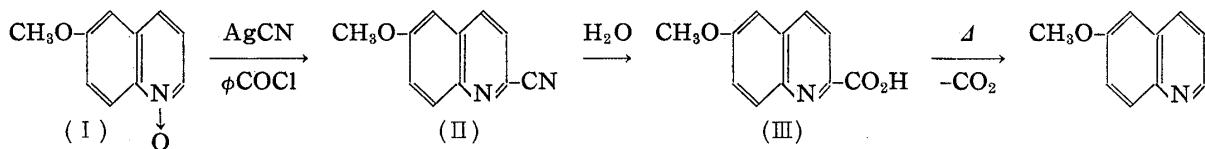


84. Eiji Ochiai,^{*1} Masatomo Hamana,^{*2} Yoshiro Kobayashi,^{*3} und ChikaraKaneko^{*3} : Synthese von Derivaten der Cinchona-Alkaloide.XXXIII.¹⁾ Synthese von 2'-Cyanoderivaten der
Alkaloide der Chinin-Reihe.(ITSUU Laboratorium,^{*1} Pharmazeutisches Institut,
Universität Kiusiu,^{*2} und Universität Tokio^{*3})

Chinolin-1-oxid und einige seiner Derivate ergeben bei der Reissert'schen Reaktion²⁾ das entsprechende 2-Cyanochinolin-Derivat.^{3,4)} Neulich wurde ferner eine Modifikation dieser Methode durch Einwirkung von Silbercyanid und Carbonsäurechlorid in einer Chloroform-Lösung entwickelt, die ebenfalls das entsprechende 2-Cyanochinolin-Derivat mit befriedigender Ausbeute ergibt.⁵⁾ Auf Grund dessen wurde geplant, die Alkaloide der Chinin-Reihe durch Anwendung dieser Reaktion in das entsprechende 2'-Cyanoderivat überzuführen. Die Reaktion wurde zuerst mit 6-Methoxychinolin-1-oxid^{*4} (I) kontrolliert.

(I) wurde nämlich in einer Chloroform-Lösung mit einem Überschuss von Benzoylchlorid und Silbercyanid behandelt und als Reaktionsprodukt ein Monocyanoderivat des 6-Methoxychinolins (II) (Nadeln vom Schmp. 176~177.5°) in einer Ausbeute von 84% der Theorie erhalten. Die Nebenentstehung des entsprechenden Carbostyrils⁵⁾ wurde hierbei nicht beobachtet. (II) zeigte in seinem IR-Spektrum eine CN-Bande bei 2220 cm⁻¹ und ergab beim Verseifen mit methanolischer Kali-Lösung die entsprechende Carbonsäure (III) als Nadeln vom Zers. Pkt. 205~210° (Äthylester : Schmp. 126~128°). Die letztere, die mit der Beschreibung von 6-Methoxychinolin-4-carbonsäure⁶⁾ (Zers. Pkt. 286°) nicht übereinstimmte, ergab beim Erhitzen über ihren Zersetzungspunkt 6-Methoxychinolin (Pikrat: Zers. Pkt. 211~213°). Die Konstitution von (III) und (II) wurde somit als 2-Carboxy- bzw. 2-Cyano-6-methoxychinolin festgestellt. Hierdurch wurde bestätigt, dass die Methoxylgruppe an der 6-Stellung diese Reaktion nicht stört.



Gemäss dieser Bestätigung wurde nun Dihydrochinin-1'-oxid (IV) mit Silbercyanid und Benzoylchlorid in einer Chloroform-Lösung sowie mit Kaliumcyanid und Benzoylchlorid in wässrigem Medium unter Zusatz einer geringen Menge Chloroform durch Umschütteln zur Einwirkung gebracht. Bei beiden Fällen konnte man dasselbe Reaktionsprodukt als Nadeln (V) vom Schmp. 122~124° erhalten, das ein nadelförmiges Monochlorhydrat vom Schmp. 176° und ein prismatisches Monothiocyanat vom Schmp. 154~155° bildete. Die Analysenzahlen der beiden letzteren stimmten mit denjenigen des 2'-Cyano-9-O-benzoyldihydro-

*1 27 Konno-cho, Shibuya-ku, Tokio (落合英二).

*2 Katakasu, Fukuoka (浜名政和).

*3 Hongo, Tokio (小林義郎, 金子主税).

*4 Für das Präparat verdanken wir Herrn Dr. H. Tanida der Shionogi A. G. in Osaka verbindlichst.

1) XXXII. Mitt. E. Ochiai, Masayuki Ishikawa : Tetrahedron, 7, 228(1959).

2) A. Reissert : Ber., 38, 1610(1905).

3) M. Henze : *Ibid.*, 69, 1566(1936).

4) E. Ochiai, I. Nakayama : *Yakugaku Zasshi*, 65B, 582(1945).

5) C. Kaneko : Dieses Bulletin, 8, 286(1960).

6) Z. H. Skraup : *Monatsh.*, 2, 592(1881).

chinins fast überein. Im IR-Spektrum des oben erwähnten Chlorhydrates war eine deutliche CN-Bande bei 2230 cm^{-1} bemerkbar. Erwärmte man das durch die Reaktion mit Silbercyanid erhaltene Rohprodukt, das möglicherweise eine mehr als äquivalente Menge der Benzoylgruppe enthält, sofort mit methanolischer Kali-Lösung, so bekam man das entsprechende Debenzoylderivat (VI) als nadelförmiges Monochlorhydrat vom Zers. Pkt. $235\sim 236^\circ$. Die UV-Spektren von (V) und (VI), die einander sehr ähnlich sind, sind demjenigen von (II) auch ähnlich, obwohl sie im Vergleich zum letzteren etwas mehr bathochromisch sind, im Einklang mit einem auf der 4-Stellung alkylierten Derivat (Fig. 1).

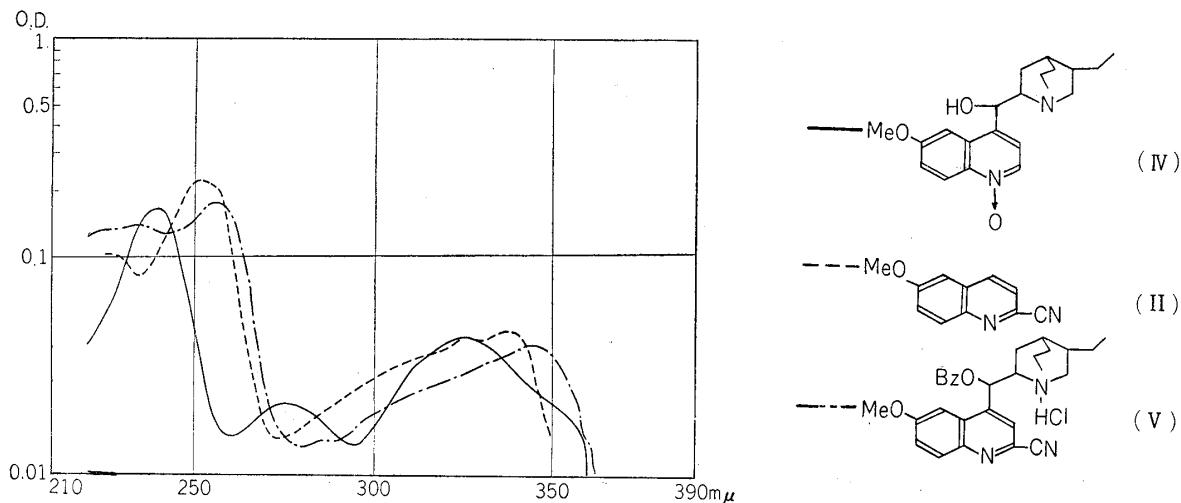
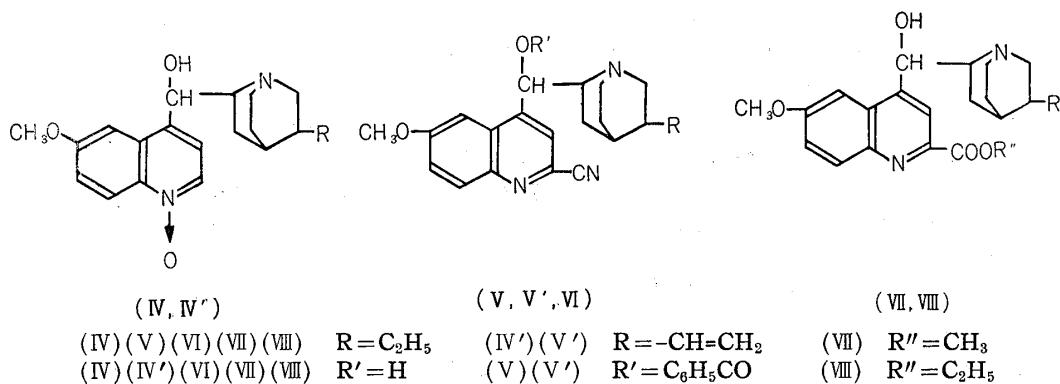


Fig. 1. Ultraviolette Spektren (in MeOH)

(V) zeigte gegen die säurige Verseifung einen grossen Widerstand, man konnte jedoch (V) oder (VI) durch langes Erhitzen mit Natronlauge und darauffolgendes Esterifizieren in den entsprechenden Methyl- (VII: Schmp. $235\sim 238^\circ$) bzw. Äthylester (VIII: Schmp. $188\sim 190^\circ$) überführen. Hierdurch wurde festgestellt, dass (VI) das erzielte 2'-Cyanodihydrochininin und (V) sein 9-O-Benzoylderivat ist.

Ganz analog konnte man durch Behandlung von Chinin-1'-oxid (IV') mit Kaliumcyanid und Benzoylchlorid ein kristallines Produkt mit einer Zusammensetzung $C_{28}H_{27}O_8N_3$ als Nadeln vom Schmp. $200\sim 202^\circ$ (V') in einer Ausbeute von ca. 60% erhalten. Das letztere ergab bei der katalytischen Reduktion ein Produkt, das als Monothiocyanat vom Schmp. $154\sim 155^\circ$ mit (V) identifiziert wurde. Die Konstitution von (V') wurde somit als 2'-Cyano-9-O-benzoylchininin festgestellt.



Experimentelles

Die modifizierte Reissert'sche Reaktion mit 6-Methoxychinolin-1-oxid (I)–6-Methoxychinolin-1-oxid.⁶⁾ Pikrat: Nadeln aus MeOH, Zers. Pkt. $175\sim 176^\circ$. $C_{10}H_9O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$ —Ber.: C, 47.53; H, 2.99; N, 13.86. Gef.: C, 47.67; H, 3.27; N, 13.90.

Eine Lösung von 1 g (I)-Hydrat in 60 ccm CHCl_3 wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, das Filtrat ca. zur Hälfte eingeengt und nach dem Erkalten 1.6 ccm BzCl und 1.84 g AgCN der Reihe nach unter Wasser-Kühlung und Umrührung zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde ferner 4 Std. lang bei Zimmertemperatur umgerührt und dann 1 Std. lang unter Rückfluss auf dem Wasserbad erhitzt. Die vom Unlöslichen abfiltrierte Reaktionslösung wurde nach dem Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft und der kristallinische Rückstand wurde nach einmaligem Waschen mit Äther (der Rückstand: 0.8 g, Schmp. 170~175°) aus Aceton umkristallisiert. Nadeln, Schmp. 176~177.5°(II). $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ON}_2$ —Ber.: C, 71.72; H, 4.38; N, 16.27. Gef.: C, 72.08; H, 4.82; N, 15.64.

Verseifen von (II): 200 mg (II) wurden in einer Lösung von 5 ccm 20-proz. NaOH und 2 ccm MeOH 5 Std. lang auf dem Wasserbad erhitzt, wobei die Entwicklung von Ammoniak-Gas bemerkbar war. Nach dem Erkalten wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. 220 mg schuppenartige Kristalle, die beim Erhitzen bis 280° keine Veränderung zeigten. IR ν_{Nujol} 1628 cm^{-1} (O=C-ONa). $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_2\text{NNa}$ —Ber.: N, 6.22. Gef.: N, 6.38.

Die freie Säure: Nadelchen vom Zers. Pkt. 205~210°(III). $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$ —Ber.: C, 65.02; H, 4.46; N, 6.89. Gef.: C, 65.32; H, 4.43; N, 7.11. 30 mg (III) wurden in einem Ölbad 20~30 Min. lang auf 220~240° erhitzt, wobei Gasentwicklung beobachtet wurde. Das schwarze Reaktionsprodukt wurde mit MeOH ausgezogen und als Pikrat durch Umkristallisieren aus MeOH gereinigt. 15 mg Nadelchen vom Zers. Pkt. 211~213°. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ON} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ —Ber.: C, 49.47; H, 3.12; N, 14.43. Gef.: C, 49.41; H, 2.92; N, 14.89.

Eine Mischprobe mit dem Pikrat des 6-Methoxychinolins zeigte keine Depression des Auftau- und Zersetzungspunktes. Die IR-Spektren beider Präparate stimmten auch völlig überein.

(III)-Äthylester: 50 mg (III) wurden in abs. EtOH gelöst, die Lösung mit getrocknetem HCl-Gas gesättigt, eine Zeitlang auf dem Wasserbad erhitzt und eingedampft. Das zurückgebliebene gelbe nadelförmige Chlorhydrat (Zers. Pkt. 230~233°) wurde mit NaOH-Lösung zersetzt, in CHCl_3 aufgenommen, die CHCl_3 -Lösung nach dem Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft und der Rückstand aus wasserhaltigem MeOH umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 126~128°. IR ν_{Nujol} 1731 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ —Ber.: C, 67.52; H, 5.67; N, 6.06. Gef.: C, 67.65; H, 5.64; N, 6.14.

Die Reissert'sche Reaktion mit Dihydrochinin-1'-oxid (IV)—Zu einer Mischung aus 1.5 g (IV) und 2.6 g KCN in 50 ccm H_2O und 10 ccm CHCl_3 wurden unter Umschütteln 4.5 g BzCl portionsweise innerhalb von 60 Min. zugesetzt und weitere 80 Min. bei Zimmertemperatur umgeschüttelt. Nach dem über Nacht Stehenlassen wurde die Reaktionsmischung mit Na_2CO_3 alkalisch gemacht, mit CHCl_3 extrahiert und der CHCl_3 -Extrakt in einer Lösung aus 30 ccm EtOH und 10 ccm 10-proz. HCl 1 Std. lang auf dem Wasserbad erhitzt. Die Reaktionslösung wurde nach dem Entfärben mit aktiver Kohle eingeengt, Na_2CO_3 -alkalisch gemacht und mit CHCl_3 ausgezogen. Die CHCl_3 -Lösung wurde nach dem Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft, der Rückstand in Benzol gelöst und durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographiert.

Fraktion 1: Ölig und erstarrte nach langem Stehenlassen kristallinisch (1.1 g.). Beim Umlösen aus Aceton schied es sich als Prismen aus. Schmp. 122~124°(V). $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}_3$ —Ber.: N, 9.23. Gef.: N, 9.49.

Thiocyanat: Prismen aus Aceton, Schmp. 154~155°. $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}_3 \cdot \text{HSCN}$ —Ber.: C, 65.80; H, 6.00; N, 10.52. Gef.: C, 66.50; H, 5.90; N, 10.01.

Chlorhydrat: Nadeln aus Äthanol, Schmp. 176°. $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 2\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 62.62; H, 6.33; N, 7.82. Gef.: C, 62.80; H, 6.32; N, 8.58.

Die modifizierte Reissert'sche Reaktion mit Dihydrochinin-1'-oxid (IV)—i) 0.65 g (IV)-Hydrat wurden in 50 ccm CHCl_3 gelöst und nach dem Trocknen über Na_2SO_4 bis etwa 20 ccm eingeengt. Nach dem Erkalten wurden zu dieser Lösung 1.25 ccm BzCl und dann 1.3 g AgCN zugesetzt und nach 4 std. Umrühren bei Zimmertemperatur 1 Std. lang auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung von Silbersalzen abfiltriert, das Filtrat mit einer wässrigen Soda-Lösung wiederholt gewaschen und nach dem Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in einer Lösung von MeOH mit 200 mg KOH 15~20 Min. lang auf dem Wasserbad gelind unterhalb des Siedepunkts des MeOH erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde eingedampft, der Rückstand mit 10-proz. HCl angesäuert und mit Äther ausgezogen. Die Äther-Lösung ergab 600 mg BzOH. Die wässrige Schicht wurde mit CHCl_3 ausgezogen und die CHCl_3 -Lösung nach dem Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft. Der kristalline Rückstand (465 mg) ergab beim Umkristallisieren aus MeOH Nadeln vom Schmp. 176°(V)-Chlorhydrat. IR ν_{Nujol} cm^{-1} : 1730 (CO), 2230 (CN). $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 65.93; H, 6.32; N, 8.22. $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 62.62; H, 6.33. Gef. (bei 100° getrocknet): C, 65.63; H, 6.31; N, 7.50. Gef. (bei 40~50° getrocknet): C, 62.51; H, 6.70. Eine Mischprobe mit (V)-Chlorhydrat zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

ii) 0.65 g (IV)-Hydrat wurde ganz analog wie bei (i) mit BzCl und AgCN behandelt und das so erhaltene ölige Produkt in einer MeOH-Lösung mit 200 mg KOH 2~3 Std. lang auf dem Wasserbad bei 80° erhitzt. Nach analoger Aufarbeitung wurden 0.41 g Chlorhydrat erhalten. Nadeln aus MeOH- H_2O , Zers. Pkt. 235~236°(VI). IR ν_{Nujol} 2230 cm^{-1} (CN). $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 62.13; H, 6.95;

N, 10.35. Gef. : C, 62.77; H, 6.25; N, 9.12.

2'-Methoxycarbonyldihydrochinin (VII) und 2'-Äthoxycarbonyldihydrochinin (VIII)—(V) oder (VI) wurde mit 5N NaOH unter Zusatz einer geringen Menge EtOH auf dem siedenden Wasserbad 4~5 Std. lang erhitzt und die Reaktionsmischung ganz analog wie bei der Esterifizierung von (III) aufgearbeitet. Die Ausbeute der Ester betrug etwa 70% der Theorie.

2'-Methoxycarbonyldihydrochinin (VII) : Nadeln aus MeOH-Aceton, Schmp. 235~238°(u. Zers.). IR ν_{Nujol} 1719 cm⁻¹ (CO). $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$ —Ber. : C, 68.72; H, 7.34; N, 7.29. Gef. : C, 69.26; H, 6.95; N, 8.03.

2'-Äthoxycarbonyldihydrochinin (VIII) : Nadeln aus Aceton oder Benzol, Schmp. 188~190°. IR ν_{Nujol} 1717 cm⁻¹ (CO). $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ —Ber. : C, 67.78; H, 7.67; N, 6.87. Gef. : C, 68.03; H, 7.77; N, 6.94.

Die Reissert'sche Reaktion mit Chinin-1'-oxid (IV)—1.5 g (IV')-Thiocyanat, 2.6 g KCN und 4.5 g BzCl wurden in einer Mischung aus 50 ccm CHCl_3 ganz analogerweise wie bei der Reaktion mit (IV) behandelt und aufgearbeitet. Das so erhaltene basische ölige Produkt erstarrte bei Zusatz einer geringen Menge MeOH kristallin. Diese Kristalle wurden abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert. 1.1 g Nadeln vom Schmp. 200~202°(V'). $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_3$ —Ber. : C, 74.15; H, 6.00; N, 9.27. Gef. : C, 74.05; 74.29; H, 5.70; 5.89; N, 9.41.

Die Mutterlauge des Rohproduktes wurde eingedampft, der Rückstand in Benzol gelöst und durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographiert. Von den leicht ausgeflossenen Fraktionen wurde noch 0.11 g (V') erhalten.

Katalytische Reduktion von (V') : 0.5 g (V') wurden in einer Aceton-Lösung mit 0.1 g Pd-Kohle (Pd : 40%) katalytisch reduziert. H_2 -Aufnahme : ca. 28.8 ccm bei Zimmertemperatur. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung und die Waschlösung wurden zusammen eingedampft, der schwer kristallisierbare Rückstand wurde in einer MeOH-Lösung mit NH_4SCN umgesetzt und 0.5 g rohes Thiocyanat erhalten. Das letztere ergab beim Umkristallisieren aus Aceton-MeOH Prismen vom Schmp. 154~155°, die bei einer Mischprobe mit (V)-Thiocyanat keine Depression des Schmelzpunktes zeigten.

Verseifen von (V') mit verd. HCl : Beide Ansätze i) und ii) ergaben nur das unveränderte Ausgangsmaterial.

i) 0.1 g (V') wurde in einer Lösung aus 5 ccm EtOH und 5 ccm 10-proz. HCl 1 Std. lang auf dem Wasserbad erhitzt.

ii) 0.1 g (V') in 5 ccm EtOH und 20 ccm 20-proz. HCl wurde 2 Std. lang auf dem Wasserbad erhitzt.

Zusammenfassung

Chinin-1'-oxid bzw. Dihydrochinin-1'-oxid ergibt bei der Reissert'schen Reaktion das entsprechende 2'-Cyano-9-O-benzoylderivat des Chinins bzw. Dihydrochinins. Die modifizierte Reissert'sche Reaktion des Dihydrochinin-1'-oxides mit Silbercyanid und Benzoylchlorid in einer Chloroform-Lösung ergibt ebenfalls das 2'-Cyano-9-O-benzoyldihydrochinin. Zur Konstitutionsbestimmung des letzteren und zur Kontrolle der Reaktion wurde 6-Methoxychinolin-1-oxid der modifizierten Reissert'schen Reaktion unterworfen und 2-Cyano-6-methoxychinolin mit guter Ausbeute erhalten. 2'-Methoxycarbonyl- und 2'-Äthoxycarbonyl-derivate des Dihydrochinins wurden hergestellt.

(Eingegangen am 14. Oktober, 1959)