

87. Über die Stereochemie von Zwischenprodukten (Aldolbasen) der Doebner-von Miller-Chinolin-Synthese

von O. Schindler und W. Michaelis

Forschungsinstitut Dr. A. Wander AG, Bern

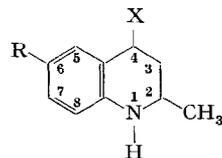
(3. IV. 70)

Summary. In the Doebner-von Miller quinoline synthesis with acetaldehyde or crotonaldehyde two stereoisomeric 4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolines are formed as intermediates. The stereochemistry of these compounds differing in the relative positions of the hydroxygroups to the methyl-group can be ascertained by NMR-spectroscopy. The pK_a -values of stereoisomers are not identical due to the different spacial positions of the HO-groups.

Als Zwischenprodukte der Doebner-von Miller-Chinolin-Synthese mit Acetaldehyd [1] oder Crotonaldehyd [2] werden 4-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinaldine (X = HO) als Zwischenprodukte erhalten. Diese von Jones [1] als «Aldolbasen» bezeichneten Substanzen treten in zwei isomeren Formen auf. Es ist sichergestellt, z. B. durch Überführung der beiden Isomeren in das gleiche Chinaldin-Derivat, dass sich diese Aldolbasen vom 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin ableiten; ihre Stereochemie beruht auf der verschiedenen Lage der HO-Gruppe zur CH_3 -Gruppe.

Im folgenden werden physikalisch-chemische Eigenschaften der Tetrahydrochinaldine II, IV und VI mit deren Stereochemie in Beziehung gebracht.

Physikalisch-chemische Daten der Substanzen I–VI

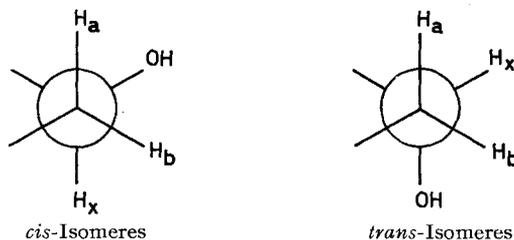


Substanz	R	X	Smp.	pK_a -Wert	Signal des Protons an C-4
I	CH_3	H	HCl-Salz: 166–168° [3]	$5,46 \pm 0,02$	
II α	CH_3	HO	110–115°	$4,19 \pm 0,04$	Triplett bei 4,67 ppm
II β	CH_3	HO	157–162°	$4,46 \pm 0,02$	Quartett bei 4,88 ppm
III	Cl	H	HCl-Salz: 175–182°	$4,59 \pm 0,01$	
IV α	Cl	HO	101–103°	$3,14 \pm 0,03$	Triplett bei 4,63 ppm
IV β	Cl	HO	159–162°	$3,43 \pm 0,03$	Quartett bei 4,78 ppm
V	Br	H	HBr-Salz: 203–206° [4] ^{a)}	$4,36 \pm 0,01$	
VI α	Br	HO	97–99°	$3,03 \pm 0,03$	Triplett bei 4,56 ppm
VI β	Br	HO	152–154°	$3,17 \pm 0,03$	Quartett bei 4,66 ppm

^{a)} Die Substanz lässt sich ausser der in [4] beschriebenen Vorschrift auch durch Hydrierung von 6-Bromchinaldin erhalten; es tritt dabei jedoch z. T. reduktive Eliminierung des Brom-Atomes ein.

Die beiden Reihen der Isomeren von II, IV und VI lassen sich am Schmelzpunkt und dem dünn-schichtchromatographischen Verhalten sicher unterscheiden: die ursprünglich als α -Form bezeichnete Gruppe [1] schmilzt tiefer als die β -Form, und ihre Rf-Werte sind grösser als diejenigen der β -Form¹⁾.

Die NMR.-Spektren erlauben, die Stereochemie der Substituenten am Heteroring abzuklären. Unter der Annahme, dass die Methylgruppe mit ihrem gegenüber der Hydroxylgruppe grösseren stereochemischen Gewicht bevorzugt die *äquatoriale* Lage einnimmt, unterscheiden sich die beiden Isomeren durch die *pseudo-äquatoriale* bzw. *pseudo-axiale* Lage der Hydroxylgruppe, d. h. durch deren *cis*- bzw. *trans*-Anordnung zur Methylgruppe. Die *Newman*-Projektionen entlang der Bindung C-3/C-4 verdeutlichen diese stereochemischen Unterschiede:



Newman-Projektionen entlang der C-3/C-4-Bindung der isomeren 4-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinaldine

Für die Interpretation der NMR.-Spektren sind die in den beiden Formen verschiedenen Diederwinkel zwischen H_x-H_b und H_x-H_a wesentlich. Im *cis*-Isomeren sind die beiden Winkel verschieden, nämlich ca. 60° (H_x-H_b) und 180° (H_x-H_a); im *trans*-Isomeren sind sie gleich²⁾. Das Signal des Protons H_x an C-4 liegt bei 4,56–4,88 ppm und ist bei den α -Formen in ein Triplet (Intensitätsverhältnis 1:2:1) und bei den β -Formen in ein Quartett (Intensitätsverhältnis 1:1:1:1) aufgespalten (vgl. Tabelle). Den verschiedenen Dieder-Winkeln im *cis*-Isomeren entsprechen verschiedene Kopplungskonstanten; das Signal des H_x -Protons sollte als Teil eines *AMX*-Systems ein Quartett sein. Diese Bedingung erfüllen die β -Formen; sie gehören somit zur *cis*-Reihe mit *pseudo-äquatorialer* Hydroxyl-Gruppe. Die gleichen Dieder-Winkel der *trans*-Isomeren ergeben ein *A₂X*-System mit einem Triplet für H_x , wie es in den α -Formen beobachtet wird; deren Hydroxylgruppe hat somit *pseudo-axiale* Konformation³⁾.

Die Hydroxyl-Gruppen in II, IV und VI bewirken eine Abschwächung der Basizität gegenüber den entsprechenden unsubstituierten Verbindungen I, III und V. Diese Verminderung, eine Folge der Dipolwirkung der HO-Gruppe auf die Elektronendichte des N-Atoms, ist bei den beiden Isomeren nicht gleich: sie ist bei den α -Formen stärker als bei den β -Formen (vgl. Tabelle). Die Differenz der pK_a -Werte von Aldol-Base und entsprechender unsubstituierter Verbindungen, ΔpK_a , ist nach *Eucken* [6] durch Gleichung (1) beschrieben:

¹⁾ System: Chloroform-Eisessig (9:1); Kieselgel-Platten.

²⁾ Diese Winkel sind nur angenäherte, aus der Stereochemie des Cyclohexans abgeleitete Werte.

³⁾ Mit dieser Ableitung steht das chromatographische Verhalten in Übereinstimmung: entsprechend den von *Savard* [5] bei epimeren Hydroxysteroiden gefundenen Gesetzmässigkeiten zeigen die Isomeren mit *axialer* HO-Gruppe die grösseren Rf-Werte.

$$\Delta pK_a = \frac{e \cdot \mu \cdot \cos \alpha}{2,3 \cdot k \cdot T \cdot r^2 \cdot \epsilon} \quad (1)$$

(e = Elementarladung, μ = Dipolmoment, α = Winkel zwischen Dipolrichtung und Verbindungsline Dipolschwerpunkt-Ladungszentrum, r = Abstand Dipolschwerpunkt-Ladungszentrum, k = Boltzmann-Konstante, T = abs. Temperatur, ϵ = mittlere Dielektrizitätskonstante längs r .)

Unter der bei der Diskussion der NMR.-Spektren gemachten Voraussetzung (äquatoriale Lage der Methylgruppe) unterscheiden sich die beiden Isomeren durch die Grösse des Winkels α : dieser ist kleiner ($\cos \alpha$ grösser) bei der *pseudo-äquatorialen* HO-Gruppe (β -Formen) als bei der *pseudo-axialen* Hydroxylgruppe (α -Formen). Die β -Isomeren müssten demnach die schwächeren Basen sein als die α -Formen. Die experimentell bestimmten pK_a -Werte zeigen aber das Gegenteil (vgl. Tabelle). Der wahrscheinlichste Grund für diese Diskrepanz dürfte die Grösse ϵ in Gleichung (1) sein, da wegen der Asymmetrie der Molekel die Dielektrizitätskonstante ϵ bei den beiden Isomeren sicher nicht gleich ist. Folgerungen aus den pK_a -Werten auf die Stereochemie sind deshalb unsicher und wir halten dafür, dass die auf Grund der NMR.-Spektren getroffene Zuordnung die richtige ist.

Experimentelles. - 1. *Allgemeines.* Die Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Zur Analyse wurden die Substanzproben 60 Min. bei 0,01 Torr bei einer dem Smp. angepassten Temperatur getrocknet. Die NMR.-Spektren wurden in $CDCl_3$ oder $(CD_3)_2SO$ mit Tetramethylsilan als internem Standard mit einem Varian-Kernresonanzspektrographen A-60 A aufgenommen. Die pK_a -Werte wurden UV.-spektrophotometrisch in Wasser bei 25° und konstanter Ionenstärke ($\mu = 0,1$) nach [7] ermittelt.

2. *Beispiel für die Herstellung der Aldobasen II, IV und VI: Synthese von IV:* Eine Lösung von 63,8 g *p*-Chloranilin in 180 ml Eisessig wurde unter Rühren und Kühlung (Innentemperatur < 20°) mit 49,0 g konz. H_2SO_4 in 75 ml Eisessig versetzt. Nach Zugabe von 35,0 g Crotonaldehyd, gelöst in 75 ml Eisessig, wurde 1 Std. gerührt, wobei die Temperatur allmählich auf 18° stieg. Das kristallin abgeschiedene Produkt wurde abgenutscht und in Portionen mit insgesamt 250 ml Eisessig und 200 ml Äther gewaschen: 49 g, Smp. 110–115°. Die Lösung dieser Kristalle in 250 ml 4N H_2SO_4 wurde 24 Std. bei 20° stehengelassen, durch Zusatz von kristallisierter Soda alkalisch gestellt, 3mal mit je 400 ml Chloroform-Äther ausgeschüttelt und 2mal mit je 100 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte aus Aceton-Hexan 3,9 g IV (β -Form), Smp. 155–162°. Der Mutterlaugenrückstand (11,6 g) wurde im Claisen-Wurmkolben destilliert; nach einem aus *p*-Chloranilin bestehenden Vorlauf destillierten 5,6 g der α -Form von IV bei 117–125°/0,1 Torr (Badtemperatur 140–149°) als dickes Öl; aus Äther-Hexan 4,2 g, Smp. 98–100°.

Eine Probe der β -Form aus Methanol umkristallisiert: farblose Spiesse, Smp. 159–162°. Elementaranalyse siehe unten.

Eine Probe der α -Form wurde aus Äther-Hexan umkristallisiert: farblose kleine Körner, die sich an der Luft rasch verfärben, Smp. 101–103°.

$C_{10}H_{12}ClNO$ (197,7)	Ber. C 60,8	H 6,1	Cl 17,9	N 7,1%
IV, α -Form	Gef. ,, 60,8	,, 6,1	,, 17,7	,, 7,1%
IV, β -Form	Gef. ,, 60,8	,, 6,2	,, 18,0	,, 7,2%

3. *Beispiel für die Herstellung der Tetrahydrochinaldine I, III und V: Synthese von III:* 1,0 g 2-Methyl-6-chlor-chinolin in 20 ml Cyclohexan wurden mit 100 mg Raney-Nickel 8 Std. bei 120°/65 atü hydriert. Die durch Kohle filtrierte Lösung lieferte nach dem Eindampfen 1,0 g öligen Rückstand; im Claisen-Kolben destilliert, Sdp. 140–147°/11 Torr.

HCl-Salz von III: Aus Methanol-Äther farblose Nadeln, Umwandlung zu Prismen bei 150°; schmelzen zwischen 175–182°.

$C_{10}H_{13}Cl_2N$ (281,1)	Ber. C 55,1	H 6,0	Cl 32,5	N 6,4%
	Gef. ,, 55,4	,, 6,2	,, 31,3	,, 6,4%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. O. Jones & P. E. Evans, J. chem. Soc. 99, 334 (1911); M. G. Edwards, R. E. Garrod & H. O. Jones, *ibid.* 101, 1376 (1912).
- [2] S. Tamura, C. Takiguchi & K. Sakai, J. pharmaceut. Soc., Japan, 76, 912 (1956) [Chem. Abstr. 51, 2782 (1957)]; G. M. Badger, H. P. Crocker, B. C. Ennis, J. A. Gayler, W. E. Matthews, W. G. C. Raper, E. L. Samuel & T. M. Spotswood, Aust. J. Chemistry 16, 814 (1963).
- [3] J. von Braun, W. Gmelin & A. Petzold, Ber. deutsch. chem. Ges. 57, 382 (1924).
- [4] N. J. Leonhard & H. P. Fox, J. Amer. chem. Soc. 68, 2112 (1946).
- [5] K. Savard, J. biol. Chemistry 202, 457 (1953).
- [6] A. Eucken, Angew. Chem. 45, 203 (1932).
- [7] A. Albert & E. P. Serjeant, "Ionization Constants of Acids and Bases", Methuen & Co Ltd, London 1962.

88. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen

80. Mitteilung [1]

Aranciamycin

von W. Keller-Schierlein, J. Sauerbier, U. Vogler und H. Zähler

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Schweiz), und Institut für Biologie, Lehrbereich Mikrobiologie, der Universität, Tübingen (Deutschland)

(4. IV. 70)

Summary. Aranciamycin is a new antibiotic isolated from cultures of a strain of *Streptomyces echinatus*. The orange-yellow acidic compound, $C_{27}H_{28}O_{12}$, is a glycoside of an aglycone, aranciamyconone, and a 6-deoxyhexose monomethyl ether.

The aglycone, $C_{20}H_{16}O_8$, is composed of a 1,8-dihydroxyanthraquinone nucleus, to which a fourth carbocyclic six-membered ring is condensed, bearing a tertiary C-methyl group, a tertiary and a secondary hydroxyl group, a secondary methoxyl group, and a carbonyl group. A partial formula of the aglycone is given.

Aranciamycin as well as its aglycone are strongly inhibitory against gram-positive bacteria on synthetic media. The antibiotic activity is considerably decreased by the addition of amino-acid combinations and pyruvate to the test medium.

Der Actinomycetenstamm Tü 303, der der Art *Streptomyces echinatus* Corbaz *et al.* [2] angehört, scheidet ein im alkalischen Bereich violett, im sauren Bereich orange gefärbtes Antibioticum in die Lösung aus. Wegen der orangen Farbe der Kristalle nennen wir das Antibioticum Aranciamycin.

Aus den Kulturfiltraten lässt sich das neue Antibioticum durch Extraktion mit Chloroform anreichern. Die Überführung in 0,5N Natronlauge, Ansäuerung und Reextraktion mit Chloroform bringt eine weitere Anreicherung, so dass das Aranciamycin anschliessend ohne weitere Reinigung aus Methanol auskristallisiert werden kann.

Das Antibioticum fiel in Form tief orange-gelber Plättchen an, die sich bei ca. 240° zersetzen. Obwohl es im Massenspektrum kein Molekel-Ion erkennen lässt, halten wir die aus Analysen und aus der Mikrotitration abgeleitete Bruttoformel $C_{27}H_{28}O_{12}$ für endgültig, da sie mit Abbauergebnissen (s. unten) im Einklang ist. Das IR.-Absorptionsspektrum (Fig. 1) lässt drei Carbonylgruppen erkennen, worunter ein