Versetzen mit etwas Alkohol wurde die Lösung mit Sodalösung geschüttelt. Der neutrale Anteil siedet im absoluten Vakuum bei etwa 170° als dickes, farbloses Öl.

0,1732 gr Subst. gaben 0,4367 gr CO₂ und 0,1322 gr H₂O

C₁₆H₂₃O₃N Ber. C 69,31 . H 8,30%

Gef. „ 68,80 „ 8,54%

Durch Behandlung des ε -Benzoylamino-capronsäure-äthylesters mit Natrium und Dimethylsulfat in kochender Xylollösung konnte keine glatte Methylierung erzielt werden; es bleibt so ein grosser Teil des Ausgangskörpers unverändert.

Chem. Institut der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

Synthetische Versuche in der Chininreihe II.

Über Chinin-ähnliche Verbindungen

von

L. Ruzicka.

(6. V. 21.)

Die in unserer I. Mitteilung¹⁾ beschriebene Synthese von β -Collidin (Formel I) ist strukturechemisch das letzte Glied in einer Kette von Reaktionen, die den vollständigen Aufbau der Dihydrochina-alkaloide aus den Elementen ermöglichen würden und die — auch zum besseren Verständnis der folgenden Ausführungen — hier kurz angedeutet seien. Zur Vervollständigung dieser Synthesen fehlt nur noch die Zerlegung des von E. Königs²⁾ erhaltenen racemischen Homo-cincholoipons (Formel II) in die aktiven Komponenten.

¹⁾ Helv. 2, 338 (1919).

²⁾ Habilitationsschrift Breslau 1912, sonst nicht publiziert; erwähnt von P. Rabe und K. Kindler, B. 52, 1846 (1919), erst nach dem Erscheinen unserer I. Mitteilung.

Diese Versuche sowie die noch ausstehende Synthese der ungesättigten Hauptalkaloide der Chinarinde werden zur Sicherstellung der Konstitutionsformeln dieser Verbindungen beitragen.

Das Chininproblem kann man aber auch noch von einem anderen Gesichtspunkt aus synthetisch in Angriff nehmen. Das Chinin sowie Derivate desselben besitzen eine besondere Wichtigkeit infolge ihrer chemotherapeutischen Wirksamkeit auf verschiedene Krankheitserreger. Um ausfindig zu machen, auf welchen Teilen der Alkaloïdmolekel die spezifischen Wirkungen hauptsächlich beruhen, können zwei verschiedene Wege eingeschlagen werden.

Einmal lässt sich durch Umwandlung der natürlichen China-alkaloide eine grosse Reihe von Verbindungen mit neuen oder doch modifizierten pharmakologischen Wirkungen herstellen. Bei diesen Versuchen bleibt man jedoch entsprechend dem Wesen der anwendbaren Umwandlungs-

¹⁾ E. Königs, Habilitationsschrift Breslau 1912.

²⁾ P. Rabe und K. Kindler, B. **51**, 1360 (1918).

³⁾ P. Rabe, B. **44**, 2088 (1911); A. Kaufmann und M. Huber, B. **46**, 2913 (1913).

⁴⁾ A. Kaufmann und M. Huber, B. **46**, 2913 (1913); Ver. Chininfabriken Zimmer & Co. D.R.P. 330813 (C. **1921**, II. 603); vergl. auch P. Rabe und K. Kindler, B. **51**, 466 (1918).

reaktionen meistens noch ziemlich in chemischer Nähe der Ausgangskörper. Da die China-alkaloide ein in grossen Mengen und billig zugängliches Ausgangsmaterial darstellen, sind Arbeiten in dieser Richtung experimentell sehr erleichtert und bei günstigen Wirkungen der erhaltenen Produkte auch technisch aussichtsreich.

Eine zweite Möglichkeit, die Chininwirkung zu erforschen, besteht nun darin, durch vollständige Synthese Verbindungen herzustellen, die eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Aufbau der natürlichen China-alkaloide besitzen. Man ist dabei zwar im Prinzip freier in bezug auf die Wahl des herzustellenden Körpers; diese wird jedoch sehr beschränkt durch die Zahl der dazu in Betracht kommenden chemischen Methoden. Auch sind die meisten nötigen Ausgangsmaterialien im Vergleich mit den China-alkaloiden zu kostspielig, um eine grössere Aussicht auf die Auffindung eines praktisch verwertbaren Ersatzes der letzteren aufkommen zu lassen. Es sind daher auch die bisherigen Versuche in dieser Richtung im Gegensatz zur oben erwähnten wenig zahlreich, und die erhaltenen synthetischen Verbindungen weichen noch recht beträchtlich vom Bau der China-alkaloide ab.

A. Kaufmann¹⁾ sowie P. Rabe, R. Pasternack und K. Kindler²⁾ haben Verbindungen vom Typus A gewonnen und P. Karrer³⁾ solche vom Typus B.

Als Ersatz des charakteristischen bicyclischen Chinuclidinkernes der China-alkaloide (vergl. Dihydro-cinchonin, Formel VI) weisen diese beiden Körperklassen monocyclische Ringsysteme auf, denen aber wichtige Merkmale des Chinuclidinkernes abgehen. Beim Typus A ist das Bindekohlenstoffatom zwischen dem Stickstoff und der Carbinolgruppe kein Ringglied wie bei den China-alkaloiden. Der Typus B erfüllt zwar diese Bedingung, die aromatische Natur des Pyrrolringes bietet jedoch kein Äquivalent für den hydrierten Chinuclidinring.

¹⁾ B. 46, 1823 (1913).

²⁾ B. 50, 144 (1917).

³⁾ B. 50, 1499 (1917).

Dagegen gleichen die noch unbekannten Typen C und D sehr weitgehend den China-alkaloïden inbezug auf die zwei wichtigsten

Charakteristika des Chinuclidinringes: *hydriertes System mit stark basischen Eigenschaften* sowie *Ringstellung des Bindekohlenstoffatoms*. Diese bedingen auch den für die China-alkaloïde (VI) so spezifischen Übergang in die China-toxine (IV), der daher wohl in entsprechender Weise auch bei den Verbindungen C und D zu erwarten ist.

Diese Analogie kann auch in synthetischer Richtung verwertet werden. Die Typen C und D, die man als *monocyclische China-alkaloïde* — im Gegensatz zu den natürlichen bicyclischen — bezeichnen kann, sollten sich entsprechend der Umwandlung der monocyclischen China-toxine (IV) in die bicyclischen Alkaloïde (VI) aus den aliphatischen China-toxinen E und F gewinnen lassen.

Die Synthese derartiger aliphatischer China-toxine ist in der folgenden Abhandlung beschrieben. Über deren Umwandlung in die cyclischen Verbindungen soll hauptsächlich später berichtet werden.

Chem. Institut der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.