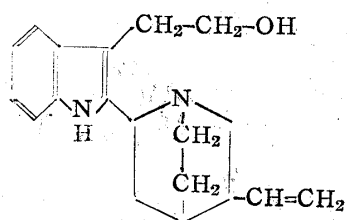


38. Eiji Ochiai und Masayuki Ishikawa: Synthese von Derivaten der Cinchona-Alkaloide. XXII¹⁾.

Ringaufspaltung des Chinolin-Kerns der Cinchona-Alkaloide.

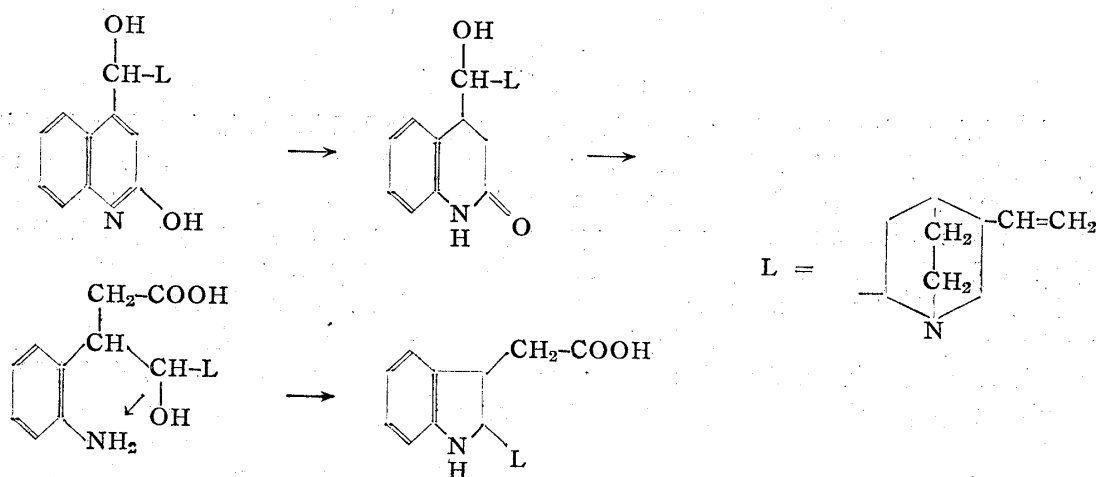
(Pharmaz. Institut d. Medizinisch Fakultät Universität Tokyo*)

Die bisher unaufgeklärten Cinchona-Alkaloide, Cinchonamin $C_{19}H_{24}ON_2$ und Chinamin $C_{19}H_{24}O_2N_2$, wurden durch die neueren Untersuchungen²⁾ klargestellt, dass die beiden durch Kombination des Indol- und Chinuclidin-Kerns gebildet werden. Prelog und seine Mitarbeiter³⁾ schlugen für die Konstitution des Cinchonamins die folgende Formel vor.



Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten, die die Überführung des Chinolin-Kerns der Cinchona-Alkaloide in das entsprechende Carbestyryl ermöglichten⁴⁾, sind wir auf den Gedanken gekommen, aus den Alkaloiden der Cinchonin-Typen die Verbindung des Cinchonamin-Typus abzuleiten. Die Aufspaltung des Lactam-Ringes dieser Carbestyryl- bzw. Hydrocarbestyryl-Derivate und die darauffolgende Verknüpfung des frei gewordenen Stickstoffes mit der sekundären

Hydroxylgruppe auf der C₉-Stellung würde zum Ziel führen.



Der Kontroll-Versuch wurde also zuerst mit der Ringaufspaltung von Hydrocarbestyryl angefangen. Im Gegensatz zum Oxindol ist Hydrocarbestyryl mit alkoholischer Kali-Lösung schwer verseifbar. Sogar wurde es bemerkt, dass das Chlorhydrat von 2-Aminohydrozimmtsäure beim Verdampfen seiner wässrigen Lösung in das Hydrocarbestyryl übergeht. Es wurde aber dann gezeigt, dass der stabile Lactam-Ring in ihm durch N-Benzoylierung weit labiler gemacht wird. N-Benzoylhydrocarbestyryl wird nämlich beim Erwärmen ebenso mit Natronlauge (10%) wie mit verd. Salzsäure (15%) mit ca. 90%iger Ausbeute in 2-Benzoylaminohydrozimmtsäure verseift. Der Äthylester der letzteren wurde auch mit fast quantitativer Ausbeute erhalten, wenn man N-Benzoylhydrocarbestyryl in mit Chlorwasserstoff gesättigtem Äthanol erhitzte.

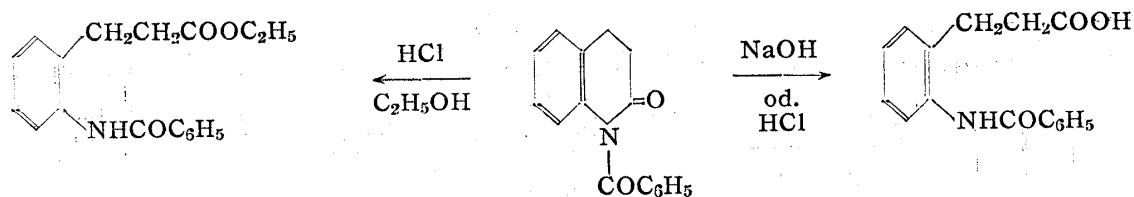
* Hongo, Tokyo (落合英二, 石川正幸).

1) XXI. Mitteilung: J. Pharm. Soc. Japan, 71, 260 (1951).

2) Henry, Kirby, Shaw: J. Chem. Soc., 1945, 524; Kirby: *Ibid.*, 1945, 528; *ibid.*, 1949, 725; Robinson *et al.*: Festschrift Paul Karrer, Zürich, 1949, 40.

3) Helv. Chim. Acta, 33, 150 (1950).

4) Ochiai, Okamoto, Kobayashi: J. Pharm. Soc. Japan, 68, 109 (1948); Ochiai, Kobayashi, Hamana, Sugawara: *Ibid.*, 71, 260 (1951).



Dieser Erfolg wurde nun auf dem Dihydrochinin übertragen. Das letztere überführte man zuerst in das 2'-Oxyderivat, welches durch Erhitzen von 2'-Chlordihydrochinin mit verd. Schwefelsäure mit etwa 85~90%iger Ausbeute hergestellt wurde. Die letzte Reaktion finden wir viel besser als die von Ochiai und seinen Mitarbeitern erstmals entdeckte Methode, die auf Erhitzen von Dihydrochinin-ar-N-oxyd mit Essigsäureanhydrid beruht⁴⁾.

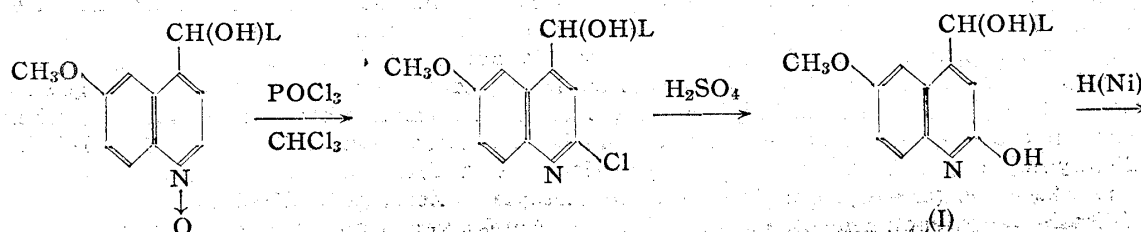
2'-Oxydihydrochinin (I) gibt bei der Druckhydrierung mit Raney-Nickel bei 120~130° zwei diastereomere 2'-Oxohexahydrochinin (II), nämlich ein schwerer lösliches, nadelförmiges Kristall vom Schmp. 167~168° (aus Aceton) mit der Drehung $[\alpha]_D^{25}:-6.1^\circ$ (Äthanol) und ein leichter lösliches, ebenso geförmtes Kristall (aus Äther) vom Schmp. 125~135° mit der Drehung $[\alpha]_D^{25}:+35.5^\circ$ (Äthanol). Da das letztere im Vergleich mit dem ersteren schwer auskristallisierbar ist, wurden die folgenden Versuche ausschliesslich mit dem ersteren aufgearbeitet.

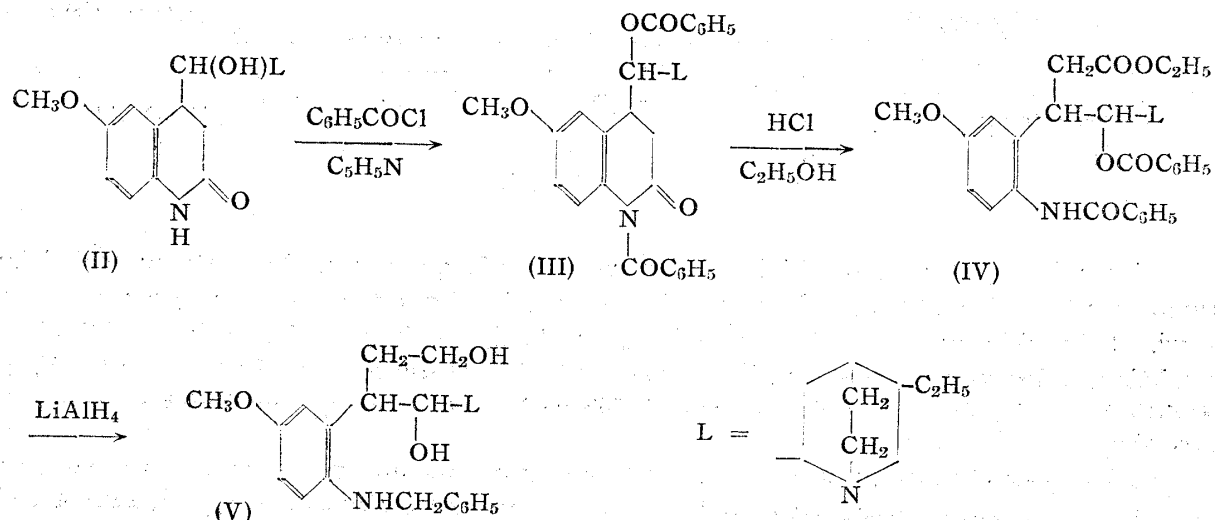
2'-Oxohexahydrochinin vom Schmp. 168° wurde nun in Benzol- oder Pyridin-Lösung mit Benzoylchlorid behandelt. Beim Erhitzen auf dem Wasserbade wurde dabei das Monobenzoylderivat erhalten, während beim Erhitzen auf 155~160° das Dibenzoylderivat entstand. Das erstere, welches das O-Benzoylderivat sein sollte, wurde nicht kristallinisch erhalten, sondern als sein nadelförmiges Chlorhydrat vom Zers. Pkt. 241~243°, und prismatisches Perchlorat vom Zers. Pkt. 168° charakterisiert. Das letztere, (III), welches dem O,N-Dibenzoylderivat entspricht und über sein schuppenartiges Perchlorat vom Zers. Pkt. 241~243° reinigen kann, bildet Prismen vom Schmp. 142~142.5° und von der Drehung $[\alpha]_D^{25}:+57.3^\circ$ (Chloroform). Ausserdem bildet das letztere noch nadelförmiges Hydrojodid vom Zers. Pkt. 214~216°.

Die Aufspaltung des Lactam-Ringes im Dibenzoylderivat erfolgte ziemlich leicht. Das letztere gibt nämlich beim Erhitzen in alkoholischer Chlorwasserstoff-Lösung den entsprechenden Benzoylaminoäthylester (IV) (Körnchen vom Schmp. 103~104°, $[\alpha]_D^{25}:+47.54^\circ$ (Chloroform)) mit fast quantitativer Ausbeute. Er bildet würfelförmiges Perchlorat vom Zers. Pkt. 230~233° und ebenso geförmtes Hydrojodid vom Zers. Pkt. 211~213°.

Dieser Ester wurde in ätherischer Lösung mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Hierbei liess er sich unter gleichzeitiger Reduktion der Benzoylamino- und Ester-Gruppe und unter Verseifung der Benzoyloxy-Gruppe in den entsprechenden Benzylaminoglykol (V) überführen. Der letztere bildet Nadeln vom Schmp. 122~123° und von der Drehung $[\alpha]_D^{25}:+15.8^\circ$ (Äthanol).

Der erste Schritt zur Überführung der Verbindung vom Cinchonin-Typus in die Verbindung vom Cinchonamin-Typus wurde also durch diese Reaktionsreihe überwunden, die unten in Formeln angegeben werden.





Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung ausgeführt, wofür wir zu Dank verpflichtet sind.

Beschreibung der Versuche

N-Benzoylhydrocarbostyryl—5 g. Hydrocarbostyryl (0.034 mol) und 8 g. Benzoylchlorid (0.057 mol) wurden in 8 ccm. Xylol 5 Stunden lang auf 170~175° erhitzt. Aus der tief rotbraunen Reaktionslösung schieden sich beim Erkalten Kristalle aus, die abgesaugt, mit Methanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert wurden. Blättchen vom Schmp. 111~112°. Die Ausbeute: 5 g. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ —Ber.: C, 76.49; H, 5.18; N, 5.58. Gef.: C, 76.94; H, 5.19; N, 5.64.

Ringaufspaltung von N-Benzoylhydrocarbostyryl i) Einwirkung von Natronlauge: 1 g. N-Benzoylhydrocarbostyryl wurde auf 10%iger Natronlauge suspendiert, mit wenigem Alkohol versetzt und 30 Minuten lang auf dem Wasserbade erhitzt, wobei N-Benzoylhydrocarbostyryl allmählich sich auflöst. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung mit Salzsäure angesäuert, die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 156~157°. Die Ausbeute: 0.8~0.9 g. (80~90% der Theorie). $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ —Ber.: C, 71.38; H, 5.58; N, 5.20. Gef.: C, 71.55; H, 5.44; N, 5.08.

Eine Mischprobe mit 2-Benzoylaminohydrozimmtsäure, die durch die katalytische Reduktion der 2-Benzoylaminozimmtsäure mit Pd-Kohle erhalten wurde, zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

ii) Einwirkung von verd. Salzsäure: 0.5 g. N-Benzoylhydrocarbostyryl wurden auf 10 ccm. 15%iger Salzsäure suspendiert, mit wenigem Alkohol versetzt und 1 Stunde lang auf dem Wasserbade erhitzt, wobei die suspendierten Kristalle allmählich sich verflüssigen. Nach dem Erkalten wurde die kristallinisch erstarrte Masse abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 156~157°. Die Ausbeute: 90~95% der Theorie. Eine Mischprobe mit 2-Benzoylaminohydrozimmtsäure zeigte keine Depression.

iii) Einwirkung von alkoholischem Chlorwasserstoff: 0.5 g. N-Benzoylhydrocarbostyryl wurden auf 5 ccm. mit Chlorwasserstoff gesättigtem Äthanol versetzt und 30 Minuten lang unter Rückfluss im Sieden gehalten. Die Reaktionslösung wurde vom Lösungsmittel abdestilliert, der kristallinische Rückstand aus Methanol-Wasser umkristallisiert und Nadeln vom Schmp. 93~94° erhalten. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ —Ber.: C, 72.73; H, 6.40; N, 4.71. Gef.: C, 73.13; H, 6.21; N, 4.45. Eine Mischprobe mit 2-Benzoylaminohydrozimmtsäureäthylester zeigte keine Depression. Die Ausbeute war fast quantitativ.

2'-Oxydihydrochinin—30 g. 2'-Chlordihydrochinin wurden in 600 ccm. 20%iger Schwefelsäure unter Erwärmen gelöst und unter Rückfluss 5 Stunden lang im Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde die schwach gelbe Reaktionslösung auf verd. Ammoniakwasser unter Umrühren gegossen, wobei eine weisse, voluminöse amorphe Masse sich ausschied. Sie wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in heissem Aceton gelöst und bis zur Kristall-Ausscheidung eingengt. Nach dem Erkalten wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und mit Aceton-Wasser gewaschen. Die Waschlösung und die Mutterlauge wurden zusammen nochmals bis zur Kristall-Ausscheidung eingengt und analoger Weise aufgearbeitet. Nadeln vom Zers. Pkt: 243~245°. Eine Mischprobe mit 2'-Oxydihydrochinin zeigte keine Depression des Auftau- sowie Zersetzungspunktes. Die Ausbeute: 23~25 g. (85~90% der Theorie). Jodmethylat: Zers. Pkt. 283~284°.

2'-Oxohexahydrochinin—In einem stählernen Autoklaven vom 1000 ccm. Inhalt wurden 350

ccm. Äthanol, 60 g. 2'-Oxydihydrochinin und 10 g. Raney-Nickel versetzt und unter initialem Wasserstoff-Druck vom 100 kg/cm² bei 120~130° reduziert, wobei der Wasserstoff-Druck zuerst bis 145 kg/cm² aufstieg. Nach 15 stündigem Umschütteln wurde das Reaktionsgemisch nach dem Erkalten vom Katalysator abfiltriert, der Alkohol abdestilliert und der schwach gelbe, syrupöse Rückstand mit wenigem Aceton behandelt. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 167~168°. Die Ausbeute: 26~29 g. Sie sind in Benzol oder in Äther schwer löslich.

Drehung: 0.115 g. Substanz wurden in 95%igem Alkohol zu 5 ccm. gelöst. $l=1$ dm. $\alpha=-0.14^\circ$.

$[\alpha]_D^{14}:-6^\circ$.

$C_{20}H_{28}O_3N_2 \cdot 1/2H_2O$ —Ber.: C, 68.18; H, 8.24; N, 7.95. Gef.: C, 68.52; H, 7.86; N, 8.15.

Die Mutterlauge von obigen Kristallen wurde nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum völlig getrocknet, der Rückstand in Äther gelöst, mit Petroläther verdünnt und längere Zeit stehen gelassen. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und aus Äther umkristallisiert. Nadeln, welche gegen 118° auftauen, gegen 125° zu schmelzen beginnen und bei 135° völlig klar werden.

Drehung: 0.102 g. Substanz wurden in 95%igem Alkohol zu 5 ccm. gelöst. $l=1$ dm. $\alpha=+0.72^\circ$.

$[\alpha]_D^{14}:+35.5^\circ$.

$C_{20}H_{28}O_3N_2 \cdot 1/2H_2O$ —Ber.: C, 68.18; H, 8.24; N, 7.95. Gef.: C, 68.47; H, 8.16; N, 8.05.

Monobenzoyl-2'-oxohexahydrochinin—1 g. 2'-Oxohexahydrochinin vom Schmp. 167~168° wurde in 10 ccm. Benzol unter Erhitzen gelöst, 0.5 g. Benzoylchlorid versetzt und 30 Minuten lang auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt, mit Benzol gewaschen und aus Methanol-Äther umkristallisiert. Nadeln vom Zers. Pkt. 241~243°.

$C_{27}H_{32}O_4N_2 \cdot HCl$ —Ber.: C, 66.87; H, 6.81; N, 5.78. Gef.: C, 67.27; H, 6.91; N, 6.12.

Perchlorat: Prismen aus Methanol, Zers. Pkt. 168°.

$C_{27}H_{32}O_4N_2 \cdot HClO_4 \cdot H_2O$ —Ber.: C, 57.20; H, 5.83; N, 4.94. Gef.: C, 57.16; H, 6.05; N, 5.11.

Dibenzoyl-2'-oxohexahydrochinin—5.1g. 2'-Oxohexahydrochinin vom Schmp. 167~168° wurden in 25 ccm. Pyridin gelöst, 10.5 g. (5 mol) Benzoylchlorid versetzt und im Ölbad auf 155~160° 3 Stunden lang erhitzt. Die tief rotbraune Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in Chloroform gelöst, mit überschüssiger Natriumbicarbonat-Lösung stark umgeschüttelt und durch Einleitung von Wasserdampf das Chloroform und noch die zurückgebliebene Spur von Pyridin ausgetrieben. Die wässrige Schicht wurde nun abdekantiert, die zurückgebliebene rotbraune Masse in Methanol gelöst und dazu die wässrige Perchlorsäure-Lösung versetzt. Die hierbei ausgeschiedenen rotbraunen schuppenartigen Kristalle wurden in heissem Methanol gelöst, mit aktiver Kohle entfärbt und erkaltet, wobei farblose Schuppen sich ausschieden. Dieses Perchlorat wurde mit verd. Ammoniakwasser zersetzt und die frei gewordene Base aus Methanol umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 142~142.5°. Die Ausbeute: 4.5~5 g. (60~62% der Theorie).

Drehung: 0.103 g. Substanz wurden in Chloroform zu 5 ccm. gelöst. $l=1$ dm. $\alpha=+1.18^\circ$.

$[\alpha]_D^{14}:+57.3^\circ$.

$C_{34}H_{36}O_5N_2$ —Ber.: C, 73.91; H, 6.52; N, 5.07. Gef.: C, 73.55; H, 6.30; N, 5.23.

Perchlorat: Schuppen aus Methanol, Zers. Pkt. 241~243°.

$C_{34}H_{36}O_5N_2 \cdot HClO_4$ —Ber.: C, 62.53; H, 5.67; N, 4.29. Gef.: C, 62.51; H, 5.49; N, 4.18.

Hydrojodid: Nadeln aus Methanol-Äther, Zers. Pkt. 214~216°.

$C_{34}H_{36}O_5N_2 \cdot HJ$ —Ber.: C, 60.00; H, 5.44; N, 4.29. Gef.: C, 59.64; H, 5.02; N, 4.18.

Ringaufspaltung von Dibenzoyl-2'-oxohexahydrochinin—5 g. Dibenzoyl wurden auf einer Mischung von 20 ccm. mit Chlorwasserstoff gesättigtem abs. Alkohol und 20 ccm. Alkohol versetzt und 1 Stunde lang unter Rückfluss auf dem Wasserbade erhitzt. Die schwach gelbe Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, mit verd. Ammoniakwasser behandelt und die ausgeschiedene Base in Äther aufgenommen. Die Destillation der ätherischen Lösung erfolgte nach dem Trocknen mit Natriumsulfat. Der schwach gelbe, syrupöse Rückstand wurde beim Behandeln mit Benzol-Petrolbenzin kristallinisch, welcher aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert wurde. Körnige Kristalle vom Schmp. 103~104°. Die Ausbeute: 5~5.1 g. (fast theoretisch).

Drehung: 0.102 g. Substanz wurden in Chloroform zu 5 ccm. gelöst. $l=1$ dm. $\alpha=+0.97^\circ$.

$[\alpha]_D^{14}:+47.54^\circ$.

$C_{36}H_{42}O_6N$ —Ber.: C, 72.24; H, 7.02; N, 4.68. Gef.: C, 71.84; H, 6.98; N, 4.85.

Perchlorat: Würfeln aus Methanol, Zers. Pkt. 230~233°.

$C_{36}H_{42}O_6N_2 \cdot HClO_4$ —Ber.: C, 61.89; H, 6.16; N, 4.01. Gef.: C, 62.15; H, 6.05; N, 4.47.

Jodhydrat: Würfeln aus Aceton-Äther, Zers. Pkt. 211~213°.

$C_{36}H_{42}O_6N_2 \cdot HJ$ —Ber.: C, 59.50; H, 5.92; N, 3.86. Gef.: C, 59.91; H, 6.15; N, 3.89.

Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid—Zu einer Lösung von 1.3 g. $LiAlH_4$ (3.4 mol) in 150 ccm. Äther wurde eine Lösung von 6 g. des oben erhaltenen Äthylesters in 80 ccm. Äther portionsweise eingetroppt und dann noch 2.5 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Das überschüssige

LiAlH₄ wurde mit wasserhaltigem Äther zersetzt, die Reaktionsmischung durch Umschütteln mit 10%iger Natronlauge von ausgeschiedenem Aluminiumhydroxyd befreit, die ätherische Lösung mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingeengt. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und aus Äther umkristallisiert. Feine Nadeln vom Schmp. 122~123°. Die Ausbeute: 3.5~3.6 g.

Drehung: 0.104 g. Substanz wurden in 95%igem Alkohol zu 5 ccm. gelöst. $l=1$ dm. $\alpha=0.33^\circ$. $[\alpha]_D^{25}:+15.8^\circ$

C₂₇H₃₈O₃N₂—Ber.: C, 73.97; H, 8.44; N, 6.39. Gef.: C, 73.58; H, 8.29; N, 6.71.

Aktive Wasserstoffbestimmung nach Zerewitinoff: 9.593 mg. Probe in Anisol entwickelten 1.054 ccm. Methan bei 0° und 760 mm.

C₂₇H₃₅O₃N₂(H)₂—Ber.: H, 0.68. Gef.: H, 0.50.

Zusammenfassung

N-Benzoylhydrocarbostyryl wird beim Erwärmen mit verd. Salzsäure, Natronlauge bzw. mit alkoholischer Chlorwasserstoff-Lösung in 2-Benzoylaminohydrozimmtsäure bzw. ihren Äthylester übergeführt. Diese Reaktion wurde zur Ringaufspaltung vom Chinolin-Kern in Dihydrochinin übertragen. 2'-Oxydihydrochinin wird durch Erhitzen von 2'-Chlordihydrochinin mit 20%iger Schwefelsäure mit besserer Ausbeute erhalten. Das letztere gibt bei der Durckhydrierung mit Raney-Nickel zwei stereoisomere 2'-Oxo-hexahydrochinin vom Schmp. 167~168° und vom Schmp. 125~135°. Das Mono- und Dibenzoat des ersteren wurden hergestellt. Der Lactam-Ring dieses Dibenzoates wird durch Erhitzen in alkoholischer Chlorwasserstoff-Lösung aufgespalten und das entsprechende Benzoylaminoäthylester erhalten. Bei der Reduktion des letzteren mit LiAlH₄ werden seine Ester- und Benzoylamino-Gruppen reduziert unter gleichzeitiger Verseifung der Benzoyloxy-Gruppe und der entsprechende Benzylaminoglykol erhalten.

(Eingegangen am 20. April, 1953)

39. Shoji Shibata and Shinsaku Natori: Metabolic Products of Fungi. II*. Metabolic Products of *Aspergillus amstelodami* (Mangin) Thom et Church.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo**)

Metabolic products of *Aspergillus glaucus* group have been studied fully by Raistrick¹⁾, and Quilico²⁾ and their co-workers, obtaining flavoglaucin (I), auroglaucin (II), erythroglaucin (III), parietin (IV), parietin anthranol A and B (V and VI), and echinulin (VII). The chemical structures of these products except echinulin have been well established.

Recently, the present authors were interested in the pigment formation of a strain of

* Part I: S. Shibata, S. Natori: J. Pharm. Soc. Japan, 71, 1167 (1951).

** Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo (柴田承二, 名取信策).

- 1) B. S. Gould, H. Raistrick: Biochem. J., 28, 1640 (1934); H. Raistrick, R. Robinson, A. R. Todd: J. Chem. Soc., 1937, 80; J. H. Cruickshank, H. Raistrick, R. Robinson: *Ibid.*, 1938, 2056; J. N. Ashley, H. Raistrick, T. Richards: Biochem. J., 33, 1291 (1939); J. H. Cruickshank, R. Robinson: J. Chem. Soc., 1938, 2064; W. K. Anslow, H. Raistrick: Biochem. J., 34, 1124 (1940).
- 2) A. Quilico, L. Panizzi: Ber., 76, 348 (1943) (C. A., 37, 5979); A. Quilico, L. Panizzi, V. Rosnati: Gazz. chim. ital., 78, 111 (1948) (C. A., 42, 6833); A. Quilico, L. Panizzi, V. Rosnati: Proc. XIth Intern. Congr. Pure & Applied Chem. (London), 2, 257 (1947) (C. A., 45, 7072); A. Quilico, L. Panizzi, E. Magnaini: Nature, 164, 26 (1949); A. Quilico, L. Panizzi, E. Magnaini: Gazz. chim. ital., 79, 89 (1949) (C. A., 43, 7913); A. Quilico, C. Cardani, L. Panizzi: *Ibid.*, 80, 325 (1950) (C. A., 45, 3819); L. Panizzi, R. A. Nicolaus, A. Quilico: *Ibid.*, 80, 610 (1950); M. Simonetta, C. Cardani: *Ibid.*, 80, 750 (1950); A. Quilico, C. Cardani: Atti. accad. nazl. Lincei, 9, 220 (1950) (C. A., 45, 3909).