenstoffatom 3 in endo-Stellung sitzt, wie man sonst annehmen könnte.

Selbstverständlich sind durch die beschriebenen Konfigurationsbestimmungen auch die Konfigurationen an den entsprechenden asymmetrischen Kohlenstoffatomen bei denjenigen natürlichen Nebenalkaloiden (z. B. Dihydro-alkaloiden, 9-Epi-chinin und 9-Epi-chinidin usw.) und den vielen künstlichen Umwandlungsprodukten der China-Alkaloide bestimmt, deren stereochemische Beziehungen zu den Hauptalkaloiden aufgeklärt sind.

### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

#### A. Abbau des Cincholoipon-äthylesters (X) zu (-)-3-Methyl-4-äthyl-hexan (XV).

##### Cincholoipon-äthylester (X).

Bei der Herstellung des Cincholoipon-äthylesters durch Abbau von Cinchonin nach A. Kaufmann und Mitarbeitern<sup>3)</sup> erhielten wir aus 500 g Cinchonin-sulfat 81 g (28% der Theorie) an reinem Ester. Dieser bildete ein farbloses Öl vom Sdp. <sub>0,04 mm</sub> 81,5—84°, Sdp. <sub>11 mm</sub> 137—138° und hatte folgende Eigenschaften:

$$d_4^{20} = 0,9918; n_\alpha = 1,4650; n_D = 1,4675; n_\beta = 1,4736; n_\gamma = 1,4782.$$

Mol. Refraktion	$M_\alpha$	$M_D$	$M_\beta - M_\alpha$
Ber. . . . .	55,79	56,05	0,909
Gef. . . . .	55,52	55,77	0,879
EM . . . . .	-0,27	-0,28	-0,030
$\Sigma M$ . . . . .	-0,14	-0,14	-3%

$$[\alpha]_D^{17} = +16,75^\circ \text{ bis } +16,85^\circ \pm 0,05^\circ \text{ (in Substanz, 1 dm-Rohr)<sup>4)</sup>}$$

Ein Vergleichspräparat wurde durch Hydrierung eines Merochinen-äthylesters hergestellt, welcher durch Abbau des Chinins erhalten worden war.

$$[\alpha]_D^{25} = +17,1^\circ \pm 0,1^\circ \text{ (in Substanz, 0,2 dm-Rohr)<sup>4)</sup>}$$

<sup>1)</sup> Beispiele socher Wanderungen sind die Bildungen von Apo-cinchonin, Apo-chinidin, Neo-iso-chinidin und Neo-apo-chinidin, vgl. T. A. Henry, I. c.

<sup>2)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>3)</sup> B. 49, 2303—2304, 2307—2310 (1916).

<sup>4)</sup> Vgl. theoretischen Teil.

Das Hydrochlorid des Cincholoipon-äthylesters schmolz, umkristallisiert aus Aceton, bei 159—160°.

$$[\alpha]_D^{23} = -9,3^\circ \pm 1^\circ \quad (c = 2,576 \text{ in Feinsprit})$$

$$[\alpha]_D^{22} = -7,0^\circ \pm 1^\circ \quad (c = 2,429 \text{ in Wasser})$$

Das Hydrochlorid des freien Cincholoipons, welches aus dem Äthylester durch Hydrolyse mit Salzsäure erhalten und aus Wasser umgelöst wurde, schmolz bei 202—203°.

$$[\alpha]_D^{13} = -4,6^\circ \pm 1^\circ \quad (c = 2,418 \text{ in Wasser})^1)$$

cis-(+)-3,4-Diäthyl-piperidin (XIII).

Aus 58 g Cincholoipon-äthylester wurden durch Reduktion mit Natrium und absolutem Alkohol 34 g (74,5% der Theorie) 3-Äthyl-4-(β-oxy-äthyl)-piperidin vom Sdp. 0,02 mm 103—108° erhalten.

$$[\alpha]_D^{17} = +13,1^\circ \pm 0,4^\circ \quad (c = 6,550 \text{ in Feinsprit})^2)$$

55 g 3-Äthyl-4-(β-oxy-äthyl)-piperidin gaben durch Einwirkung rauchender Bromwasserstoffsäure bei 110° im Einschlusserohr 93 g 3-Äthyl-4-(β-brom-äthyl)-piperidin-hydrobromid vom Smp. 115—117° (89% der Theorie).

$$[\alpha]_D^{18} = -16,9^\circ \pm 0,5^\circ \quad (c = 1,927 \text{ in Feinsprit})^2)$$

56,5 g 3-Äthyl-4-(β-brom-äthyl)-piperidin-hydrobromid in 450 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzte man langsam unter Röhren bei 80—90° mit 140 g Zinkpulver. Nachher wurde 4 Stunden unter Röhren zum Sieden erhitzt, der Hauptanteil der Essigsäure mit Wasserdampf abdestilliert und dann die Base mit konz. Natronlauge in Freiheit gesetzt. Die mit Wasserdampf überdestillierte Base wurde erschöpfend mit Äther ausgezogen. Aus der ätherischen Lösung erhielt man nach Trocknen mit Kaliumcarbonat und Kaliumhydrat und Destillation 23,5 g (89% der Theorie) cis-(+)-3,4-Diäthyl-piperidin als wasserhelle Flüssigkeit vom Sdp. 12 mm 70°. Zur Analyse wurde nochmals im Vakuum destilliert.

$$[\alpha]_D^{22} = +26,0^\circ \pm 0,6^\circ \quad (c = 4,350 \text{ in Feinsprit})$$

$$[\alpha]_D^{22} = +37,7^\circ \pm 0,6^\circ \quad (c = 3,840 \text{ in Chloroform})$$

3,719 mg Subst. gaben 10,449 mg CO<sub>2</sub> und 4,456 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>N Ber. C 76,53 H 13,56%

Gef. „ 76,67 „ 13,41%

Das Pikrat schmolz nach Umlösen aus Methanol konstant bei 110,5—111°<sup>3)</sup>.

3,710 mg Subst. gaben 6,610 mg CO<sub>2</sub> und 1,956 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 48,64 H 5,99%

Gef. „ 48,62 „ 5,00%

N-Benzoyl-Derivat. 10 g Base in 125 cm<sup>3</sup> Chloroform wurden mit 5,36 g Kaliumcarbonat und 3 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Unter Röhren tropfte man zu der Mischung 13,3 g Benzoylchlorid, in der gleichen Menge Chloroform gelöst, langsam zu. Das Gemisch wurde darauf unter Röhren noch eine halbe Stunde zum Sieden erhitzt. Die filtrierte und mit Natriumsulfat getrocknete Chloroform-Lösung ergab 17,4 g (94,5% der Theorie) eines farblosen Öles vom Sdp. 0,2 mm 136°.

(+)-1,5-Dibrom-2,3-diäthyl-pentan (XIV).

Je 6,5 g N-Benzoyl-(+)-cis-3,4-diäthyl-piperidin wurden im Hickmann-Kolben mit

<sup>1)</sup> W. Koenigs, A. 347, 212 (1906) gibt an: Smp. 198—200° (Zers.),  $[\alpha]_D = -5,51^\circ$  ( $c \sim 10$  in Wasser).

<sup>2)</sup> Vgl. V. Prelog und Mitarb., A. 545, 254 (1940).

<sup>3)</sup> W. Koenigs und K. Bernhart, B. 38, 3054 (1905) geben für das racemische Pikrat Smp. 107—108° an.

12 g Phosphorpentabromid vermischt und im Wasserstrahlvakuum mit russender Flamme vorsichtig erwärmt, solange ein bräunlich gefärbtes Destillat überging. Dieses wurde auf Eis gegossen und das unlösliche Öl in Äther aufgenommen. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde der Rückstand zur Verseifung des gebildeten Benzonitrils 3½ Stunden mit 16 cm<sup>3</sup> 48-proz. Bromwasserstoffsäure gekocht. Das Verseifungsprodukt destillierte man mit Wasserdampf. Aus dem Destillat wurde das ölige Produkt mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge wurden mit Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Aus 23 g N-Benzoyl-Derivat erhielt man so 10,2 g (38% der Theorie) 1,5-Dibrom-3,4-diäthyl-pentan vom Sdp.<sub>12 mm</sub> 127—134°. Zur Analyse wurde nochmals im Vakuum fraktioniert.

$$[\alpha]_D^{21} = +11,64^\circ \pm 0,02^\circ \text{ (in Substanz, } d_4^{19} = 1,24, 1 \text{ dm Rohr)}$$

$$[\alpha]_D^{19} = +11,8^\circ \pm 0,3^\circ \text{ (c = 7,382 in Feinsprit)}$$

3,660 mg Subst. gaben 5,081 mg CO<sub>2</sub> und 2,076 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>      Ber. C 37,79    H 6,34%  
Gef. „, 37,89 „, 6,35%

(—)-3-Methyl-4-äthyl-hexan (XV).

5,7 g 1,5-Dibrom-2,3-diäthyl-pentan wurden mit einer Lösung von 0,92 g Natrium in 40 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt und mit einem Raney-Nickel-Katalysator aus 8 g Legierung hydriert. Wasserstoff-Verbrauch: Ber. 894 cm<sup>3</sup>, Gef. 962 cm<sup>3</sup> (0°, 760 mm). Das Hydrierungsprodukt wurde in 300 cm<sup>3</sup> Wasser filtriert. Der ölige Kohlenwasserstoff wurde mit Äther ausgetragen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen und zuerst mit Kaliumcarbonat und dann mit Natrium getrocknet. Der Äther wurde durch eine Widmer-Kolonne abdestilliert und der Rückstand über Kalium mit einer Mikro-Kolonne nach Craig<sup>1)</sup> fraktioniert destilliert. Bis 200° Badtemperatur gingen 1,15 g Destillat über. Das Destillat wurde mit wenig konz. Schwefelsäure mehrmals geschüttelt und noch zweimal über Kalium durch eine Mikro-Kolonne nach Craig destilliert. Bei der letzten Destillation erhielt man insgesamt 310 mg des reinen Kohlenwasserstoffs mit folgenden Eigenschaften:

$$d_4^{20} = 0,7346; n_\alpha = 1,4114; n_D = 1,4135; n_\beta = 1,4185; n_\gamma = 1,4221$$

Mol. Refraktion	M <sub>α</sub>	M <sub>D</sub>	M <sub>β</sub> - M <sub>α</sub>
Ber. <sup>2)</sup> . . . . .	43,56	43,76	0,68
Gef. . . . .	43,36	43,55	0,65
EM . . . . .	-0,20	-0,21	0,03
ΣM . . . . .	-0,16	-0,16	-4,5%

$$[\alpha]_D^{18} = -11,70 \text{ bis } 12,05^\circ \pm 0,05^\circ \text{ (verschiedene Fraktionen in Substanz, 1 dm-Rohr)}$$

$$[\alpha]_D^{17} = -9,1^\circ \pm 0,6^\circ \text{ (c = 3,329 in Chloroform)}$$

3,877 mg Subst. gaben 11,953 mg CO<sub>2</sub> und 5,483 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>      Ber. C 84,28    H 15,72%  
Gef. „, 84,14 „, 15,83%

<sup>1)</sup> L. C. Craig, Ind. Engin. Chem. (Anal. Ed.) **9**, 441 (1937).

<sup>2)</sup> Die Mol. Refraktion wurde nach W. A. Roth und F. Eisenlohr, Refraktometrisches Hilfsbuch, Leipzig 1911, berechnet; vgl. dazu J. P. Wibaut und Mitarb., R. **58**, 370 (1939); **59**. 1220 (1940).

B. Überführung des (+)-1,5-Dibrom-2,3-diäthyl-pentans aus Cincholoipon in das cis-1,2-Diäthyl-cyclohexan (XXX).

(-)cis-1,2-Diäthyl-cyclohexan-dicarbonsäure-(4,4) (XXVII).

9 g 1,5-Dibrom-2,3-diäthyl-pentan wurden im Einschlusserohr mit Natrium-malon-säure-diäthylester aus 5,52 g Malonsäure-diäthylester, 1,59 g Natrium und 36 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol 4 Stunden auf 120° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung des Reaktionsproduktes ergab 4,1 g (46% der Theorie) des cis-1,2-Diäthyl-cyclohexan-dicarbonsäure-(4,4)-diäthylesters (XXVI) vom Sdp.<sub>0,1 mm</sub> 116—121°.

1,5 g des Esters wurden mit einer Lösung von 3 g Kaliumhydroxyd in 2 cm<sup>3</sup> Wasser und 10 cm<sup>3</sup> Alkohol 4 Stunden unter Rückfluss verseift. Das Verseifungsprodukt wurde zuerst mit Äther ausgeschüttelt, dann mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die ausgeschiedene Säure in Äther aufgenommen. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieben 1,18 g (98% der Theorie) der freien Dicarbonsäure zurück, welche bald krystallin erstarnte. Nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton-Benzol schmolzen die farblosen Krystalle konstant bei 163—164°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

$$[\alpha]_D^{16} = -11,2^{\circ} \pm 1^{\circ} \quad (c = 1,903 \text{ in Chloroform})$$

3,731 mg Subst. gaben	8,635 mg CO <sub>2</sub>	und 2,976 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 63,13	H 8,83%
Gef. ,, 63,16	„	8,93%

cis-1,2-Diäthyl-cyclohexan-monocarbonsäure-(4) (XXVIII).

1,18 g der rohen Dicarbonsäure wurden zuerst durch Erhitzen auf 180° decarboxyliert und dann im Vakuum destilliert. Man erhielt 0,83 g (87% der Theorie) der farblosen ölichen Monocarbonsäure.

$$[\alpha]_D^{16} = -2,13^{\circ} \pm 0,05^{\circ} \quad (\text{in Substanz}, d_4^{17} = 1,04, 0,5 \text{ dm-Rohr})$$

0,83 g der Säure wurden zusammen mit 0,26 g Kaliumhydroxyd in 5 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und mit 0,77 g Silbernitrat in 1 cm<sup>3</sup> Wasser gefällt. Das ausgeschiedene Silbersalz wurde abfiltriert und scharf im Hochvakuum getrocknet, Ausbeute 1,15 g (84% der Theorie).

1-Brom-cis-3,4-diäthyl-cyclohexan (XXIX).

1,15 g des Silbersalzes der cis-1,2-Diäthyl-cyclohexan-monocarbonsäure-(4) wurden mit trockenem Tetrachlorkohlenstoff versetzt und zur Trocknung der grösste Teil des Tetrachlorkohlenstoffs abdestilliert. Nachher tropfte man eine 50-proz. Bromlösung in Tetrachlorkohlenstoff bei Siedetemperatur zu, bis kein Brom mehr verbraucht wurde und kochte dann das Gemisch ½ Stunde am Rückfluss. Nach dem Erkalten wurde abfiltriert, mit Natriumhydrogensulfit, verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und der Tetrachlorkohlenstoff mit einer Widmer-Kolonne vorsichtig abdestilliert. Den Rückstand destillierte man im Wasserstrahlvakuum und erhielt so 290 mg des rohen Bromids. Eine Wiederholung der Reaktion ergab 370 mg Bromid aus 1,30 g Silbersalz. Die vereinigten rohen Bromide aus den beiden Ansätzen wurden mit kleinen Mengen konz. Schwefelsäure behandelt, bis sich diese nicht mehr färbte und dann mit Kaliumcarbonat getrocknet. Zuletzt wurde mit einer Mikro-Kolonne nach Craig bei 12 mm fraktioniert destilliert. Man erhielt insgesamt 460 mg einer Fraktion, welche zwischen 136 und 156° Badtemperatur destillierte. Eine Mittelfraktion ergab folgende Analysenzahlen:

$$[\alpha]_D^{16} = -1,41^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \quad (c = 4,265 \text{ in Feinsprit})$$

4,156 mg Subst. gaben	8,343 mg CO <sub>2</sub>	und 3,216 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> Br	Ber. C 54,80	H 8,74%
Gef. ,, 54,78	„	8,64%

cis-1, 2-Diäthyl-cyclohexan (XXX).

450 mg 1-Brom-cis-3,4-diäthyl-cyclohexan in 4,5 cm<sup>3</sup> Alkohol wurden mit 65 mg Natrium in 1 cm<sup>3</sup> Alkohol versetzt und mit Raney-Nickel aus 500 mg Legierung hydriert. Das Hydrierungsprodukt versetzte man mit 10 cm<sup>3</sup> Wasser und nahm das ausgeschiedene Öl in Äther auf. Die Ätherlösung wurde zuerst mit Calciumchlorid, dann mit Natrium getrocknet und mit Hilfe einer Widmer-Kolonne vorsichtig vom Äther befreit. Der Rückstand wurde mehrmals mit konz. Schwefelsäure behandelt und zuletzt über Kalium in einer Mikro-Kolonne nach Craig fraktioniert destilliert. Es wurden insgesamt 80 mg einer Fraktion, welche bei 132—197° Badtemperatur überging, erhalten. Der Kohlenwasserstoff war, in Substanz in einem 0,5 dm-Rohr gemessen, optisch inaktiv.

3,700 mg Subst. gaben 11,587 mg CO<sub>2</sub> und 4,814 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>      Ber. C 85,63    H 14,37%  
              Gef. „, 85,46 „, 14,56%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg.  
Technischen Hochschule, Zürich.

---

64. Über China-Alkaloide.

(6. Mitteilung<sup>1</sup>)).

Über die Konfiguration von (—)-3-Methyl-4-äthyl-hexan

von V. Prelog und E. Zalán.

(12. II. 44.)

Durch Abbau von Cinchonin erhielten wir das linksdrehende 3-Methyl-4-äthyl-hexan (II), welches wir auf Grund seines Drehungsvorzeichens in die sterische Reihe der linksdrehenden „Methine“ der allgemeinen Formel I einreihen<sup>1</sup>). In dieser Formel bedeutet R''' eine Alkylgruppe mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen. P. A. Levene und R. E. Marker<sup>2</sup>)<sup>3</sup>) konnten zeigen, dass alle solche „Methine“, mit einer Ausnahme, derselben sterischen Reihe angehören. Die einzige Ausnahme bildet das linksdrehende 2,3-Dimethyl-pentan (III), welches die entgegengesetzte Konfiguration besitzt.

Wegen dieser Ausnahme war die Schlussfolgerung, dass (—)-3-Methyl-4-äthyl-hexan zu der sterischen Reihe der linksdrehenden „Methine“ I angehört, mit einer gewissen Unsicherheit verbunden. Durch die experimentelle Verknüpfung von (—)-3-Methyl-4-äthyl-hexan mit der (—)-Methyl-äthyl-essigsäure (IV) gelang es, diese Unsicherheit zu beseitigen.

<sup>1</sup>) 5. Mitt. Helv. **27**, 535 (1944).

<sup>2</sup>) J. Biol. Ch. **91**, 405, 761 (1931); **92**, 455 (1931); **95**, 1, 153 (1932); **100**, 769 (1933).

<sup>3</sup>) K. Freudenberg, Stereochemie, Leipzig und Wien 1932, S. 679 und 717.