

33. Eiji Ochiai und Masayuki Ishikawa: Synthese von Derivaten der Cinchona-Alkaloide. XXIV¹⁾. Lactamring-Aufspaltung des 2'-Oxohexahydrochinins.

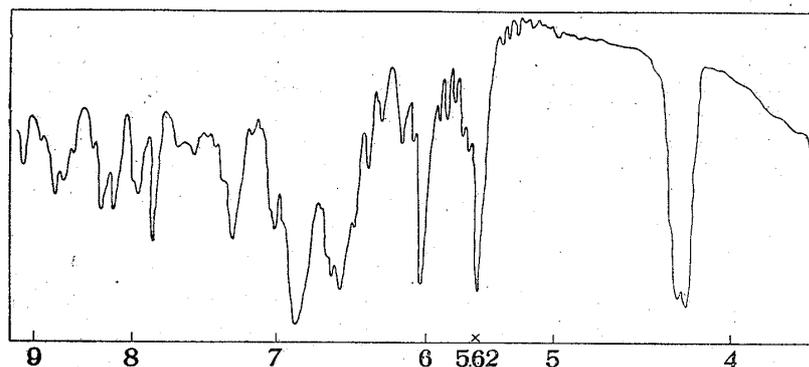
(Pharmaz. Institut d. Mediz. Fakultät d. Universität Tokyo*)

In den letzten zwei Mitteilungen^{1,2)} haben wir das O,N-Dibenzoylderivat des 2'-Oxohexahydrochinins (I) sowie seines stereoisomeren Allo-2'-Oxohexahydrochinins je durch Behandlung mit äthanolischem Chlorwasserstoff seinen Lactamring aufgespalten und je in das entsprechende *o*-Benzoylaminohydrozimtsäureäthylester-Derivat (II) übergeführt. Die beiden letzten wurden je mit LiAlH₄ in das entsprechende *o*-Benzylaminopropanol-Derivat (III) reduziert.

In Fortsetzung der Versuche haben wir nun das O,N-Dibenzoyl-2'-oxohexahydrochinin mit alkoholischer Kali-Lösung verseift und erhielten nadelförmige säurige Kristalle vom Schmp. 172~173° (u. Schäumen) mit der Drehung $[\alpha]_D^{20}$: -61.11° (0.5N-NaOH) in guter Ausbeute. Durch ihre Analysenzahlen sowie durch direkten Vergleich mit dem aus (II) analogerweise erhaltenen Verseifungsprodukt wurden sie als β -Oxy-[3'-äthylchinucidyl-(8')] -methyl-2-benzoylamino-5-methoxyhydrozimtsäure (IV) festgestellt.

Die letzte Säure war im saueren Medium leicht anhydrierbar, sodass ihr Hydrochlorid (Schmp. 183~184° u. Schäumen) bzw. Perchlorat (Schmp. 163~165° u. Schäumen) mit dem entsprechenden Salz eines Anhydrides übereinstimmte. Die freie Anhydrobase bildete kurze Prismen vom Schmp. 169.5~160.5° mit der Drehung $[\alpha]_D^{20}$: +104.05° (Chloroform). Sie war im Gegensatz zur ursprünglichen Säure in Benzol leicht löslich, nicht mehr löslich in Alkalien, und zwar ging sie beim Erhitzen in alkalischem Medium in die ursprüngliche Säure über. Im IR-Spektrum der Anhydrobase (Fig. 1) waren die Banden bei 5.62 und 7.78 μ , die dem Lactonfünfring zuzuordnen sind, deutlich erkennbar. Hieraus folgt, dass die Anhydrobase ein γ -Lacton ist und ihm die Formel (V) zukommt.

Fig. 1.
(In Nujol-Suspension)



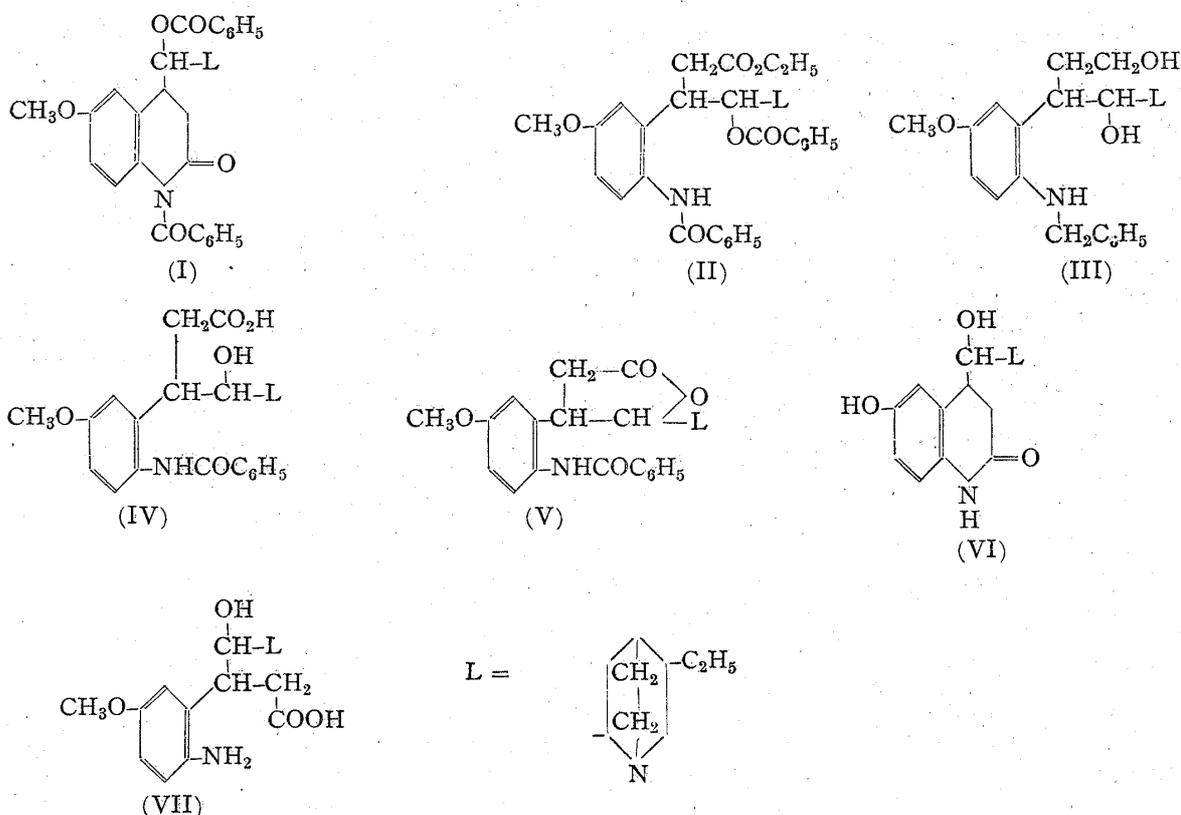
Es wurde noch weiter versucht, den Lactamring des 2'-Oxohexahydrochinins direkt aufzuspalten. Zu diesem Zweck wurde das letztere mit konz. Salzsäure in einem Rohr auf 140~150° erhitzt. Hierbei wurde eine phenolische Base C₁₉H₂₆O₃N₃·¹/₂H₂O in guter Ausbeute erhalten. Die letztere bildete nadelförmige Kristalle mit der Drehung $[\alpha]_D^{20}$: -2.43° (95%iger Alkohol), die nach einmaliger Verflüssigung gegen ca. 140° wieder

* Hongo, Tokyo (落合英二, 石川正幸).

1) XXIII. Mitteilung: dieses Bulletin, 2, 70(1954).

2) Ochiai, Ishikawa: *Ibid.*, 1, 156(1953).

fest wurden und sich bei 245~246° zersetzten. Sie wurde noch weiter durch ihr Hydrochlorid (Nadeln, Schmp. 215~220° u. Schäumen), Hydrobromid (Nadeln, Schmp. 215~220° u. Schäumen) und Monojodmethylat (Blättchen, Zers. Pkt. über 300°) charakterisiert. Sie gab noch ein nadelförmiges Monoacetat vom Schmp. 75~78°, nadelförmiges Dibenzolsulfonat vom Schmp. 80~83° und ging beim Methylieren mit Diazomethan in das 2'-Oxohexahydrochinin über, woraus ihre Konstitution als 2'-Oxohexahydrocuprein (VI) festgestellt wurde. Der Lactamring ist also gegen die saurige Verseifung beständig, wobei nur die Methoxygruppe daran beteiligt ist. Im Gegensatz dazu wurde der Ring beim Erhitzen in methanolischer Bariumhydroxyd-Lösung auf 160~165° aufgespalten. Die entstandene Aminosäure (VII), deren Barium- bzw. Natriumsalz noch nicht kristallisieren liess, war in freiem Zustand sehr leicht anhydrierbar. Eine deutliche Diazo-reaktion, die die Lösung der Salzen aufweist, verschwand selbst beim Einleiten von Kohlendioxyd unter Ausscheidung von 2'-Oxohexahydrochinin, sodass die freie Säure noch nicht aufgefasst werden konnte.



Beschreibung der Versuche

β -Oxy-[3'-Äthylchinuclidyl-(8')]-methyl-2-benzoylamino-5-methoxyhydrozimmtsäure (IV) und ihr Lacton—i) 2 g O,N-Dibenzoylhexahydrochinin (I) wurden in einer Lösung von 0.5 g Kaliumhydroxyd und 20 ccm Alkohol unter Rückfluss 4 Stunden lang erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde nun mit Kohlendioxyd eingeleitet, die ausgeschiedenen Kristalle samt dem Kaliumcarbonat abgesaugt und mit heissem Wasser behandelt. Nach dem Erkalten wurden die unlöslichen Kristalle abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 172~173° (u. Schäumen). Die Ausbeute: 1.6 g. Sie sind in 2% iger Natronlauge leicht löslich, etwas schwer im heissem Wasser, Äthanol bzw. Methanol und sehr schwer löslich in Aceton, Chloroform, Benzol bzw. Äther.

Drehung: 0.126 g Sbst. wurden in 0.5 N-NaOH zu 5 ccm gelöst. $\alpha = -1.55^\circ$, $l = 1$ dm. $[\alpha]_D^{20} = -61.11^\circ$. $C_{27}H_{34}O_5N_2 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ —Ber.: C, 66.9; H, 7.4; N, 5.8. Gef.: C, 67.76; H, 8.05; N, 6.10.

ii) Zu einer Lösung von 1.5 g Kaliumhydroxyd in 10 ccm Äthanol wurden 700 mg β -Benzoyloxy-[3'-äthylchinuclidyl-(6')]-2-benzoylamino-5-methoxyhydrozimmtsäureäthylester (II) zugegeben und

unter Rückfluss 5 Stunden lang erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde analoger Weise wie bei (i) aufgearbeitet und hiernach Nadeln vom Schmp. 172~173° (u. Schäumen) erhalten. Die Ausbeute: 500 mg. Eine Mischprobe mit dem Präparat aus (i) schmolz bei 172~173° (u. Schäumen).

iii) 500 mg obiger Säure wurden in 10%iger Salzsäure gelöst und 5 Minuten lang auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit Natronlauge alkalisch gemacht, mit Chloroform ausgezogen und der Chloroformauszug aus Alkohol umkristallisiert. Kurze Prismen vom Schmp. 169.5~170.5°. Die Ausbeute war fast quantitativ.

Drehung: 0.173 g Sbst. wurden in Chloroform zu 5 ccm gelöst. $l=1$ dm, $\alpha = +3.60^\circ$, $[\alpha]_D^{10} : +104.05^\circ$.

$C_{27}H_{32}O_4N_2$ —Ber.: C, 72.3; N, 7.1. Gef.: C, 72.40; H, 7.17.

Hydrochlorid: Nadeln aus Aceton. Schmp. 182~184° (u. Schäumen). $C_{27}H_{32}O_4N_2 \cdot HCl \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ —Ber.: C, 63.3; H, 7.0; N, 5.5. Gef.: C, 63.47; H, 7.01; N, 5.16.

Perchlorat: Nadeln aus Methanol-Wasser oder Essigester. Schmp. 163~165° (u. Schäumen). $C_{27}H_{32}O_4N_2 \cdot HClO_4 \cdot H_2O$ —Ber.: C, 57.2; H, 6.4. Gef.: C, 57.39; H, 6.14.

iv) 300 mg obiges Lacton, 10 ccm 28%iges Ammoniakwasser und 2 ccm Methanol wurden in einem Rohr im Wasserbade erhitzt. Nach etwa einer halben Stunde waren die suspendierten Kristalle verschwunden. Nach noch weiterem halbstündigen Erhitzen wurde der Rohreninhalt im Vakuum verdampft, die ausgeschiedenen Kristalle aus Methanol umkristallisiert und 300 mg Nadeln vom Schmp. 172~173° (u. Schäumen) erhalten. Eine Mischprobe mit der Säure (V) zeigte keine Depression.

2'-Oxohexahydrocuprein—2 g 2'-Oxohexahydrochinin wurden mit 15 ccm konz. Salzsäure in einem Rohr 6 Stunden lang auf 140~150° erhitzt. Der Rohreninhalt wurde im Vakuum verdampft, der Rückstand in wenigem Wasser gelöst, mit aktiver Kohle behandelt und filtriert. Das Filtrat wurde mit verd. Ammoniak alkalisch gemacht und der hierbei ausgeschiedene Niederschlag aus wasserhaltigem Alkohol umkristallisiert. Nadeln, die nach einmaliger Verflüssigung bei ca. 140° sich wieder erstarren und bei 245~246° zersetzen. Die Ausbeute betrug 85~90% der Theorie. Sie sind in Aceton, Benzol, Chloroform sowie in Äther sehr schwer löslich, und in heissem Wasser aber löslich.

Drehung: 0.103 g Sbst. wurden in 95%igem Alkohol zu 5 ccm gelöst. $l=1$ dm, $\alpha = -0.07^\circ$. $[\alpha]_D^9 : -2.43^\circ$.

$C_{19}H_{26}O_3N_2 \cdot H_2O$ —Ber.: C, 65.5; H, 8.1; N, 8.1. Gef.: C, 66.35; H, 7.86; N, 8.3.

Hydrobromid: Nadeln aus Methanol-Essigester, Schmp. 215~220° (u. Schäumen). $C_{19}H_{26}O_3N_2 \cdot HBr$ —Ber.: C, 55.5; H, 6.6; N, 6.8. Gef.: C, 55.26; H, 6.43; N, 6.57.

Hydrochlorid: Nadeln aus Methanol-Essigester, Schmp. 215~220° (u. Schäumen). $C_{19}H_{26}O_3N_2 \cdot HCl \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ —Ber.: C, 60.8; H, 7.5. Gef.: C, 60.71; H, 7.45.

Jodmethylat: Blättchen aus Alkohol, Zers. Pkt. über 300°. $C_{19}H_{26}O_3N_2 \cdot CH_3J$ —Ber.: C, 50.8; H, 6.1; N, 5.9. Gef.: C, 50.91; H, 6.44; N, 6.18.

Acetat: 100 mg Base wurden mit 5 ccm Essigsäureanhydrid 3 Stunden lang auf dem Wasserbade erwärmt. Nadeln aus Äther, Schmp. 75~78°. $C_{19}H_{26}O_3N_2 \cdot (COCH_3) \cdot H_2O$ —Ber.: C, 64.6; H, 7.7; N, 7.2. Gef.: C, 64.6; H, 7.69; N, 6.98.

Benzolsulfonat: 100 mg Base wurden in 5 ccm 10%iger Natronlauge gelöst, mit ca. 150 mg Benzolsulfonchlorid stark umgeschüttelt und die ausgeschiedene zähflüssige Masse mit Benzol extrahiert. Würfelartige Kristalle aus Aceton, Schmp. 80~83° (u. Schäumen). $C_{19}H_{24}O_3N_2 \cdot (C_6H_5SO_2)_2 \cdot 4H_2O$ —Ber.: C, 56.3; H, 6.4; N, 4.2. Gef.: C, 56.49; H, 6.59; N, 4.87.

Einwirkung von Diazomethan: 100 mg Base wurden in wenigem Methanol gelöst und dieser eine überschüssige ätherische Diazomethan-Lösung zugesetzt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wurde die Reaktionsmischung mit verd. Essigsäure zersetzt und abgedampft. Der Rückstand wurde mit Chloroform ausgezogen, die Chloroform-Lösung mit 10%iger Natronlauge gewaschen und nach dem Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat durch Destillieren vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand gab beim Umkristallisieren aus Aceton 60~70 mg Nadeln vom Schmp. 167~168°, welche bei einer Mischprobe mit 2'-Oxohexahydrochinin keine Depression zeigten.

Verseifung des 2'-Oxohexahydrochinins in alkalischem Medium—1 g Base, 14 g Bariumhydroxyd, 40 ccm Wasser und 5 ccm Methanol wurden in einem Rohr 15 Stunden lang auf 160~165° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die schwach gelbe Reaktionsmischung vom ausgeschiedenen Bariumhydroxyd abfiltriert und das Filtrat mit einer gesättigten Lösung von Natriumsulfat, eben bis keine Fällung, eingetroppt. Das hierbei ausgeschiedene Bariumsulfat wurde abfiltriert, dieses Filtrat durch Ausschütteln mit Chloroform vom unveränderten Ausgangsmaterial befreit und die wässrige Schicht im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Aceton ausgezogen, nochmals filtriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der schwach rotbraune, syrupöse Rückstand (700 mg), welcher in Chloroform oder Aceton löslich ist, weist eine deutliche Diazoreaktion auf.

Zusammenfassung

Über die Lactaming-Aufspaltung von 2'-Oxohexahydrochinin bzw. seinem O,N-Dibenzoat wurde geschrieben.

Der Lactamring des letzteren wird beim Erhitzen mit alkoholischer Kali-Lösung ziemlich leicht aufgespalten. Die entstandene Säure ist leicht anhydrierbar und geht in das entsprechende γ -Lacton über.

Der Lactamring des 2'-Oxohexahydrochinins widersteht der Verseifung in sauerem Medium. Beim Erhitzen mit konz. Salzsäure geht es in das 2'-Oxohexahydrocuprein über. Im alkalischen Medium wird der Ring verseift. Die entstandene Aminosäure wird aber nur im Salzzustand aufgefasst. Die freie Säure wird sehr leicht anhydriert unter Bildung der ursprünglichen Lactambase.

(Eingegangen am 26. März 1954)

34. Eiji Ochiai und Manabu Fujimoto: Röntgenkontrastmittel. I. Synthese von Jodverbindungen aus 2,6-Lutidin.

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

Die Einführung eines Substituenten auf der 4-Stellung des Pyridinkerns wurde mit der Entwicklung der Chemie der Aminoxyde der Pyridin-Reihe¹⁾ in hohem Masse erleichtert. Kato *et al.*²⁾ haben z.B. durch die Verarbeitung mit 2,6-Lutidin bzw. 2-Pikolin viele 4-Aminopyridinderivate hergestellt, unter denen einige wirksame Antihistaminica entdeckt wurden. Die vorliegende Arbeit handelt um den Versuch, aus dem 2,6-Lutidin, einem der noch wenig benutzten Teer-Basen, wasserlösliche Verbindungen von hohem Jod-Gehalt darzustellen und darin ein gutes Röntgenkontrastmittel zu ermitteln. Der Versuch wurde mit der Einführung eines Substituenten von grossem +E Effect auf der 4-Stellung des 2,6-Lutidins begonnen.

2,6-Lutidin kann man durch Einwirkung von Wasserstoffperoxyd in Eisessig-Lösung in das N-Oxyd (I) überführen. (I) gibt bei der Nitrierung das 4-Nitroderivat (II)³⁾ und andererseits bei der Einwirkung von Phosphoroxchlorid das 4-Chlor-2,6-lutidin (III).⁴⁾ Die Ausbeute ist bei jeder Stufe befriedigend. Die Reduktion von (II) mit Eisenpulver und Essigsäure nach der von Hertog und Combé⁵⁾ gibt das 4-Amino-2,6-lutidin (IV). Die neue Methode zur Darstellung von (IV) ist im Vergleich mit den bisherigen⁶⁾ viel einfacher, und zwar betrug die Ausbeute 76% der Theorie. (III) ist im Vergleich mit 4-Chlorpyridin schwer hydrolysierbar. Selbst beim Erhitzen auf 200° mit Schwefelsäure, Salzsäure bzw. Natronlauge von verschiedenen Konzentrationen wurde es nicht angegriffen. Diese verminderte Reaktivität des Chloratoms gegen die nukleophile

* Hongo, Tokyo (落合英二, 藤本 学).

- 1) Ochiai: J. Org. Chem., 18, 534 (1953).
- 2) Kato, Ohta: J. Pharm. Soc. Japan, 71, 217 (1951); Kato: *Ibid.*, 71, 1387 (1951); Kato, Hagiwara: *Ibid.*, 73, 145 (1953).
- 3) Ochiai, Ishikawa, Arima: *Ibid.*, 63, 83 (1943).
- 4) Kato, Ohta: *Ibid.*, 71, 218 (1951).
- 5) Rec. trav. chim., 70, 581 (1951).
- 6) Marckwald: Ber., 20, 162 (1894); Tschitschibabin: Chem. Zentr., 1916, I, 1032.