

## 48. Paul Rabe und Wilhelm Schuler: Die Synthese der 6'-Methoxy-9-oxy-rubane, ein Beitrag zur Wirkungsweise des Chinins und des Chinidins (II. Mittel.\*).

[Aus d. Chem. Staatsinstitut Hamburg, Hansische Universität und d. Vierjahresplaninstitut für organ. Chemie Danzig-Łangfuhr.,  
(Eingegangen am 12. Februar 1943).

### Vorbemerkung.

Die vorliegende Mitteilung über die 6'-Methoxy-9-oxy-rubane oder in der geläufigeren Bezeichnungsweise über die Methoxyrubanole ergänzt die vorangegangene Mitteilung von Paul Rabe und Gustav Hagen\*) und berichtigt das negative Ergebnis der chemotherapeutischen Prüfung der Methoxyrubanole, die Hr. Dr. H. Voß, Mannheim-Waldhof C. F. Boehringer und Söhne G. m. b. H., vorgenommen hatte.

In jener Vorbemerkung ging ich von 1918 begonnenen Versuchen aus, die zum Heilmittel Chinin die um die Vinyl-Gruppe ärmere Verbindung schaffen sollte. Jetzt weise ich auf die noch mehr umfassenden Sätze hin, die 1916 die Mitteilung: „Über die Synthese dem Chinin verwandter Stoffe“<sup>(1)</sup> einleiten: „Nachdem die analytische Bearbeitung des Chinins ... zum Abschluß gebracht war, macht der Chemiker dem Mediziner Platz zur Beantwortung der Frage: Wie erklärt sich die spezifische Wirkung des Chinins gegen Malaria? ... Dabei wird freilich der Mediziner die Hilfe des Chemikers nicht entbehren können, da seine Schlüsse mit Hilfe eines Vergleichsmaterials abgeleitet und auf ihre Richtigkeit hin geprüft werden müssen.“

### Chemischer Teil.

#### Zerlegung des Gemisches der Methoxyrubanole in die beiden Racemate und deren Spaltung.

Die Aufarbeitung solcher Gemische, die bei der Hydrierung des Methoxyrubanons anfallen, hat sich dadurch vereinfacht, daß für jedes Racemat ein geeignetes Salz mit einer anorganischen Säure aufgefunden wurde: Für das (+ +)-(— —)-Racemat das Monohydrochlorid und nach dessen Entfernung für das (+ —)-(— +)-Racemat das neutrale Sulfat; sie sind jeweils die schwerer löslichen Salze. Da in salzsaurer Lösung hydriert worden war, erhält man nach ihrer Neutralisation die Hauptmenge des (+ +)-(— —)-Racemats als Hydrochlorid und nach der Überführung der restlichen Basen<sup>2)</sup> in die neutralen Sulfate die Hauptmenge des (+ —)-(— +)-Racemats als Sulfat.

Die Spaltung jedes der beiden Racemate in seine Komponenten wird sich nach den bisherigen Versuchen dadurch vereinfachen lassen, daß man mit der *d*-Weinsäure zuerst das saure *d*-Tartrat abzutrennen hätte, und zwar im Falle des (+ +)-(— —)-Racemats das der (+ +)-Base, im Falle des

\*) I. Mittel.: B.74, 636 [1941].

1) P. Rabe, R. Pasternack u. K. Kindler, B. 50, 144 [1917].

2) Hierbei hat man darauf zu achten, daß aus der ätherischen Lösung der mit Lauge abgeschiedenen restlichen Basen beim Stehen noch (+ +)-(— —)-Racemat als Hydrat auskristallisieren kann, und weiter darauf, daß das Sulfat des (+ —)-(— +)-Racemats verhältnismäßig leicht löslich ist und nur langsam auskristallisiert.

(+—)-(—+)-Racemats das der (—+)-Base, dort in wäßriger, hier in absolut-alkoholischer Lösung. Zur weiteren Reinigung der (+ +)-Base scheint dann das neutrale *d*-Tartrat die besseren Dienste zu leisten. Versuche, nach der Abtrennung der einen Komponente dann ohne Verwendung der *l*-Weinsäure, also mit Hilfe einer anorganischen Säure die andere zu fassen, sind noch nicht abgeschlossen.

Freimachung der Racemate aus ihren Salzen: Sie ist mit Lauge und nicht mit Ammoniak vorzunehmen.

Racemat (+ +)-(— —)-Methoxyrubanol: Früher wurde das in Wasser und in Äther schwer lösliche Hydrat mit 6H<sub>2</sub>O beschrieben. Es existiert auch ein Hydrat mit 2H<sub>2</sub>O vom Schmp. 94—95°. Man erhält es z. B. aus 50-proz. Äthanol.

0.3812 g Sbst. verloren bei 80° 0.0209 g.

C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O (632.41). Ber. H<sub>2</sub>O 5.69. Gef. H<sub>2</sub>O 5.48.

Die getrocknete Substanz schmilzt bei 172° (nicht bei 179°, wie früher irrtümlich angegeben ist) und liefert beim Umkrystallisieren aus wasserfreiem Aceton Prismen mit schräg abgeschnittenen Domen vom Schmp. 172°. Das wasserfreie Racemat zerfällt in Aceton-Lösung in seine Komponenten.

0.3903 g Sbst. in 6.9 g Aceton: Δ = 0.355°.

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. Mol.-Gew. 298.19. Gef. Mol.-Gew. 271.

Das Monohydrochlorid (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>)(C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>), 2HCl kommt aus Wasser in farblosen Nadeln als Hydrat mit 6H<sub>2</sub>O. Schmp. unscharf um 120° unter Abgabe von Wasser, um wieder erstarrt bei etwa 240° unter Zersetzung zu schmelzen.

0.4504 g Sbst. verloren bei 110° 0.0598 g.

C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> · 2HCl + 6 H<sub>2</sub>O. Ber. H<sub>2</sub>O 13.90. Gef. H<sub>2</sub>O 13.26.

Das Hydrochlorid ist in heißem Wasser leicht, in kaltem schwer löslich: Bei 18° ist etwa 1 g in 100 ccm Lösung enthalten.

Das Dihydrochlorid ist nicht so schwer in Wasser löslich wie das Monohydrochlorid und daher weniger zur Abtrennung des (+ +)-(— —)-Racemats geeignet. Aus Wasser, besser noch aus salzsaurer Lösung erscheint es in farblosen, derben Krystallen als ein Hydrat mit 5H<sub>2</sub>O. Schmp., ohne daß ein Sintern zu bemerken war, bei etwa 242°.

0.1895 g lufttrockner Sbst. verloren bei 100° 0.0207 g.

C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> · 4HCl · 5H<sub>2</sub>O (833.32). Ber. H<sub>2</sub>O 10.83. Gef. H<sub>2</sub>O 10.92.

Das neutrale Sulfat kommt aus stark konz. wäbr. Lösung in büschelförmig angeordneten farblosen Nadelchen als Hydrat mit vielleicht 4½H<sub>2</sub>O. Schmp. 192° unter Zersetzung.

0.2246 g lufttrockner Sbst. verloren bei 100° 0.0241 g.

C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 4½H<sub>2</sub>O (775.53). Ber. H<sub>2</sub>O 10.45. Gef. H<sub>2</sub>O 10.73.

#### Racemat (+—)-(—+)-Methoxyrubanol.

Es wurde früher als Öl beschrieben. Aber das frühere Präparat war nicht frei vom (+ +)-(— —)-Racemat. Die nunmehr aus dem unten beschriebenen neutralen Sulfat in Freiheit gesetzte reine Base zeigte bisher keine Neigung zur Krystallisation. In ätherfreiem Zustande ist sie eine glasig erstarrte Masse.

Das neutrale Sulfat kommt aus Wasser als Hydrat mit  $6\text{H}_2\text{O}$  in farblosen, gedrungenen Krystallen vom Schmp.  $86\text{--}87^\circ$  unter Aufschäumen. So lieferten 25.6 g einer heißen Salzlösung, die 9.84 g Base enthielt, 8.5 g des Hydrats. Das Hydrat ist leicht löslich in Wasser.

In seinen Eigenschaften gleicht es dem Doppelsulfat aus Epichinin und Epichininidin<sup>3)</sup>.

0.2519 g Subst. verloren im Vak. über  $\text{CaCl}_2$  0.0400 g.

$\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 + 6\text{H}_2\text{O}$  (704.47). Ber.  $\text{H}_2\text{O}$  15.34. Gef.  $\text{H}_2\text{O}$  15.87.

Das Monohydrochlorid wurde aus den beiden früher<sup>4)</sup> beschriebenen Hydrochloriden des (+—)- und des (—+)-Methoxyrubanols hergestellt. Im Unterschied von dem Monohydrochlorid des (++)-(—)—-Racemats ist es in Wasser leicht löslich, denn aus einer heiß bereiteten 11-proz. Lösung war nach mehrwöchigem Stehenlassen nichts ausgeschieden.

#### Umlagerung des (+—)-(—+)-Racemats.

Sie wurde zur Gewinnung weiterer Mengen des (++)-(—)—-Racemats vorgenommen, und zwar mit Amylalkohol. Kali unter Verwertung der Erfahrungen bei der entsprechenden Umlagerung von Chinaalkaloiden<sup>5)</sup>, wobei das aus Amylalkohol und Kaliumhydroxyd gebildete Wasser nicht durch Destillation entfernt wurde. So konnten aus 30 g (+—)-(—+)-Base nach 29-stdg. Kochen mit 450 ccm Amylalkohol und 15 g KOH (Temp. des Ölbadens  $140\text{--}145^\circ$ ) 5.5 g (++)-(—)—-Racemat als Hydrat und 16.5 g (+—)-(—+)-Racemat als Sulfat gewonnen werden.

#### Physiologischer Teil.

In der Vorbemerkung zur Arbeit von Rabe und Hagen\*) ist eine Mitteilung von V. Prelog erwähnt, die er in Gemeinschaft mit P. Stern, R. Seiwerth und S. Heimbach-Juhász in den „Naturwissenschaften“ veröffentlicht hat<sup>6)</sup>. Sie prüften das „Hydrochlorid“ des von ihnen dargestellten „6'-Methoxy-rubanols-(9)“ im Vogelmalaria-Test nach Roehl mit dem Ergebnis: Es „zeigt dieselbe Wirksamkeit gegen das Plasmodium relictum wie das Chinin“.

Die von ihnen benutzte Verbindung ist nach Rabe und Hagen<sup>7)</sup> das Racemat (++)-(—)—-Methoxyrubanol. Es entspricht also nach der Konfiguration an den beiden asymmetrischen Kohlenstoffatomen 8 und 9 dem Chinidin und Chinin und kann daher als das Racemat aufgebaut aus den vinylfreien Chinaalkaloiden Chinidin und Chinin angesprochen werden.

Jenes Ergebnis steht nun in einem gewissen Widerspruch zu Ergebnissen einer physiologischen Prüfung. Schon 7 Jahre früher hatte nämlich auf meine Bitte C. F. Boehringer und Söhne G. m. b. H., Mannheim-Waldhof, eine solche durch Hrn. Dr. H. E. Voß vornehmen lassen. Er prüfte jedes einzelne der vier Methoxyrubanole am mit Plasmodium relictum infizierten Kanarienvogel: „Alle Versuche mit den genannten 4 Substanzen fielen voll-

<sup>3)</sup> Journ. prakt. Chem. [2] **154**, 66 [1939].

<sup>4)</sup> B. **74**, 645 [1941].

<sup>5)</sup> A. **492**, 253 [1932].

<sup>6)</sup> Naturwiss. **28**, 750 [1940].

<sup>7)</sup> Hagen, Dissertat. Hamburg 1934; Rabe u. Hagen, B. **74**, 636 [1941].

kommen negativ aus<sup>8)</sup>. Hierüber ist dann 1941 eine kurze Notiz<sup>9)</sup>, und zwar ebenfalls in den „Naturwissenschaften“ erschienen.

Inzwischen hat Dr. Voß die Tierversuche wiederholt, sowohl die eigenen mit dem (—)—-Methoxyrubanol als auch die von Prelog und Mitarbeitern mit dem (+ +)-(—)—-Methoxyrubanol. Er hat die früheren Beobachtungen bestätigt. Seine alten und seine neuen Befunde, soweit sie sich auf die beiden Methoxyrubanole (+ +) und (—)— beziehen, sind:

Dosis in mg Base	Auftreten der Parasiten bei den:	
	Versuchsvögeln	Kontrollvögeln
	(—)—-Methoxyrubanol-hydrochlorid von 1941	
1.0	bei 3 am 8. Tag	am 8. bzw. 9. Tag
2.0	bei 2 am 8. Tag	
	bei 1 am 9. Tag	
	(—)—-Methoxyrubanol-hydrochlorid von 1934	
0.5	bei 2 am 6. Tag	am 6. Tag
1.0	bei 2 am 6. Tag	
5.0	bei 2 am 6. Tag	
	( + +)-Methoxyrubanol-hydrochlorid von 1934	
0.5	bei 2 am 6. Tag	am 6. Tag
1.0	bei 2 am 6. Tag	
5.0	bei 2 am 6. Tag	
	Neutrales Hydrochlorid des ( + +)-(—)—-Methoxyrubanols	
1.0	bei je 1 am 6., 8., 12. Tag	am 6. Tag
	bei 3 am 14. Tag	
2.0	bei 3 am 14. Tag	
	bei 1 am 15. Tag	
	bei 1 am 17. Tag	

An diese Befunde seien die Ergebnisse angeschlossen, die die physiologische Prüfung des ( + +)-Methoxyrubanols bei Herzkrankheiten gehabt hat. Wie schon berichtet<sup>9)</sup>, hat sich nach Hrn. Dr. Fritz Lickint das vinylfreie Chinidin in Fällen von schweren Rhythmusstörungen des Herzens bewährt. Nach einer weiteren Mitteilung von C. F. Boehringer und Söhne, G. m. b. H., Mannheim-Waldhof, „kommt dem ( + +)-Methoxyrubanol wie dem Chinidin eine flimmerwidrige Wirkung zu, die nicht nur im Tierversuch, sondern auch am Menschen mit Vorhofflimmern erhalten wird“.

Soweit Ergebnisse der physiologischen Prüfung. Der Vergleich solcher Ergebnisse soll zur Beantwortung der Fragen dienen: „Läßt sich in der Heilkunde das (—)—-Methoxyrubanol wie das Chinin, das ( + +)-Methoxyrubanol wie das Chinidin verwenden?“ Die zweite haben die Versuche bejaht. Die erste Frage konnte bisher nur durch Versuche an erkrankten Vögeln beantwortet werden, da Versuche an malariaerkrankten Menschen noch fehlen. Bei der Chemotherapie der malariainfizierten Vögel steht man vor der auffallenden Tatsache: Im Unterschied zu Chinin und auch zu Chinidin, von denen jedes allein wirksam ist, vermögen weder das (—)—-Methoxyrubanol noch auch das ( + +)-Methoxyrubanol, sondern beide nur vereint zu wirken.

<sup>8)</sup> Naturwiss. 29, 44 [1941].

<sup>9)</sup> B. 74, 639 [1941].