

Das Hydrochlorid krystallisiert aus absol. Alkohol unter Zusatz von Äther. Weiße Krystalle, die sich oberhalb 350° verflüchtigen, ohne zu schmelzen.

8.669 mg Sbst. (getr. im Vak., 100°, über P₂O₅): 0.674 ccm N₂ (22.5°, 747 mm).
C₈H₁₆NCl (161.6). Ber. N 8.66. Gef. N 8.83.

Chloroplatinat, orangefarbene Krystalle aus wäbr. Alkohol, Schmp. 226°.

5.074 mg Sbst. (getr. im Vak., 110°, über P₂O₅): 1.496 mg Pt.
C₁₆H₃₂N₂PtCl₆ (660.2). Ber. Pt 29.56. Gef. Pt 29.48.

Pikrat, gelbe Krystalle aus Alkohol, Schmp. 283°.

8.452 mg Sbst. (getr. im Vak., 100°, über P₂O₅): 1.174 ccm N₂ (22.5°, 747 mm).
C₁₄H₁₈O₇N₄ (354.14). Ber. N 15.81. Gef. N 15.77.

Pikrolonat, braune Krystalle aus Alkohol, Schmp. 231°.

8.367 mg Sbst. (getr. im Vak., 100°, über P₂O₅): 1.333 ccm N₂ (21.5°, 746 mm).
C₁₈H₂₃O₅N₅ (389.18). Ber. N 17.99. Gef. N 18.13.

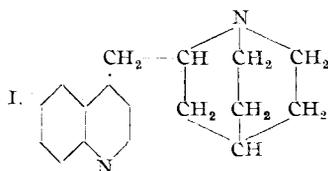
Das Jodmethylat wurde in Aceton dargestellt. Weiße Krystalle aus Alkohol unter Zusatz von Äther, Schmp. 351°.

9.213 mg Sbst. (getr. im Vak., 100°, über P₂O₅): 0.402 ccm N₂ (19.5°, 728 mm).
C₉H₁₈NJ (267.06). Ber. N 5.24. Gef. N 5.01.

220. Vlado Prelog, Rativoj Seiwerth, Viktor Hahn und Eugen Cerkovnikov: Synthetische Versuche in der Reihe der Chinaalkaloide I.

[Aus d. Institut für Organ. Chemie d. techn. Fakultät und d. Wissenschaftl. Laborat. d. Kaštel A.-G., Zagreb, Jugoslawien.]
(Eingegangen am 23. Mai 1939.)

Der Zweck der vorliegenden Untersuchung war die Ausarbeitung von Darstellungsmethoden für verschiedene Verbindungen mit dem Skelett des Rubans (I)¹⁾, um die geeigneten Vertreter auf ihre Antimalaria-Wirkung zu prüfen²⁾.



Wir versuchten, die β -[Tetrahydro-pyranyl-(4)]-propionsäure, welche unlängst in unserem Laboratorium synthetisiert wurde³⁾, hierfür zu verwenden. Der Äthylester dieser Säure ließ sich leicht unter Einwirkung von Natriumäthylat mit Chinolin- γ -carbonsäure-estern zu β -Ketonensäure-estern kondensieren, welche durch Verseifung und Spaltung Ketone lieferten, die wir zu weiteren Umsetzungen verwendeten.

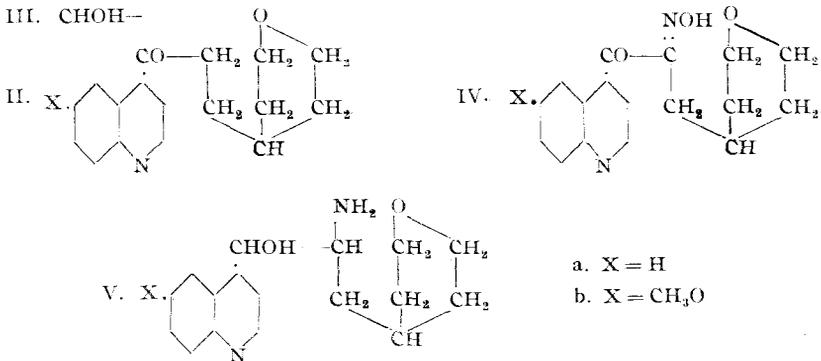
So erhielten wir mit Cinchoninsäure-äthylester das [β -Tetrahydro-pyranyl-(4)-äthyl]-chinolyl-(4')-keton (IIa) und mit Chininsäure-

¹⁾ Ruban stellt bekanntlich die Grundsubstanz der Chinaalkaloid-Reihe dar; über die Nomenklatur s. P. Rabe, B. 55, 522 [1922].

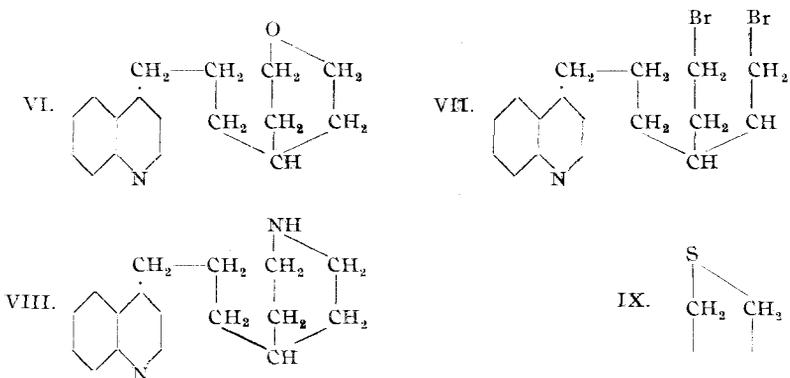
²⁾ Von den neuesten Arbeiten auf diesem Gebiete seien besonders die Arbeiten A. Cohen u. H. King, Proceed. Roy. Soc. [London] Ser. B 125, 49 [1938], und A. D. Ainley u. H. King, ebenda, S. 60, hervorgehoben.

³⁾ A. 532, 83 [1937].

äthylester das entsprechende 6'-Methoxy-Derivat (IIb). Katalytisch konnten wir die beiden Ketone leicht zu den sekundären Alkoholen IIIa und IIIb reduzieren. Mit Amylnitrit und Natriumäthylat geben die Ketone schöne Isonitrosoderivate (IVa und IVb), welche durch katalytische Hydrierung unter Aufnahme von 6 Wasserstoffatomen in die Aminoalkohole Va und Vb übergingen.

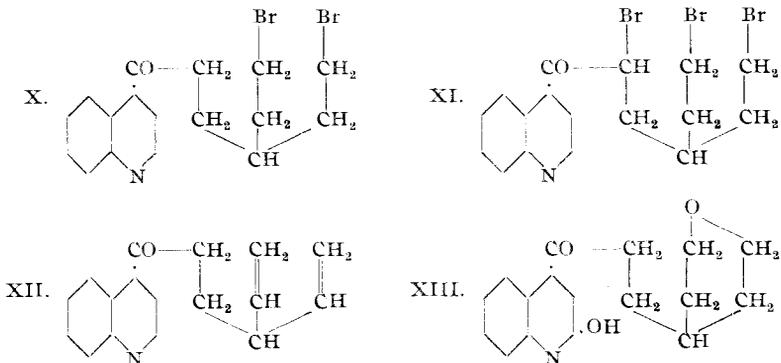


Das [β -Tetrahydropyranyl-(4)-äthyl]-chinolyl-(4')-keton ließ sich über sein Semicarbazon nach Wolff-Kishner zu α -Tetrahydropyranyl-(4)- γ -chinolyl-(4')-propan (VI) reduzieren. Durch Öffnen des Tetrahydropyran-Ringes mit rauchender Bromwasserstoffsäure konnten wir aus ihm das Dibromderivat VII erhalten. Mit methylalkoholischem Ammoniak entstand aus dem Dibromderivat α -Piperidyl-(4)- γ -chinolyl-(4')-propan (VIII), das bisher unbekannte Rubatoxin, die Grundsubstanz der Chinatoxin-Reihe. Auf ähnliche Weise erhielten wir mit alkoholischer Kaliumsulfid-Lösung aus dem Dibromderivat die isostere Tetrahydro-thiopyran-Verbindung IX.



Das Keton IIa diente uns außerdem für die folgenden Umsetzungen. Auch in ihm ließ sich der Tetrahydro-pyran-Ring mit Bromwasserstoffsäure glatt öffnen, wobei das Dibrom-keton X entstand. Diese Verbindung ließ sich mit Brom in Bromwasserstoffsäure in eine Tribromverbindung, sehr wahrscheinlich von der Formel XI, verwandeln. Obwohl wir viel Mühe an-

wandten, um durch Einwirkung von Ammoniak aus dem Dibrom-keton Rubatoxonon-(9), und aus dem Tribrom-keton Rubanon-(9) darzustellen, ist es uns nicht gelungen, durch Variation der Versuchsbedingungen diese Reaktionen zu erzwingen. Unter Einwirkung alkoholischer Kalilauge spalten sich aus dem Dibrom-keton leicht zwei Bromwasserstoffmolekeln ab. Dem schön krystallisierenden Reaktionsprodukt schreiben wir die Konstitution XII zu.



In Anlehnung an diese Versuche haben wir auch die Kondensation des β -Tetrahydropyranyl-(4)-propionsäure-äthylesters mit α -Äthoxy-cinchoninsäure-äthylester durchgeführt. Durch die Hydrolyse des Reaktionsproduktes erhielten wir ein in Säuren unlösliches Produkt, bei dem, der Analyse nach, das Äthyl aus der Äthoxygruppe abgespalten wurde und dem wir, unter Vorbehalt, die Formel XIII zuschreiben. Es nimmt bei der Hydrierung 4 Wasserstoffatome auf und gibt ein krystallinisches Tetrahydroderivat. Es verwandelt sich durch Amylnitrit und Natriumäthylat in eine Isonitrosoverbindung. Diese Reaktionen stehen im Einklang mit der angenommenen Konstitution.

Die Verbindungen IIa, IIb, IIIa, IIIb, Va, Vb, VIII, XII und XIII wurden von Dr. P. Stern auf ihre Antimalaria-Wirkung nach Roehl geprüft. Durch Anwendung der tolerierten Dosen konnte in keinem Falle eine Verzögerung des Auftretens des Plasmodium praecox im peripherischen Blute der infizierten Kanarienvögel nachgewiesen werden.

Beschreibung der Versuche.

β -[Tetrahydro-pyranyl-(4)]-propionsäure, die wir zu unseren Versuchen verwendeten, wurde nach der von uns schon früher beschriebenen Methode aus Tetrahydro-pyran-carbonsäure-(4) dargestellt. Die Ausbeuten an Tetrahydro-pyran-carbinol-(4) konnten durch Anwendung von sorgfältig getrocknetem Alkohol und Umgehung des Petroläthers auf 82.5% d. Th. gesteigert werden.

Äthylester: 40 g der Säure wurden durch 2-malige Destillation mit einem Gemisch von 45 ccm Toluol und 90 ccm absol. Alkohol unter Zusatz von 0.8 ccm konz. Schwefelsäure verestert. Ausb. 42.5 g (92% d. Th.), Sdp.₁₅ 132—138°.

[β -Tetrahydropyranyl-(4)-äthyl]-chinolyl-(4')-keton (IIa).

Zu trockenem Natriumäthylat, das aus 2.4 g Natrium und 5.6 ccm absol. Alkohol in Benzol dargestellt worden war, wurde ein Gemisch aus 18.0 g

β -[Tetrahydro-pyranyl-(4)]-propionsäure-äthylester und 19.5 g Cinchoninsäure-äthylester zugegeben. Unter mechanischem Rühren wurde 16 Stdn. bei 80—90° kondensiert. Die dicke, halbkristallinische Reaktionsmasse wurde mit Eiswasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt, um das unveränderte Ausgangsmaterial zu entfernen. Die wäßrige Schicht wurde mit verd. Schwefelsäure möglichst genau neutralisiert, wobei sich ein dunkles Öl ausschied, das in Äther aufgenommen wurde. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel, zuletzt im Vak., abdestilliert. Der Rückstand (27 g), ein brauner Sirup, wurde 6 Stdn. unter Rückfluß mit 17-proz. Salzsäure gekocht. Die nichtbasischen Verbindungen wurden mit Äther entfernt, das Keton mit Natronlauge ausgeschieden und in Äther aufgenommen. Die mit Natriumsulfat getrockneten Auszüge wurden im Vak. destilliert. Wir erhielten 15.71 g eines gelblichen Öls (60.4% d. Th.), Sdp._{0.02} 187°, das nach einigem Stehenlassen kristallinisch erstarrte, Schmp. 46°.

12.237 mg Sbst.: 0.570 ccm N₂ (19°, 763 mm).

C₁₇H₁₉O₂N (269.15). Ber. N 5.20. Gef. N 5.46.

Das Hydrochlorid wurde durch Lösen des Ketons in alkoholischer Salzsäure dargestellt. Aus Aceton umkristallisiert, Schmp. 166—166.5°.

11.490 mg Sbst.⁴⁾: 0.470 ccm N₂ (21°, 758 mm).

C₁₇H₂₀O₂NCl (305.61). Ber. N 4.58. Gef. N 4.73.

Toxizitätsversuch: D. L. 7.5 mg (intraperitoneal, für 20 g weiße Mäuse). Prüfung auf Antimalaria-Wirkung: Angewandte D. 6 × 5 mg (peroral, pro Kanarienvogel).

Pikrat: Gelbe Krystalle aus Alkohol, Schmp. 154.5—155°.

11.118 mg Sbst.: 1.078 ccm N₂ (23°, 757 mm).

C₂₃H₂₂O₉N₄ (498.18). Ber. N 11.21. Gef. N 11.14.

Semicarbazon: 9.7 g Semicarbazid-hydrochlorid und 12.0 g Natriumacetat wurden in einer Reibschale innig verrieben und mit 50 ccm Alkohol ausgezogen. Die filtrierte Lösung des Semicarbazid-acetats wurde 2 Stdn. mit 7.85 g des Ketons unter Rückfluß gekocht. Nach einigem Stehenlassen schied sich aus dem Reaktionsgemisch das weiße, kristallinische Semicarbazon aus. Ausb. 5.8 g (61% d. Th.), Schmp. 182° (aus Alkohol).

10.646 mg Sbst.: 1.514 ccm N₂ (12°, 752 mm).

C₁₈H₂₂O₂N₄ (326.27). Ber. N 17.17. Gef. N 16.85.

Isonitrosoderivat: 5 g des Ketons wurden in 10 ccm absol. Alkohol gelöst, dann mit 1 g Natrium in 20 ccm absol. Alkohol und 3.5 g Amylnitrit versetzt. Nach 24 Stdn. wurde der Alkohol im Vak. abdestilliert und der Rückstand in 75 ccm Wasser gelöst. Zur Entfernung des Amylalkohols wurde gründlich mit Äther ausgeschüttelt und aus der wäßrigen Lösung das Isonitrosoderivat mit CO₂ gefällt. Ausb. 4.2 g (76% d. Th.). Umkristallisiert wurde aus wäßrigem Alkohol (1:1). Weiße Nadelchen, Schmp. 158.5—159.5°.

4.724 mg Sbst.: 0.394 ccm N₂ (23°, 758 mm).

C₁₇H₁₈O₃N₂ (298.14). Ber. N 9.40. Gef. N 9.59.

[β -Tetrahydropyranyl-(4)-äthyl]-[6'-methoxy-chinoly-(4')]-keton (IIb).

Auf ähnliche Weise wie die oben beschriebene Kondensation verlief auch jene mit Chininsäure-äthylester. Aus 9.27 g β -[Tetrahydro-pyranyl-(4)]-propionsäure-äthylester und 11.5 g Chininsäure-äthylester

⁴⁾ Die umkristallisierten Substanzen wurden im Vak. bei 100—110° über P₂O₅ getrocknet.

erhielten wir 4.5 g eines gelblichen, sehr zähen Öls (40% d. Th.). Sdp._{0.2} 195⁰ bis 205⁰, das bald krystallinisch erstarrte, Schmp. 54.5—55.5⁰.

Das Hydrochlorid wurde aus Alkohol-Äther unkrystallisiert, Schmp. 204—205⁰ (unscharf).

8.955 mg Sbst.: 0.339 ccm N₂ (22⁰, 744 mm).

C₁₈H₂₂O₃NCl (335.64). Ber. N 4.17. Gef. N 4.29.

Toxizitätsversuch: D. L. 10 mg (intraperitoneal, für 20 g weiße Mäuse). Prüfung auf Antimalaria-Wirkung: Angewandte D. 6×1.2 mg (peroral, pro Kanarienvogel; die Substanz wurde von den Vögeln schlecht vertragen).

Pikrat: Gelbe Nadeln aus Wasser, Schmp. 173—173.5⁰.

9.390 mg Sbst.: 0.845 ccm N₂ (20⁰, 755 mm).

C₂₄H₂₄O₁₀N₄ (528.20). Ber. N 10.59. Gef. N 10.42.

Isonitrosoderivat: Aus 1.5 g Keton erhielten wir 1.35 g (82% d. Th.) des Isonitrosoderivates, das aus Methylalkohol-Wasser (1:2) unkrystallisiert wurde. Weiße Prismen, Schmp. 167.5—168⁰.

6.360 mg Sbst.: 0.500 ccm N₂ (26⁰, 744 mm).

C₁₈H₂₀O₄N₂ (328.25). Ber. N 8.53. Gef. N 8.78.

γ-Tetrahydropyranyl-(4)-α-chinoly1-(4′)-propanol (IIIa).

2 g des Ketons wurden in 25 ccm Methylalkohol unter Anwendung von 0.4 g vorreduziertem Platinoxid 2 Stdn. hydriert (verbraucht 180 ccm, ber. 169 ccm). Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde mit Petroläther überschichtet, wodurch das Ganze krystallinisch erstarrte. Weiße Nadeln aus Benzol, Schmp. 126.5—127⁰.

36.392 mg Sbst.: 100.0 mg CO₂, 25.4 mg H₂O.

C₁₇H₂₁O₂N (271.16). Ber. C 75.23, H 7.80. Gef. C 74.94, H 7.80.

Das Hydrochlorid wurde 2-mal aus Alkohol-Äther unkrystallisiert. Weiße Blättchen, Schmp. 177—178⁰.

4.418 mg Sbst.: 0.184 ccm N₂ (20⁰, 759 mm).

C₁₇H₂₂O₂NCl (307.45). Ber. N 4.55. Gef. N 4.84.

Toxizitätsversuch: D. L. 0.75 mg (intraperitoneal, für 20 g weiße Mäuse). Prüfung auf Antimalaria-Wirkung: Angewandte D. 6×0.5 mg (peroral, pro Kanarienvogel).

Pikrat: Gelbe Prismen aus Wasser, Schmp. 180—181⁰.

3.949 mg Sbst.: 0.390 ccm N₂ (23⁰, 759 mm).

C₂₃H₂₄O₉N₄ (500.19). Ber. N 11.20. Gef. N 11.37.

γ-Tetrahydropyranyl-(4)-α-[6′-methoxy-chinoly1-(4′)]-propanol (IIIb).

1.5 g des 6′-Methoxy-ketons wurden in 25 ccm Methylalkohol mit 0.2 g Platinoxid reduziert (verbraucht 120 ccm H₂, ber. 112 ccm). Der Rückstand nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels konnte nicht krystallisiert erhalten werden; er wurde darum in das Hydrochlorid überführt. Weiße Täfelchen aus Alkohol-Äther vom Schmp. 185—186⁰.

38.060 mg Sbst.: 89.0 mg CO₂, 24.3 mg H₂O. — 6.468 mg Sbst.: 0.245 ccm N₂ (25⁰, 750 mm).

C₁₈H₂₄O₃NCl (337.6). Ber. C 63.98, H 7.16, N 4.15.

Gef. „ 63.77, „ 7.14, „ 4.28.

Toxizitätsversuch: D. L. 2 mg (intraperitoneal, für 20 g weiße Mäuse). Prüfung auf Antimalaria-Wirkung: Angewandte D. 6×0.5 mg (peroral, pro Kanarienvogel).

Pikrat: Gelbe Krystalle aus Wasser, Schmp. 178—178.5⁰. Mischschmelzpunkt mit dem Ketonpikrat 158⁰.

6.347 mg Sbst.: 0.603 ccm N₂ (23.5⁰, 752 mm).

C₂₄H₂₆O₁₀N₄ (530.25). Ber. N 10.57. Gef. N 10.82.

β -Amino- γ -tetrahydropyranyl-(4)- α -chinolyl-(4')-propanol-dihydrochlorid (Va).

3.25 g des umkrystallisierten Isonitrosoderivates IVa wurden in 30 ccm Alkohol gelöst und mit 0.3 g vorreduziertem Platinoxid solange hydriert, bis die annähernd theoretische Wasserstoffmenge verbraucht war (750 ccm). Als die Lösung vom Katalysator abfiltriert und vom Lösungsmittel durch Abdampfen bei gewöhnlicher Temperatur befreit wurde, hinterblieb ein dunkler Rückstand, der in einem kleinen Überschuß *n*-HCl (24 ccm) gelöst wurde. Die Lösung wurde mit aktiver Kohle möglichst entfärbt und im Vak. abgedampft. Der krystallinische Rückstand wurde aus absol. Alkohol unter Zusatz von wenig Äther umkrystallisiert. Weiße Nadelchen, Schmp. 171.5—172° (Zers.). Ausb. 2.0 g.

38.096 mg Sbst.: 79.4 mg CO₂, 23.5 mg H₂O. — 9.552 mg Sbst.: 0.637 ccm N (25°, 762 mm).

C₁₇H₂₄O₂N₂Cl₂ (359.1). Ber. C 56.81, H 6.70, N 7.79.

Gef. „ 56.84, „ 6.90, „ 7.67.

Obwohl man der Theorie nach zwei diastereomere Paare der Verbindung erwarten sollte, gelang es uns nur, das beschriebene Produkt krystallinisch zu erfassen.

Toxizitätsversuch: D. L. 10 mg (intraperitoneal, für 20 g weiße Mäuse). Prüfung auf Antimalaria-Wirkung: Angewandte D. 6×5 mg (peroral, pro Kanarienvogel).

β -Amino- γ -tetrahydropyranyl-(4)- α -[6'-methoxy-chinolyl-(4')]-propanol-dihydrochlorid (Vb).

Auf analoge Weise wie die oben beschriebene Verbindung gewonnen. Ausb. 0.6 g aus 0.75 g Isonitroso-keton IVb. Weiße Nadelchen aus Methylalkohol unter Zusatz von etwas Äther, Schmp. 180—181° (unscharf).

5.671 mg Sbst.: 0.363 ccm N₂ (22°, 741 mm).

C₁₈H₂₆O₃N₂Cl₂ (389.12). Ber. N 7.20. Gef. N 7.22.

Toxizitätsversuch: D. L. 14 mg (intraperitoneal, für 20 g weiße Mäuse). Prüfung auf Antimalaria-Wirkung: Angewandte D. 6×15 mg (peroral, pro Kanarienvogel).

α -Tetrahydropyranyl-(4)- γ -chinolyl-(4')-propan (VI).

5.8 g [β -Tetrahydropyranyl-(4)-äthyl]-chinolyl-(4')-keton-semicarbazon wurden mit Natriumäthylat (aus 1.2 g Natrium und 30 ccm absol. Alkohol) 7 Stdn. im Bombenrohr auf 180° erhitzt. Aus dem Reaktionsprodukt wurde der Alkohol abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Wir erhielten 3.61 g eines fast farblosen Öls vom Sdp._{0,02} 160—170° (Ausb., 80% d. Th.).

16.023 mg Sbst.: 0.799 ccm N₂ (23°, 757 mm).

C₁₇H₂₁ON (255.17). Ber. N 5.49. Gef. N 5.73.

Pikrat wurde aus Alkohol umkrystallisiert, Schmp. 198.5°.

13.389 mg Sbst.: 1.344 ccm N₂ (19°, 751 mm).

C₂₃H₂₄O₈N₄ (484.21). Ber. N 11.57. Gef. N 11.60.

1-Brom-3-[β -brom-äthyl]-7-chinolyl-(4')-heptan-hydrobromid (VII).

3.61 g des Tetrahydro-pyran-Derivates VI wurden mit 60 ccm 73-proz. Bromwasserstoffsäure 3 Stdn. im Bombenrohr auf 100° erwärmt. Ausb. 5.48 g (83% d. Th.). Weiße Krystalle aus Aceton, Schmp. 114°.

31.279 mg Sbst.: 48.7 mg CO₂, 13.0 mg H₂O.

C₁₇H₂₂NBr (479.92). Ber. C 42.51, H 4.95. Gef. C 42.47, H 4.65.

α -Piperidyl-(4)- γ -chinolyl-(4')-propan, Rubatoxan (VIII).

1.6 g des Dibromderivates wurden 4 Stdn. im Bombenrohr mit 40 ccm 23-proz. Ammoniak erhitzt. Der Inhalt des Rohres wurde dann durch Destillation von methylalkohol. Ammoniak befreit, in Wasser gelöst, mit Kalilauge alkalisiert und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen mit Kaliumhydroxyd wurde im Vak. destilliert. Ausb. 0.73 g (81.6% d. Th.) eines gelblichen Öls vom Sdp._{0.02} 185°.

46.836 mg Sbst.: 137.5 mg CO₂, 36.2 mg H₂O. — 5.633 mg Sbst.: 0.520 ccm N₂ (20°, 754 mm).

C₁₇H₂₂N₂ (254.2). Ber. C 80.31, H 8.66, N 11.02. Gef. C 80.07, H 8.64, N 10.67.

Das Dichlorhydrat krystallisierte langsam aus Alkohol-Äthylacetat, weiße Krystalle, Schmp. 197°.

4.834 mg Sbst.: 0.353 ccm N₂ (22°, 752 mm).

C₁₇H₂₄N₂Cl₂ (327.1). Ber. N 8.56. Gef. N 8.36.

Chloroplatinat: Orangefarbene Krystalle aus Alkohol, Schmp. über 360°.

5.025 mg Sbst.: 1.471 mg Pt.

C₁₇H₂₄O₂PtCl₆ (664.2). Ber. Pt 29.4. Gef. Pt 29.7.

Das Dipikrat krystallisierte aus Alkohol, Schmp. 203—205°.

38.499 mg Sbst.: 69.0 mg CO₂, 14.0 mg H₂O. — 5.860 mg Sbst.: 0.804 ccm N₂ (27°, 755 mm).

C₂₉H₂₈O₁₄N₈ (712.29). Ber. C 48.86, H 3.96, N 15.73. Gef. C 48.89, H 4.07, N 15.50.

α -Tetrahydrothiopyranyl-(4)- γ -chinolyl-(4')-propan (IX).

2 g des Dibromderivates VII wurden mit 12 ccm einer alkoholischen Kaliumsulfid-Lösung (aus 1.5 g KOH frisch hergestellt) 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde von dem ausgeschiedenen Kaliumbromid abfiltriert, der Alkohol abdestilliert und der Rückstand stark alkalisch gemacht. Das Produkt wurde mit Äther ausgeschüttelt, es blieb nach dem Abdampfen des Äthers krystallinisch zurück. Ausb. 0.94 g (83% d. Th.). Weiße Blättchen aus Petroläther, Schmp. 61°.

38.821 mg Sbst.: 96.2 mg CO₂, 25.3 mg H₂O.

C₁₇H₂₁NS (271.17). Ber. C 75.26, H 7.80. Gef. C 75.31, H 7.63.

1-Brom-3-[[β -brom-äthyl]-7-chinolyl-(4')-heptanon-(7)-hydrobromid (X).

7.63 g des Ketons IIa wurden 7 Stdn. mit 90 ccm 67-proz. Bromwasserstoffsäure im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Nach dem Verdünnen des Reaktionsproduktes mit demselben Volumen Wasser schieden sich 12.2 g (97% d. Th.) des Dibromderivates in weißen Krystallen aus. Schmp. 142—143° (aus Aceton).

20.364 mg Sbst.: 0.500 ccm N₂ (19°, 761 mm).

C₁₇H₂₀ONBr₃ (493.9). Ber. N 2.83. Gef. N 2.87.

1.6-Dibrom-3-[[β -brom-äthyl]-7-chinolyl-(4')-heptanon-(7)-hydrobromid.

1.0 g des Dihydroketons X wurde in 48-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst, auf dem Wasserbade erhitzt und langsam eine Lösung von 0.4 g Brom in 48-proz. Bromwasserstoffsäure zugegeben. Es schied sich ein dickes Öl aus, das bald nach dem Erkalten krystallinisch erstarrte und

aus Benzol umkrystallisiert wurde. Ausb. 1.1 g (95% d. Th.), Schmp. 136° bis 137°.

24.676 mg Sbst.: 32.4 mg CO₂, 7.6 mg H₂O.

C₁₇H₁₉ONBr₄ (572.8). Ber. C 35.62, H 3.31. Gef. C 35.81, H 3.45.

3-Vinyl-7-chinoly-1-(4')-hepten-(1)-on-(7) (XII).

2.0 g des Dibromketons X wurden mit einer alkoholischen Lösung von 0.67 Kaliumhydroxyd 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Es blieben nach der Aufarbeitung und Extraktion mit Äther 0.74 g eines dicken Öls zurück, welches bald teilweise krystallinisch erstarrte. Durch Extraktion mit Petroläther, in dem ein Teil des Produktes unlöslich blieb, erhielten wir 0.45 g einer in Petroläther löslichen Substanz, die aus Petroläther umkrystallisiert wurde, Schmp. 59°.

23.771 mg Sbst.: 70.8 mg CO₂, 15.0 mg H₂O.

C₁₇H₁₇ON (251.13). Ber. C 81.23, H 6.82. Gef. C 81.23, H 7.06.

Das Hydrobromid wurde aus Alkohol umkrystallisiert, Schmp. 207°.

7.760 mg Sbst.: 0.304 ccm N₂ (19.5°, 752 mm).

C₁₇H₁₈ONBr (332.06). Ber. N 4.22. Gef. N 4.53.

Pikrat: Gelbe Krystalle aus Alkohol, Schmp. 204—208°.

6.680 mg Sbst.: 0.692 ccm N₂ (19.5°, 752 mm).

C₂₃H₂₀O₈N₄ (480.16). Ber. N 11.66. Gef. N 11.95.

Kondensation des β-[Tetrahydro-pyranyl-(4)]-propionsäure-äthylesters mit 2-Äthoxy-cinchoninsäure-äthylester.

Ein Gemisch von 8.4 g β-[Tetrahydro-pyranyl-(4)]-propionsäure-äthylester und 11.0 g 2-Äthoxy-cinchoninsäure-äthylester wurde mit Natriumäthylat (aus 1.4 g Natrium und 3.8 g absol. Alkohol in Benzol dargestellt und getrocknet) 15 Stdn. bei 100—105° kondensiert. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 50 ccm Äther überschichtet und mit 70 ccm Eiswasser versetzt. Die nichtsauren Produkte wurden mit Äther entfernt und die wäßrige Schicht mit verd. Schwefelsäure neutralisiert. Das ausgeschiedene Öl wurde in Äther aufgenommen, der Äther aus dem Extrakt abdestilliert und der Rückstand unter Rückfluß 6 Stdn. mit 150 ccm 10-proz. Salzsäure verseift. Während der Verseifung schied sich eine krystallinische, in Säuren unlösliche Substanz (XIII) aus (6.1 g d. i. 47.5% d. Th.), die aus absol. Alkohol unter Anwendung von Kohle umkrystallisiert wurde. Gelbliche Krystalle, Schmp. 179—180°. Die Substanz löst sich gut in Laugen und kann durch Ansäuern wieder unverändert ausgefällt werden.

24.887 mg Sbst.: 65.4 mg CO₂, 14.6 mg H₂O. — 6.467 mg Sbst.: 0.269 ccm N₂ (26°, 759 mm).

C₁₇H₁₉O₃N (285.14). Ber. C 71.56, H 6.71, N 4.91. Gef. C 71.67, H 6.56, N 4.74.

Katalytische Hydrierung: 1 g Sbst. in 20 ccm Eisessig wurde mit 208 mg vorreduziertem Platinoxyd in 10 ccm Eisessig hydriert. Verbrauch wurden 155 ccm H₂, ber. für 4 H 157 ccm H₂. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert und der Rückstand aus absol. Alkohol umkrystallisiert, Schmp. 203—204°.

25.508 mg Sbst.: 65.9 mg CO₂, 17.4 mg H₂O. — 5.311 mg Sbst.: 0.230 ccm N₂ (23.5°, 748 mm).

C₁₇H₂₃O₃N (289.2). Ber. C 70.54, H 8.01, N 4.84. Gef. C 70.46, H 7.63, N 4.91.

Isonitrosoderivat: 1 g des Kondensationsproduktes wurde in 75 ccm absol. Alkohol gelöst, mit Natriumäthylat aus 0.16 g Natrium und mit 1.2 g Amylnitrit versetzt. Nach 24 Stdn. wurde das Reaktionsgemisch verarbeitet und das Isonitrosoderivat mit CO_2 gefällt. Ausb. 0.95 g (86% d. Th.). Aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert, bildet es gelb-grünliche Krystalle, Schmp. 213° .

4.768 mg Sbst.: 0.383 ccm N_2 (24.5° , 744 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$ (314.2). Ber. N 8.91. Gef. N 9.02.

Die Substanz XIII wurde auf ihre Antimalaria-Wirksamkeit in alkalischer Lösung geprüft. Toxizitätsversuch: D. L. 7.5 mg (intraperitoneal, für 20 g weiße Mäuse). Prüfung auf Antimalaria-Wirkung: Angewandte D. 6×3.5 mg (peroral, pro Kanarienvogel).

221. Carl Rohmann und Karlheinz Friedrich: Zusammenhänge von Konstitution und Wirkung bei Derivaten des *p*-Amino-phenols.

[Aus d. Institut für Pharmazie u. Lebensmittelchemie d. Universität Jena.]
(Eingegangen am 5. Mai 1939.)

Die Vereinigung zweier Wirkungskomponenten an einem Molekül ist gerade auf dem Gebiete der Lokalanästhesie sowohl in theoretischer als auch in praktischer Hinsicht besonders interessant und wichtig. Es handelt sich hier um die Kombination von lokalanästhetischer und adrenergischer Wirkung. Eine Vereinigung beider Eigenschaften ist an sich in dem von der Natur in der Cocapflanze gelieferten Cocain gegeben. Giftigkeit und Euphorie setzen andererseits scharfe Grenzen gegen eine allzu breite Verwendung des Cocains. Bei den heute gebräuchlichen lokalanästhetisch wirksamen Stoffen ist eine Beeinflussung des sympathischen Nervensystems in erwähnenswertem Maße nicht vorhanden. Zum Teil heben sie sogar die Wirkung ausgesprochen sympathomimetischer Verbindungen auf. So lassen sich sehr viele gute Cocainersatzmittel nicht mit Adrenalin paaren, d. h. sie beeinträchtigen stark die gefäßverengernde Wirkung des Adrenalins, auf die man gerade bei der örtlichen Betäubung nicht verzichten kann (z. B. Eucain, Tropacocain, Stovain¹⁾). Die Vereinigung beider Effekte erscheint um so wichtiger, wenn man an die Zersetzlichkeit und an die Schockwirkung des Adrenalins und auch an seine anderen Nebenwirkungen denkt²⁾. —

Es ist aber nicht zu übersehen, daß Verbindungen, die in erster Linie den Sympathicus beeinflussen, auch lokalanästhetische Eigenschaften haben können.

Ausgehend von dieser Betrachtung ergeben sich zwei Wege, dem erstrebten Ziele, sympathomimetische und lokalanästhetische Effekte in einem Molekül zu vereinigen, näher zu kommen; denn wenn in einem Naturprodukt zwei Wirkungskomponenten vereint auftreten, so ist anzunehmen, daß es auch auf synthetischem Wege eine Möglichkeit gibt, dasselbe zu erreichen. Aus den gegebenen Verhältnissen erscheinen also zwei Entwicklungsreihen besonders beachtenswert. Einmal ist es der Versuch, an Modelltypen aus-

¹⁾ E. Poulsson in A. Heffters Handbuch d. exp. Pharmakol. (1920), Bd. II, S. 166; H. Braun, Die örtl. Betäubung, S. 168 [1933].

²⁾ M. Wülfing, Schmerz, Narkose, Anästhesie 5, 164 [1932].