

16. Masayuki Ishikawa : Synthese von Derivaten der Cinchona-Alkaloide.
XXV. Ableitung von 5'-Methoxydihydrocinchonamin aus Chinin. (1).

(Pharmazeutisches Institut, Medizin. Fakultät, Universität Tokyo*)

Durch eine Reihe von Versuchen haben Ochiai und Ishikawa¹⁾ erreicht, das Dihydrochinin in zwei stereoisomere 2'-Oxo-hexahydrochinin (I und I') überzuführen und den Laktamring in den beiden letzteren verschiedenartig aufzuspalten. Seither haben wir uns bemüht, die so erhaltenen Spaltprodukte durch Verknüpfung ihrer Arylamino-gruppe mit ihrer sekundären 9-Hydroxylgruppe in die Indolderivate mit dem Cincho-namin-Skelett überzuführen. Obwohl wir bei einigen Versuchen, die wir nachher veröffentlichen wollen, einigen Reaktionsprodukte erhalten haben, können wir jedoch ihre Konstitutionen bisher nicht einwandfrei feststellen. Ich habe nun unternommen, die sekundäre 9-Hydroxylgruppe in ihnen in die Carbonylgruppe überzuführen und die letztere mit der Arylamino-gruppe zu kondensieren.

Als Kontrolle habe ich zuerst versucht, das 2'-Oxo-hexahydrochinin (I) in dem ent-sprechenden 9-Oxoderivat (II) zu oxydieren. Bekanntlich ist es Woodward und seiner Forschungsgruppe²⁾ gelungen, durch eine modifizierte Oppenauer-Oxydation des Chinins, bei welcher Kalium-*tert*-butoxyd als Katalysator und Benzophenon als Oxydant ange-wandt wurden, das Chininon mit fast quantitativer Ausbeute herzustellen. Die analoge Oppenauer-Oxydation von (I) führte aber, bei Anwendung von sowohl Alminium-wie Kalium-*tert*-butoxyd als Katalysator, nicht zum Ziel und dies nur mit der voll-ständigen Regenerierung des Ausgangsmaterials. Hierbei ist zu bemerken, dass die 9-Hydroxylgruppe in (I) nicht so reaktiv wie beim Chinin ist, weil sie in ihrer β, γ -Stellung keine Doppelbindung trägt. Bei Anwendung von Lithium-*tert*-butoxyd als Katalysator konnte man jedoch das erzielte 2'-Oxo-hexahydrochininon (II) mit 50~60-proz. Ausbeute erhalten. Es bildete Prismen vom Schmp. 160~162° und von der Drehung $[\alpha]_D^{25} +79^\circ$ (Chloroform). In seinem IR-Spektrum** wurde eine Keton-Bande bei 1720 cm^{-1} und eine Laktam-Bande bei 1685 cm^{-1} bemerkt, in Bestätigung seiner Kon-stitution. Ganz analog ergab Allo-2'-oxo-hexahydrochinin (I') dasselbe Keton (II) bei derselben Oxydation. Es wurde weiter bestätigt, dass man das letztere durch Oxyda-tion von (I) mit Kaliumpermanganat in Aceton-Lösung ebenfalls erhalten kann, trotz sehr schlechter Ausbeute.

Es wurde nun weiter versucht, den Laktamring in (II) durch Erhitzen in 10-proz. Kali-Lösung hydrolytisch zu spalten. Die Reaktion verlief jedoch nicht wie erwartet. Hierbei wurden ausser dem säurigen Teil zwei kristallinische Basen (III) ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$, gelbe Nadeln vom Schmp. 185~186°) und (IV) ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$, farblose Blättchen vom Schmp. 256~261°) isoliert. Die beide letzteren sind in 5-proz. Natronlauge löslich und bilden kristallinisches Dibromhydrat. (III)-Bromhydrat bildet gelbe sandartige Kristalle vom Schmp. 223~226° und (IV)-Bromhydrat farblose Nadeln vom Schmp. 221~225° (u. Schäu-men). Der säurige Teil wurde durch Erhitzen mit abs. Äthanol und Chlorwasserstoff esterifiziert und zwei Produkte kristallinisch isoliert. Das eine (V) wurde als nadel-förmiges Bromhydrat vom Schmp. 162~163° und von der Drehung $[\alpha]_D^{25} +39^\circ$ (Äthanol) isoliert. Seine Zusammensetzung entspricht der Formel $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HBr}$. Das andere (VI) bildet gelbe Nadeln vom Schmp. 183~186°. Es ist in 5-proz. Natronlauge löslich

* Hongo, Tokyo (石川正幸).

** Alle IR-Spektren in dieser Mitteilung wurden in Nujol-Suspension aufgenommen.

1) E. Ochiai, M. Ishikawa : Dieses Bulletin, **1**, 156(1953); **2**, 70, 128(1954).

2) R. B. Woodward, N. L. Wender, F. J. Brutschy : J. Am. Chem. Soc., **67**, 1425(1945).

und besitzt eine Zusammensetzung $C_{13}H_{13}O_4N$. In der Fig. 1 wurden die UV-Spektren von (II), (III), (IV), (VI), und 2'-Oxydihydrochinin vergleichend gezeigt.

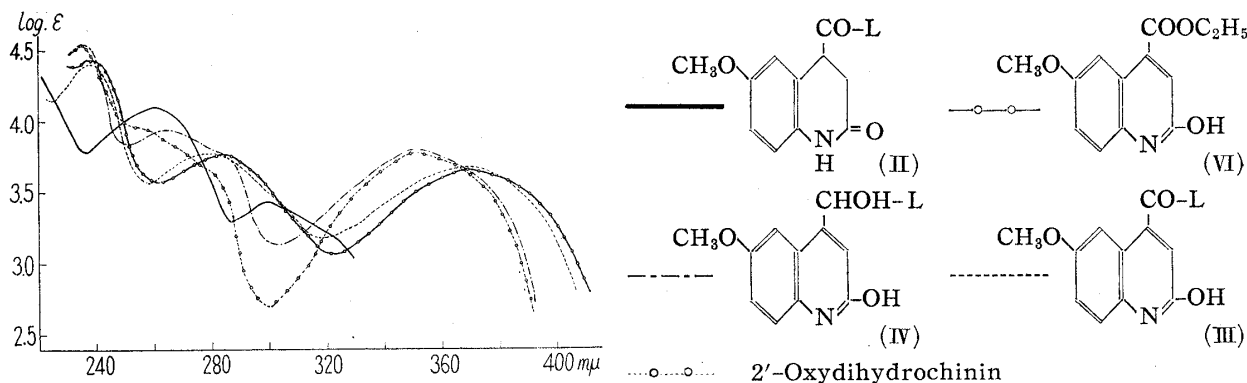
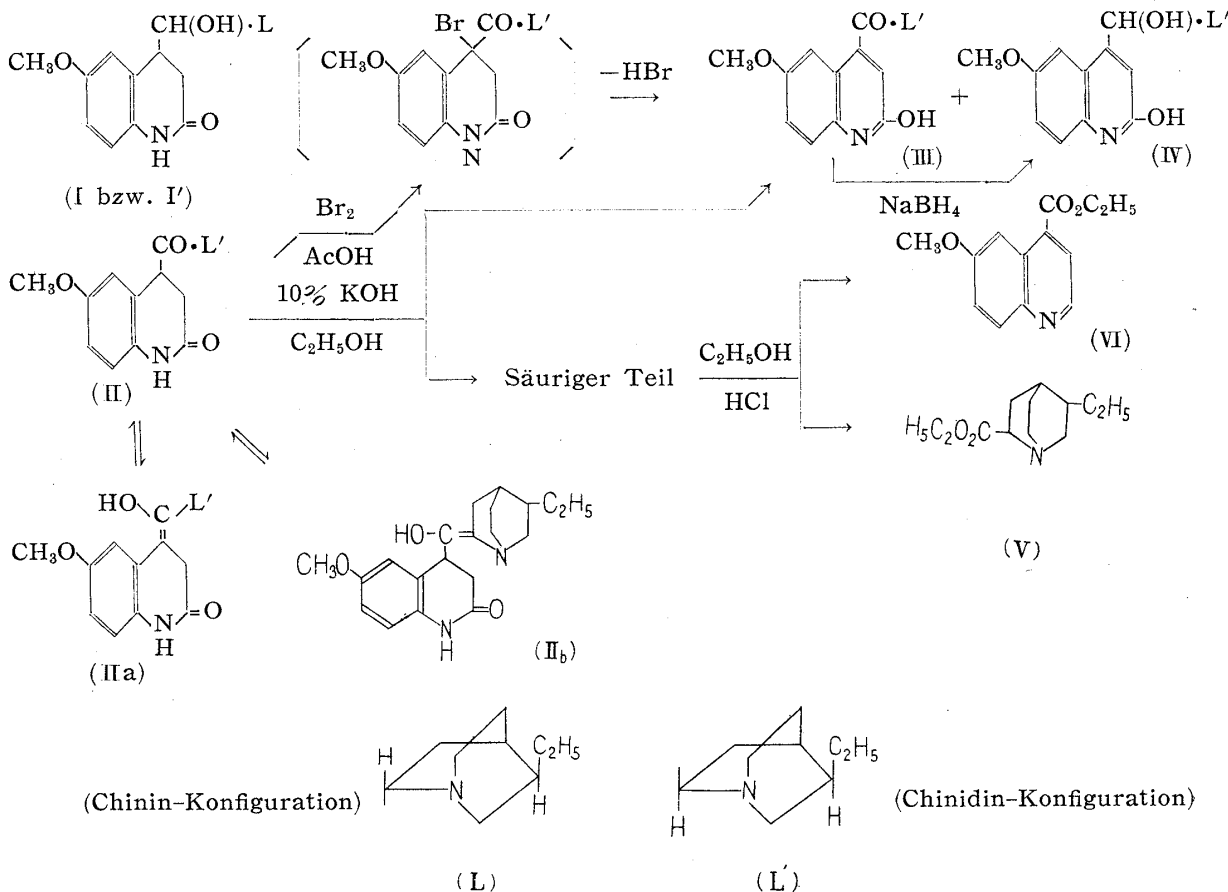


Fig. 1.

Im IR-Spektrum von (III) sind zwei Carbonyl-Banden bei 1688 und 1635 cm^{-1} (wahrscheinliche Zuteilung: Arylketon und Carbostyryl) vorhanden, während in demjenigen von (IV) nur ein Band bei 1635 cm^{-1} bemerkbar ist. (III) wurde aus (II) durch direkte Bromierung in Eisessig-Lösung und darauffolgende Behandlung mit Alkali abgeleitet, sodass seine Konstitution als 2'-Oxydihydrochinon festgestellt wurde. Das UV-Spektrum von (IV) ist demjenigen von 2'-Oxydihydrochinin sehr ähnlich. (IV) konnte man aus (III) durch Reduktion mit Natriumborhydrid erhalten. Gleichzeitig entsteht noch ein Isomer von (IV). Hiermit wurde es festgestellt, dass (IV) ein stereoisomeres 2'-Oxydihydrochinin darstellt.

Das UV-Spektrum von (VI) ist demjenigen von (III) sehr ähnlich. Die gelbe Lösung



von (VI) ist aber beim Behandeln mit Natriumborhydrid nicht entfärbt. In seinem IR-Spektrum sind Banden bei 1722 und 1675 cm^{-1} vorhanden, die sich einer Arylester- und Carbostyryl-Bande zuordnen lassen. Es ist also kaum zu zweifeln, dass (VI) 2-Oxychininsäureäthylester ist, obwohl der direkte Vergleich noch fehlt.

Aus dem UV-Spektrum von (V) geht hervor, dass es keinen aromatischen Ring enthält. In seinem IR-Spektrum ist eine Bande bei 1736 cm^{-1} (Ester) vorhanden. Seine Konstitution wurde somit auch in Berücksichtigung seiner Zusammensetzung als 3-Äthylchinolidin-6-carbonsäureäthylester geschlossen.

Aus der Veränderung von (II), die oben mit Formeln veranschaulicht wurde, kann man entnehmen, dass (II) nach beiden Richtungen (IIa) und (IIb) enolisierbar ist und somit die Konfiguration von C-8 veränderlich ist. Beim Chininon haben Woodward und seine Forschungsgruppe²⁾ gezeigt, dass das letztere auf C-8 die Chinidin-Konfiguration aufnimmt. Berücksichtigt man noch die Tatsachen, dass die spezifische Drehung von (II) nach rechts ziemlich gross ist und bei der Reduktion von (III) mit Natriumborhydrid zwei isomere 2'-Oxydihydrochinine entstanden sind, kann man schliessen, dass (II) auf 8-Stellung auch die Chinidin-Konfiguration besitzt.

Diese Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. E. Ochiai und mit der Unterstützung des Unterrichtsministeriums zur Förderung der Wissenschaften durchgeführt, wofür ich zu grossem Dank verpflichtet bin.

Experimental

2'-Oxohexahydrochinon (II)—i) 2 g Li (0.3 atom Äquivalent) wurden in einer Mischung von 50 ccm abs. *tert*-BuOH und 50 ccm abs. Benzol zugesetzt, bis zur Auflösung von Li auf dem Wasserbad erhitzt und dann wurde durch Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum pulveriges Li-*tert*-butoxyd erhalten. Hierauf wurden 10 g (0.29 mol Äquivalent) 2'-Oxohexahydrochinon (I), 50 g Benzophenon und 100 ccm abs. Toluol zugesetzt und im Ölbad 50 Std. lang bei 130~135° unter Rückfluss und unter Feuchtigkeitabschluss erhitzt. Die schwachbraune Reaktionsmischung wurde mit 10-proz. HCl ausgezogen, die HCl-Schicht nach einmaligem Waschen mit Benzol Ammoniak-alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Base mit CHCl_3 ausgezogen. Die CHCl_3 -Lösung wurde nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 verdampft und der gelbbraune Rückstand mit Aceton behandelt, wobei das unveränderte (I) zuerst ausschied (2.1 g nach einmaligem Umkristallisieren aus MeOH-Aceton). Die Mutterlauge wurde nun abgedampft und der Rückstand mit Äther extrahiert. Von der ätherischen Lösung schieden sich beim Stehenlassen Kristalle aus, die aus Aceton umkristallisiert 1.5 g Prismen (II) vom Schmp. 160~162° bildeten. Die Mutterlauge des letzteren wurde nach dem Abdestillieren des Äthers in Benzol gelöst und durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographisch gereinigt. Hierdurch konnte man noch 2.1 g (II) und bei der weiteren Entwicklung mit CHCl_3 0.8 g (I) hinzufügen. Die gesamte Ausbeute an (II) betrug 3.6 g. $[\alpha]_D^{25} + 79^\circ (\text{CHCl}_3, c=2.09)$. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{N}_2$ —Ber.: C, 70.15; H, 7.65; N, 8.18. Gef.: C, 70.28; H, 7.75; N, 8.01. U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 259~260(4.10), 300~301(3.44).

ii) 2.8 g Allo-2'-oxohexahydrochinon (I') wurden ganz analog wie bei (i) oxydiert und 800 mg prismatische Kristalle vom Schmp. 163~165° erhalten. $[\alpha]_D^{25} + 85^\circ (\text{CHCl}_3, c=2.09)$. Eine Mischprobe mit dem (II) in (i) zeigte keine Depression.

iii) Eine Lösung von 1 g (I) in 30 ccm Aceton wurde auf dem Wasserbad in gelindem Sieden gehalten und mit 500 mg KMnO_4 oxydiert. Nach Entfärbung der Reaktionslösung wurde der ausgeschiedene Braunstein abfiltriert und das Filtrat nach dem Einengen stehengelassen, wobei sich 0.6 g Ausgangsmaterial ausschieden. Die Mutterlauge wurde abgedampft, in Benzol aufgenommen und die Lösung durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographisch gereinigt. Hierdurch konnte man 3~5 mg Prismen (aus Aceton-Äther) vom Schmp. 160~162° erhalten, welche bei einer Mischprobe mit (II) keine Depression zeigten.

Einwirkung von Äthanolischer Kali-Lösung auf 2'-Oxohexahydrochinon (II)—2.5 g (II) wurden in 30 ccm 10-proz. äthanolischer Kali-Lösung gelöst und 25 Std. lang unter Rückfluss erhitzt. Die gelbe Reaktionslösung wurde mit CO_2 gesättigt, das ausgeschiedene K_2CO_3 abfiltriert und das Filtrat abgedampft. Der gelbbraune Rückstand wurde in AcOEt gelöst und die Lösung mit 2-proz. Soda-Lösung und dann mit 5-proz. NaOH ausgezogen.

a) Die AcOEt-Lösung gab beim Abdampfen des Lösungsmittels und beim Umkristallisieren des Rückstandes zuerst aus Äther und dann aus Aceton 1.1 g unverändertes Ausgangsmaterial vom Schmp. 160~162°.

b) Der NaOH-Auszug wurde nach dem Sättigen mit CO_2 mit CHCl_3 ausgezogen und der CHCl_3 -Extrakt aus Aceton-Wasser umkristallisiert. 150 mg gelbe Nadeln (III) vom Schmp. 185~186°.

$C_{20}H_{24}O_3N_2$ —Ber. : C, 70.56; H, 7.11; N, 8.23. Gef. : C, 69.91; H, 6.93; N, 7.95. U.V. λ_{\max}^{EtOH} $m\mu$ ($\log \epsilon$): 236 (4.41), 282 (3.76), 370 (3.68).

Dibromhydrat: Gelbe sandartige Kristalle aus MeOH-AcOEt, Schmp. 223~226°. $C_{20}H_{24}O_3N_2 \cdot 2HBr$ —Ber. : C, 47.88; H, 5.18; N, 5.58. Gef. : C, 47.41; H, 5.08; N, 5.32.

Die Mutterlauge von (III) wurde abgedampft, der syrupöse Rückstand in $CHCl_3$ gelöst und durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographisch gereinigt. Von dem $CHCl_3$ -Ausfluss wurden 50 mg (III) erhalten. Der übrige Teil wurde mit $CHCl_3$ -MeOH entwickelt und die ausgeschiedene Base aus MeOH umkristallisiert. 200 mg farblose Nadeln (IV) vom Zers. Pkt. 256~261°. $C_{20}H_{26}O_3N_2 \cdot H_2O$ —Ber. : C, 66.64; H, 7.83. Gef. : C, 67.09; H, 8.38. U.V. λ_{\max}^{EtOH} $m\mu$ ($\log \epsilon$): 235 (4.52), 265 (3.55), 350 (3.80).

Dibromhydrat: Nadeln aus MeOH-AcOEt, Schmp. 221~225°(u. Schäumen). $C_{20}H_{26}O_3N_2 \cdot 2HBr \cdot H_2O$ —Ber. : C, 45.98; H, 5.74; N, 5.56. Gef. : C, 45.87; H, 6.02; N, 5.16.

c) Der Soda-Auszug wurde auf dem Wasserbad zur Trockene verdampft, der Rückstand in 20 ccm mit HCl-Gas gesättigtem abs. EtOH 2 Std. unter Rückfluss im Sieden gehalten. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck abgedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Äther ausgezogen. Der Äther-Auszug gab beim Umkristallisieren aus MeOH 20 mg gelbe Nadeln (VI) vom Schmp. 183~186°. $C_{13}H_{18}O_4N$ —Ber. : C, 63.15; H, 5.30; N, 5.67. Gef. : C, 62.84; H, 5.49; N, 5.27. U.V. λ_{\max}^{EtOH} $m\mu$ ($\log \epsilon$): 235 (4.39), 278 (3.78), 370 (3.63). (VI) ist in verd. NaOH löslich, unlöslich in Soda-Lösung und in verd. Salzsäure.

Die wässrige Schicht wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Der gelbbraune Äther-Auszug gab bei der chromatographischen Reinigung in Benzol-Lösung durch eine Al_2O_3 -Säule ölige Base (V), die kristallinisches Bromhydrat bildete.

Bromhydrat: Farblose Nadeln aus MeOH-AcOEt, Schmp. 162~163°. $[\alpha]_D^{25} + 39^\circ (C_2H_5OH, c=2.73)$. U.V.-Spektrum: keine Absorption mit einem ϵ -wert grösser als 1000.

Bromierung von 2'-Oxohexahydrochinon (II)—Zu einer Lösung von 300 mg (II) in 5 ccm AcOH wurden 160 mg Br_2 zugesetzt und 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Die gelbrote Reaktionslösung wurde durch Destillation im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in $CHCl_3$ aufgenommen, die $CHCl_3$ -Lösung nach einmaligem Waschen mit Soda-Lösung und nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 abgedampft. Der rotbraune Rückstand wurde nochmals in $CHCl_3$ gelöst und durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographisch gereinigt, wobei von dem weniger adsorbierbaren Teil 70 mg Ausgangsmaterial regeneriert wurde. Der bei weiterer Entwicklung ausfliessende Teil wurde weiter als Bromhydrat gereinigt und 80 mg gelbes sandartiges kristallisierendes Bromhydrat vom Schmp. 223~226° erhalten. Das letztere zeigte bei einer Mischprobe mit dem (III)-Bromhydrat (Schmp. 223~226°) keine Depression. Die I.R.-Spektren beider Präparate stimmten auch ganz überein.

Reduktion von (III) mit $NaBH_4$ —40 mg $NaBH_4$ wurden in 1 ccm Wasser gelöst. Hierauf wurde eine Lösung von 120 mg (III) in Dioxan eingetropfelt, wobei sich die gelbe Lösung nach einigen Minuten entfärbt. Nach 20 Min. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde die Lösung mit Aceton zugesetzt, im Vakuum eingeeengt, mit Wasser zugesetzt und die dabei ausgeschiedene Base als Bromhydrat aus MeOH-AcOEt umkristallisiert. 10 mg farblose Nadeln vom Schmp. 221~225°(u. Schäumen). Die letztere zeigte bei einer Mischprobe mit dem (IV)-Dibromhydrat keine Depression des Auftau- und Zersetzungspunktes.

Die Mutterlauge wurde nach einmaligem Abdampfen in Wasser gelöst, Ammoniak-alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Base aus Aceton-Wasser wiederholt umkristallisiert. 20 mg Nadeln vom Zers. Pkt. 265~267°. $C_{20}H_{26}O_3N_2 \cdot H_2O$ —Ber. : C, 66.64; H, 7.83. Gef. : C, 67.29; H, 8.08.

Dibromhydrat: Nadeln aus MeOH-AcOEt, Zers. Pkt. 246~248°.

Zusammenfassung

2'-Oxohexahydrochinon sowie sein Allo-isomer (I bzw. I') wurde durch eine modifizierte Oppenauer-Oxydation mit Lithium-*tert*-butoxyd als Katalysator und Benzophenon als Oxydant in das 2'-Oxohexahydrochinon (II) übergeführt. Das letztere entsteht auch bei der Kaliumpermanganat-Oxydation von (I) in Aceton-Lösung mit sehr schlechter Ausbeute.

Der Versuch, den Laktamring in (II) durch Verseifen mit äthanolischer Kali-Lösung aufzuspalten, führte nicht zum Ziel. Hierbei entstanden 2'-Oxychinon (III) und ein stereoisomeres 2'-Oxychinin (IV) als schwach basischer Teil und 2'-Oxychininsäure und 3-Äthylchinuclidin-6-carbonsäure (höchstwahrscheinlich) als der säurige Teil. Die sterische Beziehung von (II), (III) und (IV) wurde diskutiert.

(Eingegangen am 27. November 1957)