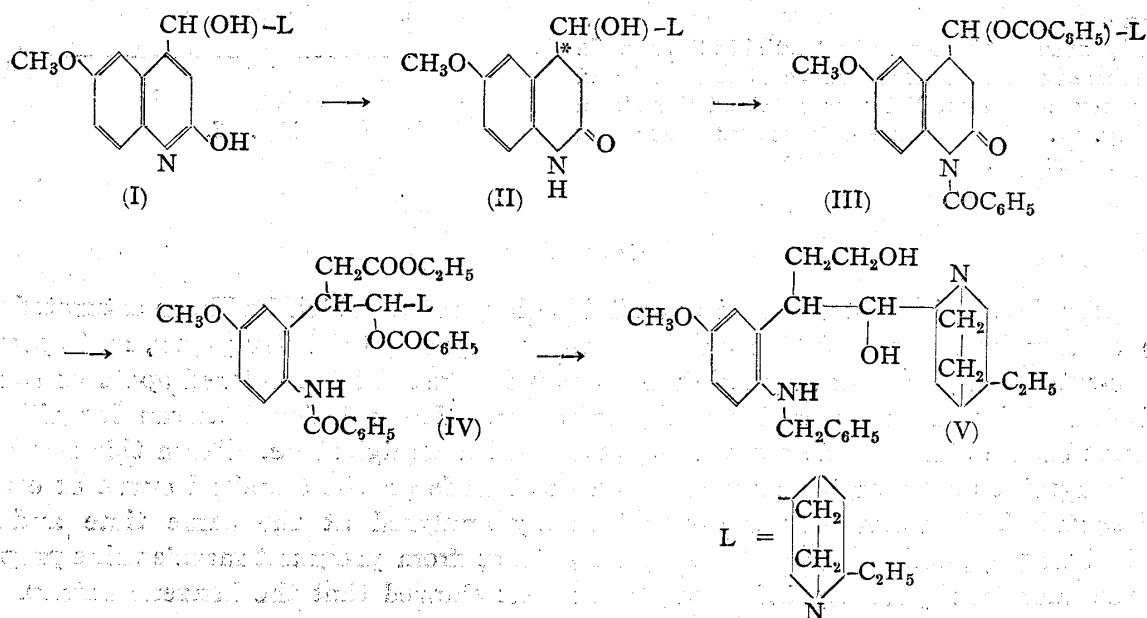


19. Eiji Ochiai und Masayuki Ishikawa: Synthese von Derivaten der Cinchona-Alkaloide. XXIII¹⁾. Über Allo-2'-oxohexahydrochinin und seine Ringaufspaltung.

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

Vor kurzem haben wir durch Druckhydrierung von 2'-Oxydihydrochinin (I) mit Raney-Nickel zwei isomere 2'-Oxohexahydrochinin (II) erhalten¹⁾.

Eins ist in Äther schwer löslich und scheidet sich aus Aceton in Nadeln vom Schmp. 167~168° und mit der Drehung $[\alpha]_D^{14} : -6.1^\circ$ (C₂H₅OH) aus. Es wurde über sein Dibenzozat (III) durch Behandlung mit äthanolischer Salzsäure sein Lactamring aufgespalten und der entstandene Äthylester (IV) mit Lithiumaluminiumhydrid in den entsprechenden Alkohol (V), welcher dem 4-[3'-Äthyl-6'-chinuclidyl]-4-oxy-3-(2'-benzylamino-5'-methoxyphenyl)-butanol (I) entspricht, reduziert.



Das andere, welches Nadeln vom Schmp. 125~135° und von der Drehung $[\alpha]_D^{14} : +35.5^\circ$ (C₂H₅OH) bildet und dessen Entstehung auf dem neu entstandenen asymmetrischen Zentrum in der 4'-Stellung des Ruban-Skelettes beruhen soll, wurde als Allo-2'-oxohexahydrochinin genannt. Es ist in Äther ziemlich löslich und schwer auskristallisierbar, sodass die weitere Aufarbeitung damals verzichtet wurde. Nun zeigte es sich aber, dass Allo-2'-oxohexahydrochinin über sein Monobenzoat sehr gut gereinigt werden kann. Das letztere ist im Gegensatz zum diastereomeren Monobenzoat in Äther oder Benzol schwer löslich und scheidet sich aus Methanol in Nadeln vom Schmp. 209~210° und mit der Drehung $[\alpha]_D^{23} : -28.28^\circ$ (CHCl₃) aus. Die Mutterlauge von Allo-2'-oxohexahydrochinin wurde also nach Schotten-Baumann benzyliert und die zurückbleibende Allo-Base als sein Monobenzoat aufgefasst. Die so gereinigte Menge der Allo-Base wurde insgesamt etwa auf die Hälfte des 2'-Oxohexahydrochinins geschätzt.

Allo-2'-oxohexahydrochinin bzw. sein Monobenzoat geht beim Erhitzen mit Benzoylchlorid in Pyridin-Lösung auf 150~160° in das Dibenzozat über, welches sich noch nicht

* Hongo, Tokyo (落合英二, 石川正幸).

1) XXII. Mitteilung: diese Zeitschr., 1, 156 (1953).

kristallisieren liess und als sein schuppenartiges Monojodmethylat vom Schmp. 243~245° charakterisiert wurde. Das Dibenzolat ist ziemlich leicht hydrolysierbar und wird selbst beim Chromatographieren durch eine Alumina-Säule zum Teil in das Monobenzolat verseift.

Das Dibenzolat (III) wurde analogerweise mit äthanolischer Salzsäure behandelt und der entstandene Äthylester (IV), welcher noch nicht kristallinisch übergeführt werden kann, wurde der direkten Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid unterworfen. Der resultierende Allo-Alkohol (V) wurde noch nicht kristallinisch erhalten, jedoch bildete er in Nadelchen kristallisierendes Oxalat vom Schmp. 141~142° (u. Schäumen) und mit der Drehung $[\alpha]_D^{29}$: +1.63° (C₂H₅OH).

Die Eigenschaften der Verbindungen beider isomeren Reihe wurden in der Tabelle zusammengestellt.

TABELLE

	2'-Oxohexahydrochinin	Allo-2'-oxohexahydrochinin
freie Base	Nadeln, Schmp. 167~168° $[\alpha]_D^{14}$: -6.1° (C ₂ H ₅ OH)	Nadeln, Schmp. 125~135° $[\alpha]_D^{14}$: +35.5° (C ₂ H ₅ OH)
Monobenzolat	nicht kristallinisch. B.HCl: Nadeln, Zers. Pkt. 241~243°	Nadeln, Schmp. 209~210° $[\alpha]_D^{23}$: -28,28° (CHCl ₃)
Dibenzolat	Prismen, Schmp. 142~142.5°	nicht kristallinisch. B.CH ₃ J: Schuppen, Schmp. 243~245°
Ester	Nadeln, Schmp. 101~104° $[\alpha]_D^{14}$: +47.54° (CHCl ₃)	nicht kristallinisch
Alkohol	Nadeln, Schmp. 122~123° $[\alpha]_D^{14}$: +15.8° (C ₂ H ₅ OH)	nicht kristallinisch. Oxalat: Nadelchen, Schmp. 141~142° $[\alpha]_D^{29}$: +1.63° (C ₂ H ₅ OH)

Beschreibung der Versuche

Monobenzoyl-allo-2'-oxohexahydrochinin—1 g Allo-2'-oxohexahydrochinin wurde in 10 ccm Chloroform gelöst, unter Zusatz von 10 ccm 10%iger Natronlauge und 0.5 g Benzoylchlorid (ca. 1.2 moläquivalent) portionsweise und unter Umschütteln zugesetzt und noch weitere 30 Minuten lang umgeschüttelt. Die Chloroformschicht wurde nun nach dem Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat vom Lösungsmittel befreit und der kristallinische Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 209~210°. Die Ausbeute 1.1~1.2 g. C₂₇H₃₂O₄N₂·½H₂O—Ber.: C, 70.9; H, 7.4; N, 6.1. Gef.: C, 71.10; H, 7.13; N, 6.51.

Drehung: 0.122 g. Probe wurden in Chloroform zu 5 ccm gelöst.

$l=1$ dm, $\alpha=-0.69^\circ$. $[\alpha]_D^{23}$: -28.28°

Monojodmethylat: Rhombische Prismen aus Methanol-Essigester. Zers. Pkt. 256~257°. C₂₇H₃₂O₄N₂·CH₃J—Ber.: C, 57.0; H, 5.9; N, 4.9. Gef.: C, 56.64; H, 6.38; N, 5.19.

Dibenzoyl-allo-2'-oxohexahydrochinin—3 g Allo-2'-oxohexahydrochinin (bzw. 4 g Monobenzolat desselben) wurden in 15 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst, mit 6.2 g (bzw. 5 g) Benzoylchlorid (ca. 5 moläquivalent) zugesetzt und 3 Stunden lang auf 155~160° erhitzt. Die Reaktionslösung wurde durch Destillieren im Vakuum vom Pyridin befreit, der Rückstand in Chloroform gelöst, mit einer gesättigten Lösung von Natriumbicarbonat umgeschüttelt und durch Einleitung von Wasserdampf Chloroform und Pyridin vollständig ausgetrieben. Der Rückstand wurde nach dem Abdampfen der wässrigen Schicht mit Chloroform ausgezogen, dieser Auszug nochmals in Benzol gelöst, durch eine Alumina-Schicht (2×10 cm) geflossen und mit Petrolbenzin nachgespült. Das Filtrat gab beim Abdampfen des Lösungsmittels 3.9 g schwach rotbraun gefärbte Masse, die sich noch nicht kristallisieren liess.

Monojodmethylat: Schuppen aus Methanol-Essigester. Schmp. 243~245°. C₃₄H₃₆O₅N₂·CH₃J·H₂O—Ber.: C, 59.00; H, 5.8; N, 3.9. Gef.: C, 59.14; H, 6.00; N, 4.25.

Ringaufspaltung von Dibenzoyl-allo-2'-oxohexahydrochinin—3.9 g Dibenzolat wurden in 40 ccm 15%iger wasserfreier, äthanolischer Salzsäure gelöst und 1 Stunde lang auf dem Wasserbade gekocht. Die braun gefärbte Reaktionslösung wurde durch Destillieren vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand mit weniger Menge Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Schicht wurde nun mit Ammoniak alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde nach

dem Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in Benzol gelöst, durch eine Alumina-Schicht filtriert und mit Petrolbenzin nachgewaschen. Das gesamte Filtrat gab beim Abdestillieren vom Lösungsmittel 3.3 g schwach gelb gefärbte syrupöse, Masse, die sich noch nicht kristallisieren liess.

3 g von diesem syrupösen Ester wurden in 30 ccm wasserfreiem Äther gelöst und einer Lösung von 0.6 g Lithiumaluminiumhydrid in 70 ccm wasserfreiem Äther eingetropt und unter Rückfluss 2.5 Stunden im Sieden gehalten. Die Reaktionsmischung wurde nun mit wasserhaltigem Äther zersetzt, mit 10%iger Natronlauge behandelt und die ätherische Schicht mit einer ätherischen Lösung von Oxalsäure zugesetzt. Das hierbei ausgeschiedene Oxalat wurde aus Methanol-Essigester umkristallisiert. Kleine Nadeln vom Schmp. 141~142° (u. Schäumen). Die Ausbeute 1.1~1.2 g. $C_{27}H_{39}O_3N_2 \cdot (C_2H_2O_4)_2 \cdot H_2O$ —Ber.: C, 58.5; H, 6.9; N, 4.4. Gef.: C, 58.21; H, 7.02; N, 4.27.

Drehung: 0.123 g. Probe wurden in Äthanol zu 5 ccm gelöst.

$l=1$ dm, $\alpha = +0.04^\circ$, $[\alpha]_D^{29} = +1.63^\circ$.

Zusammenfassung

Die isomere Base, die bei der Druckydrierung von 2'-Oxydihydrochinin mit Raney-Nickel neben 2'-Oxohexahydrochinin erhalten wurde, deren Entstehung auf dem neu entstandenen asymmetrischen Zentrum in der 4'-Stellung des Ruban-Skelettes beruhen soll, wurde als Allo-2'-oxohexahydrochinin genannt. Die letztere bildet ein leicht kristallisierbares Monobenzoat, mit welchem sie leicht getrennt werden kann. Die so gereinigte gesamte Menge der Allo-Base wurde insgesamt etwa auf die Hälfte des 2-Oxohexahydrochinins geschätzt. Das Dibenzoylderivat der Allo-Base wurde durch Behandlung mit äthanolischer Salzsäure sein Lactamring aufgespalten und der entstandene Äthylester mit Lithiumaluminiumhydrid in dem entsprechenden Alkohol reduziert. Die Eigenschaften der Verbindungen beider isomeren Reihe wurden in einer Tabelle zusammengestellt.

(Eingegangen am 24. Dezember 1953)

20. Eiji Ochiai und Morio Ikehara: Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. CI¹⁾. Eine neue Synthese von Bz-Tetrahydroisochinolin aus Teer-Isochinolin.

(Aus d. Pharmaz. Institute d. Universität Tokyo.*)

Bei der katalytischen Druckhydrierung von Chinolin und seinen Homologen hatten v. Braun und seine Mitarbeiter²⁾ bemerkt, dass die Alkylgruppe auf die Hydrierung der Ringhälfte, auf welcher sie steht, einen störenden Einfluss ausübt. Diese Daten sowie andere führten einem von uns³⁾ zu der Ansicht, dass sich Wasserstoff bei der Hydrierung nukleophil-aktiv verhält und der +I Effekt der Alkylgruppe die nukleophile Addition von Wasserstoff an die Doppelbindung hindern würde⁴⁾. Haftet sie auf der Pyridinhälfte des Chinolinkerns, so würde sie die Hydrierung der Pyridinhälfte in solchem Masse deaktivieren, dass Bz-Tetrahydrid entsteht⁵⁾. Ein analoger Einfluss der

* Hongo, Tokyo (落合英二, 池原森男)

1) C. Mitteilung: T. Ishii: J. Pharm. Soc. Japan, 72, 1317 (1952).

2) v. Braun, Petzold, Seemann: Ber., 55, 3779 (1922); v. Braun, Schultheiss: *Ibid.*, 56, 1338, 1347 (1923).

3) E. Ochiai: J. Pharm. Soc. Japan, 61, 88 (1941).

4) Den sterischen Einfluss der Alkylgruppe auf dem aktiven Zentrum könnte man dabei auch nicht vernachlässigen.

5) Ausserdem würde die Benzolhälfte wegen ihrer naphthoiden Aktivität leichter polarisierbar werden, sodass sie hydriert wird.