

Die Drehwerte der je aus 2 Methoxyrubylchloriden erhaltenen Methoxyrubane  $C_{18}H_{22}ON_2$  (282.19) sind, wie es die Theorie verlangt, der Größe nach gleich, der Drehungsrichtung nacheinander entgegengesetzt.

(+)-Methoxyruban, hergestellt aus (+)-Methoxyrubylchlorid:  $[\alpha]_D^{25}$  (in Äthanol):  $+127.3^\circ$  ( $\alpha$ :  $+4.47^\circ$ ;  $l = 2$  dm,  $c = 1.7552$ ) und hergestellt aus (+)-Chlorid:  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+129.0^\circ$  ( $\alpha$ :  $+4.67^\circ$ ;  $l = 2$  dm,  $c = 1.8080$ ).

(-)-Methoxyruban, hergestellt aus (-)-Chlorid:  $[\alpha]_D^{25}$  (in Äthanol):  $-129.5^\circ$  ( $\alpha$ :  $-7.42^\circ$ ,  $l = 2$  dm,  $c = 2.8640$ ) und hergestellt aus (-)-Chlorid:  $[\alpha]_D^{25}$  (in Äthanol):  $-129.4^\circ$  ( $\alpha$ :  $-1.70^\circ$ ;  $l = 1$  dm,  $c = 0.5252$ ).

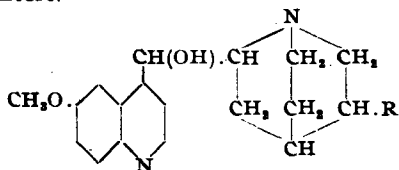
Die Desoxyverbindungen von China-Alkaloiden zeigen eine Neigung<sup>31)</sup> zur Bildung von gut kristallisierenden Hydraten<sup>32)</sup>. Die gleiche Neigung wurde auch beim (+)-Methoxyruban beobachtet (farblose Kristalle vom Schmp.  $66^\circ$ ). Dagegen war aus dem Präparat des (-)-Methoxyrubans bisher noch kein Hydrat in festem Zustande zu erhalten.

### 83. Vlado Prelog, Rativoj Seiwerth, Suzana Heimbach-Juhász und Pavao Stern: Synthetische Versuche in der Reihe der China-Alkaloide, II. Mitteil.\*): Über die Synthese der 6'-Methoxy-rubanole-(9).

[Aus d. Institut für Organ. Chemie d. Techn. Fakultät u. d. Wissenschaftl. Laborat. d. Kaštel A.-G., Zagreb, Jugoslawien.]

(Eingegangen am 27. Februar 1941.)

Die Synthese des Chinins Ia oder seines Dihydro-Derivates Ib<sup>1)</sup> ist durch die große Zahl (16) der möglichen Stereoisomeren erschwert. Neben anderen Schwierigkeiten hat auch diese Tatsache die meisten Forscher, die sich mit der praktischen Synthese der Malaria-Bekämpfung befaßten, von der Synthese des Chinins auf die Untersuchung anderer Chinolin-Derivate gelenkt, was auch bekanntlich zu bedeutenden praktischen Erfolgen führte. Wenn man in der Chininformel das Vinyl in 3-Stellung durch Wasserstoff ersetzt, so kommt man zu den stereochemisch weit einfacheren 6'-Methoxy-rubanolen-(9) Ic. Diese besitzen von den 4 asymmetrischen Kohlenstoffatomen des Chinins nur 2 und kommen demnach in 4 stereoisomeren Formen vor, was eine Synthese bedeutend erleichtert.



Ia Chinin



Ib Dihydrochinin



Ic 6'-Methoxy-rubanole-(9)



Bevor wir uns zu neuen synthetischen Versuchen\*) in der Reihe solcher einfacheren Ruban-Derivate entschlossen haben, wollten wir feststellen, inwiefern die antimalarische Wirkung bei dem Ersetzen der Seitenkette in 3-

<sup>31)</sup> Hierauf soll später näher eingegangen werden.

<sup>32)</sup> Siehe z. B. bei Desoxychinin und Desoxychinidin oben in der Tafel auf S. 638.

\*) I. Mitteil.: B. 72, 1325 [1939].

<sup>1)</sup> Rabe u. Mitarbb., B. 64, 2487 [1931].

Stellung des Chinuclidin-Kerns durch Wasserstoff bestehen bleibt. Da in der referierenden Literatur keine diesbezügliche Angabe zu finden war, haben wir, um möglichst schnell zum Ziele zu gelangen, die Synthese der 6'-Methoxy-rubanole-(9) nach dem von Rabe vorgezeichneten Wege durchgeführt.

Nach den Arbeiten von Rabe und seiner Schule entsprechen den vier möglichen stereoisomeren 6'-Methoxy-rubanol-(9), welche durch die asymmetrischen C-Atome 8 und 9 verursacht sind, in der Reihe der natürlichen China-Alkaloide die Isomerenpaare Chinin-Chinidin, Epichinin-Epichinidin. Von diesen zeigen die beiden ersten eine antimalarische Wirkung, während sich Epichinin und Epichinidin im Vogelmalaria-Versuch als unwirksam erwiesen haben<sup>2)</sup>. Wenn die Seitenkette in 3-Stellung für die antimalarische Wirkung keine große Bedeutung haben sollte, so könnte man erwarten, daß eines der beiden diastereomeren Paare der 6'-Methoxy-rubanole-(9) eine solche Wirkung besitzt.

Rabe, Kindler und Wagner<sup>3)</sup> haben die Darstellung des 6'-Methoxy-rubanons-(9), des Ausgangsmaterials für die Synthese der 6'-Methoxy-rubanole-(9) beschrieben. Wir haben ihre Darstellung aus Chininsäureäthylester und *N*-Benzoyl-piperidylpropionsäure-äthylester nachgearbeitet und gewisse Abweichungen unserer Ergebnisse von den ihrigen feststellen können, die in dem Versuchsteil beschrieben sind.

Die katalytische Hydrierung des 6'-Methoxy-rubanons-(9) in alkoholischer Lösung mit Platinosyd gab uns als Hauptprodukt ein racemisches Isomerenpaar der 6'-Methoxy-rubanole-(9) A, welches in Form eines schön krystallisierenden Pikrats isoliert werden konnte. Das Pikrat des zweiten diastereomeren Paares B konnte durch fraktionierte Krystallisation aus der Mutterlauge in kleiner Menge abgeschieden werden. Aus dem Pikrat A, das als Hauptprodukt isoliert wurde, konnte ein schön krystallisierendes Dihydrochlorid bereitet werden. Dieses zeigte eine dem Chininhydrochlorid gleichwertige Wirkung auf die Vogelmalaria, geprüft nach Roehl<sup>4)</sup>, worüber schon an einem anderen Ort kurz berichtet wurde<sup>5)</sup>.

Als unsere erste Mitteilung bereits im Druck war, fanden wir in der Fußnote einer Arbeit von Rabe<sup>6)</sup>, daß in seinem Laboratorium die Synthese der 6'-Methoxy-rubanole-(9) von Hrn. Dr. G. Hagen<sup>7)</sup> ausgearbeitet wurde. Wir haben uns daher gleich an Hrn. Prof. Rabe gewandt, und kamen durch dessen Liebenswürdigkeit in den Besitz der Dissertation von Hrn. Hagen. Hr. Prof. Rabe berichtet in der vorangehenden Arbeit dieses Heftes ausführlich über die in seinem Laboratorium ausgeführten Arbeiten. Der Hauptunterschied zwischen seinen und unseren Ergebnissen liegt darin, daß sich die vier in seinem Laboratorium dargestellten optisch aktiven 6'-Methoxy-rubanole-(9) im Vogelmalaria-Test nach Roehl als unwirksam zeigten, worauf inzwischen Rabe, Hagen und Voss<sup>8)</sup> in einer kurzen Mitteilung schon hingewiesen haben. Nachdem wir unsere Ergebnisse wiederholt geprüft haben,

<sup>2)</sup> Dirscherl, Thron u. Voss, A. **521**, 56 [1936].

<sup>3)</sup> B. **55**, 532 [1922].

<sup>4)</sup> Arch. Schiffs- u. Tropen-Hyg. **30**, 311 [1926].

<sup>5)</sup> Naturwiss. **28**, 750 [1940].

<sup>6)</sup> Journ. prakt. Chem. [N. F.] **151**, 67 [1938].

<sup>7)</sup> Die Synthese der vier stereoisomeren 6'-Methoxy-rubanole und die Umwandlung von Rubanol-(9) in Rubane. Dissertat. Hamburg 1934 (D 18).

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

können wir für diesen von dem unseren abweichenden Befund vorläufig keine Erklärung finden.

Nicht nur die chemotherapeutische sondern auch die pharmakologische Prüfung unseres racemischen 6'-Methoxy-rubanols-(9) A ergab, daß eine weitgehende Ähnlichkeit mit den natürlichen China-Alkaloiden besteht, worüber im Versuchsteil berichtet wird. Es scheint demnach, nach unseren Versuchen, daß die Seitenkette in 3-Stellung des Chinuclidin-Kerns und die damit verbundene Asymmetrie der Chinin-Molekel keine große Bedeutung für die physiologischen Wirkungen des Chinins besitzt, was bei der bekannten Empfindlichkeit der physiologischen Wirksamkeit auf kleinste stereochemische Änderungen nicht vorauszusehen war.

### Beschreibung der Versuche.

#### 6'-Methoxy-rubatoxanon-(9).

Die Kondensation von Chininsäure-äthylester mit *N*-Benzoyl-piperidylpropionsäure-äthylester wurde von den früheren Autoren<sup>3)7)</sup> mit Natriumäthylat durchgeführt. Die Ausbeuten sind stark von der Qualität des verwendeten Natriumäthylats abhängig, wir haben darum dieses durch Natriumstaub ersetzt. 7.85 g (1.3 Äquiv.) Chininsäureäthylester und 7.63 g (1 Äquiv.) *N*-Benzoyl-piperidylpropionsäure-äthylester wurden in 5 ccm Benzol mit einer Suspension von 1.22 g (2 Äquiv.) Natriumstaub in 10 ccm absol. Benzol unter Rühren und Rückfluß 4 Stdn. erhitzt. Das Reaktionsprodukt verwandelte sich dabei in eine braune, feste Masse, welche noch weitere 9 Stdn. erhitzt wurde. Nach dem Erkalten wurde mit Eis zersetzt und die nicht-kondensierten Anteile wurden mit Benzol extrahiert. Nach dem Ansäuern mit eiskalter 10-proz. Schwefelsäure schied sich das ölige Produkt aus; es wurde in Chloroform aufgenommen. Nach dem Verjagen des Chloroforms blieben 9.37 g (88% d. Th.) des  $\beta$ -Ketonsäureesters als nichtkrystallisierbares Öl zurück.

9.37 g  $\beta$ -Ketonsäureester wurden 4 Stdn. mit 100 ccm Salzsäure 1:1 unter Rückfluß verseift. Die ausgeschiedene Benzoesäure wurde mit Äther entfernt, das Keton mit Natronlauge in Freiheit gesetzt und in Chloroform aufgenommen. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms blieben 3.84 g (55% d. Th.) 6'-Methoxy-rubatoxanon-(9) als gelbes Öl zurück. Die Gesamtausbeute der beiden Reaktionen beträgt demnach 47% d. Theorie.

#### 6'-Methoxy-8-brom-rubatoxanon-(9).

Die Bromierung des 6'-Methoxy-rubatoxanons-(9) wurde in Anlehnung an ältere Vorschriften<sup>9)</sup> in 48-proz. Bromwasserstoffsäure durchgeführt. 3.84 g des Ketons wurden in 17 ccm der Säure gelöst und unter Erhitzen eine Lösung von 2.34 g Brom in 26 ccm Bromwasserstoffsäure eingetropfelt. Während der Bromierung wurde mit einer Quarzlampe beleuchtet. Im Dunkeln entsteht neben dem erwünschten Produkt ein weiteres, sehr wahrscheinlich am Chinolin-Kern bromiertes Derivat, wodurch die Ausbeuten herabgesetzt werden. Nach beendeter Reaktion wurde die Bromwasserstoffsäure im Vak. bei niedriger Temperatur abdestilliert und der Rückstand nach dem Auflösen in wenig Wasser weiterverwendet.

<sup>9)</sup> Kaufmann, B. 46, 2920 [1913].

## 6'-Methoxy-rubanon-(9).

Das erhaltene Brom-Derivat wurde mit 100 ccm Äther überschichtet und unter starkem Rühren mit 80 ccm 5-proz. Natriumcarbonat-Lösung tropfenweise versetzt. Nach beendeter Eintropfen wurden 25 ccm *n*-Natronlauge zugegeben und weiter  $\frac{1}{2}$  Stde. gerührt. Die wäßrige Schicht wurde erschöpfend mit Äther ausgezogen, die Ätherauszüge wurden mit Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. 1.92 g (50.5% d. Th.) des rohen 6'-Methoxy-rubanons-(9) blieben als hellgelbes, krystallisierendes Öl zurück. Das 6'-Methoxy-rubanon-(9) kann ohne große Verluste durch Überführung in sein Monopikrat leicht rein erhalten werden.

Das Monopikrat krystallisiert aus Alkohol oder Aceton in schönen, gelben, rechtwinkligen Plättchen mit paralleler Auslöschung, Schmp.  $211^{\circ}$  bis  $211.5^{\circ}$ .

20.995 mg Sbst.: 42.0 mg  $\text{CO}_2$ , 8.1 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 5.327 mg Sbst.: 0.627 ccm  $\text{N}_2$  (20°, 756 mm).

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_9\text{N}_5$  (525.2).

Ber. C 54.85, H 4.41, N 13.33.

Gef. „ 54.56, „ 4.32, „ 13.54.

Das Monopikrolonat wurde aus Alkohol umkrystallisiert und schmolz bei  $226^{\circ}$ .

4.498 mg Sbst.: 0.583 ccm  $\text{N}_2$  (20°, 754 mm).

$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{N}_6$  (560.27). Ber. N 15.00. Gef. N 14.98.

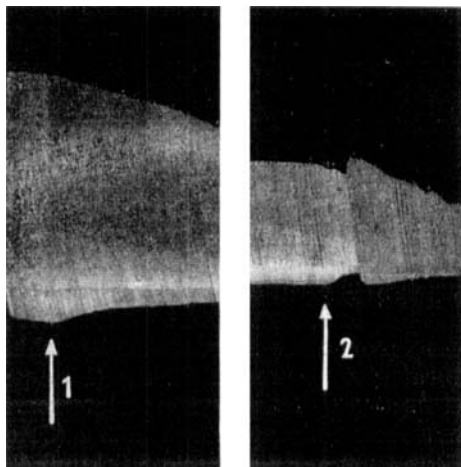
Rabe, Kindler und Wagner<sup>3)</sup> gaben für das Monopikrat Schmp.  $173\text{—}174^{\circ}$ , für das Monopikrolonat Schmp.  $148\text{—}150^{\circ}$  an.

Das freie 6'-Methoxy-rubanon-(9) ließ sich aus dem reinen Monopikrat in guter Ausbeute regenerieren. Es erstarrte zu einer blaßgelblichen, krystallinischen Masse, welche aus Äther umkrystallisiert wurde. Derbe, schwach gelbliche Krystalle vom Schmp.  $90\text{—}91^{\circ}$ .

24.820 mg Sbst.: 66.4 mg  $\text{CO}_2$ , 15.3 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 5.086 mg Sbst.: 0.429 ccm  $\text{N}_2$  (18.5°, 755 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$  (296.16). Ber. C 72.93, H 6.81, N 9.45. Gef. C 72.96, H 6.90, N 9.81

Wenn wir die Bromierung des 6'-Methoxy-rubatoxanons-(9) im Dunkeln ausgeführt hatten, erhielten wir beim Auflösen des rohen 6'-Methoxy-rubanons-(9) in Alkohol eine schwer lösliche, schwach gelbliche Substanz, welche nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei  $270\text{—}271^{\circ}$  schmolz. Nach der Analyse und der Unempfindlichkeit des Produktes gegen Alkali



Versuch am isolierten Froschherz nach Straub. 6'-Methoxy-rubanol-(9)-dihydrochlorid A: bei 1 1:10.000, bei 2 1:2.500 (in Ringer-Lösung). Nach 2 sieht man das Bild des sogenannten Herzblocks; nach der Unterbrechung der Verbindung Vorhöfe-Kammern arbeiten die Kammern in verlangsamten Rhythmus. Dasselbe Bild erhält man mit Chinidindihydrochlorid.

läßt sich schließen, daß es sich um ein am Chinolin (vielleicht in 5'-Stellung) bromiertes 6'-Methoxy-rubatoxonon-(9) handelt.

21.065 mg Sbst.: 44.4 mg CO<sub>2</sub>, 10.7 mg H<sub>2</sub>O. — 6.634 mg Sbst.: 0.431 ccm N (23°, 753 mm). — 10.424 mg Sbst.: 5.252 mg AgBr.

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Br (377.08). Ber. C 57.28, H 5.61, N 7.43, Br 21.20.

Gef. „ 57.48, „ 5.68, „ 7.42, „ 21.44.

#### 6'-Methoxy-rubanol-(9).

650 mg des reinen 6'-Methoxy-rubanons-(9) wurden in 10 ccm Methanol gelöst und mit 100 mg vorreduziertem Platinoxid in 5 ccm Methanol hydriert. Nach der Absorption von etwas mehr als 1 Mol. H<sub>2</sub> stand die Hydrierung still. Zu der filtrierten Lösung des Hydrierungsproduktes wurden 500 mg Pikrinsäure in Methanol zugegeben. Es schieden sich dabei 500 mg Krystalle des 6'-Methoxy-rubanol-(9)-monopikrats A mit dem Schmp. 224—225° aus. Der Schmelzpunkt änderte sich nicht nach Umlösen aus Alkohol.

21.609 mg Sbst.: 43.5 mg CO<sub>2</sub>, 9.5 mg H<sub>2</sub>O. — 3.850 mg Sbst.: 0.452 ccm N<sub>2</sub> (20°, 741 mm).

C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>O<sub>9</sub>N<sub>5</sub> (527.2). Ber. C 54.63, H 4.78, N 13.28. Gef. C 54.91, H 4.91, N 13.34.

Aus der Mutterlauge krystallisierten durch Einengen weitere 340 mg eines uneinheitlichen Pikrats mit unscharfem Schmp. 170—190°, aus dem sich durch Auskochen mit Aceton nach fraktionierter Krystallisation aus Alkohol das unter dem Mikroskop einheitliche 6'-Methoxy-rubanol-(9)-monopikrat B gewinnen ließ; Schmp. 226°, Mischschmp. mit dem Pikrat A 210°, Ausb. 20 mg.

4.403 mg Sbst.: 8.86 mg CO<sub>2</sub>, 1.98 mg H<sub>2</sub>O. — 3.262 mg Sbst.: 0.382 ccm N<sub>2</sub> (24°, 748 mm).

C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>O<sub>9</sub>N<sub>5</sub> (527.2). Ber. C 54.63, H 4.78, N 13.28. Gef. C 54.88, H 5.03, N 13.25.

6'-Methoxy-rubanol-(9)-dihydrochlorid A: 450 mg des Pikrats A wurden mit 2-proz. Salzsäure und Nitrobenzol geschüttelt, die wäßrige Schicht wurde mit Äther erschöpfend ausgezogen und im Vak. unter 30° vorsichtig eingedampft. Es blieben 320 mg eines farblosen, krystallinischen Salzes zurück, welches aus absol. Alkohol umkrystallisiert wurde. Farblose dünne Nadeln von bitterem Geschmack, Schmp. 239—240°. Die Lösungen zeigen im U.V. eine sehr intensive blaue Fluoreszenz. Das Dihydrochlorid verliert bei scharfem Trocknen Chlorwasserstoff, ohne dabei seinen Schmelzpunkt wesentlich zu ändern.

4.171 mg Sbst.: 0.279 ccm N<sub>2</sub> (21°, 743 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (371.12). Ber. N 7.55. Gef. N 7.59.

Die pharmakologische Prüfung des 6'-Methoxy-rubanol-(9)-dihydrochlorides A (ausgeführt von P. Stern) zeigte folgende Ergebnisse:

Toxizitäts-Bestimmung an weißen Mäusen subcutan: D.L.M 4—5 mg/20 g, für Chininhydrochlorid wurde D.L.M 5 mg/20 g, für Chinidinhydrochlorid D.L.M 7.5 mg/20 g gefunden.

Wirkung auf den Blutdruck: 1 mg/1 kg erniedrigt vorübergehend den Blutdruck der Katze, eine etwas schwächere Wirkung wurde nach der Vagusdurchschneidung beobachtet. Qualitativ ähnlich, jedoch in stärkerem Maße, setzt das Chininhydrochlorid den Blutdruck herab. Auf die glatte Muskulatur wirkt die Substanz lähmend ebenso wie das Chininhydrochlorid. Der Dünndarm des Meerschweinchens wurde in Tyrode-Lösung, in welcher die Substanz

in einer Konzentration von 1:10000 gelöst war, langsam dilatiert, und es ließ sich auf dem vergifteten Organ weder mit Bariumchlorid noch mit Pilocarpin ein Krampf auslösen.

Die motorischen Nervenenden werden bei Dosen von 10 mg/40 g Frosch ebensowenig wie mit derselben Dosis des Chininhydrochlorids gelähmt.

Interessant ist die Wirkung auf das isolierte Froschherz nach Straub. Die Substanz erzeugt in der Konzentration von 1:2500 einen sogenannten Herzblock (Abbild.), ähnlich wie ihn das Chinidinhydrochlorid verursacht, während Chininhydrochlorid nur allgemein lähmend wirkt. Über die Antimalaria-Wirkung (geprüft nach Roehlan mit Plasmodium relictum infizierten Kanarienvögeln) wurde schon berichtet<sup>5)</sup>. Seitdem wurden solche Versuche mehrere Male wiederholt und zeigten dabei das gleiche Ergebnis.

#### 84. Walter Hückel und Walter Jahnentz: Dielektrisches Verhalten stickstoffhaltiger Heterocyclen in wäßriger Lösung.

[Aus dem Chem. Institut d. Universität u. Techn. Hochschule Breslau.]

(Eingegangen am 27. Februar 1941.)

Aus den Eigenschaften der Lösungen von Imidazol und Methylimidazol in Benzol hatte sich ergeben, daß die Moleküle dieser Verbindungen in Benzol-Lösung nach Art der Zwitter-Ionen gebaut sind, was auch das anomale Verhalten dieser Lösungen verständlich machte<sup>1)</sup>. Pyrazol, dessen Lösungen keine Anomalitäten zeigen, besitzt, wie sein im Vergleich zum Imidazol kleines Dipolmoment erkennen läßt, keine Zwitter-Ionen-Struktur. Da sich typische Zwitter-Ionen-Bildner in wäßriger Lösung durch eine deutliche Erhöhung der Dielektrizitätskonstanten zu erkennen geben, wurde das dielektrische Verhalten von wasserlöslichen Heterocyclen mit mehreren Stickstoffatomen untersucht. Dabei war von vornherein zu erwarten, daß die Effekte wesentlich kleiner sein würden, denn der Abstand der entgegengesetzt geladenen Stickstoffatome, im Imidazol schätzungsweise 2.2 Å, ist viel kleiner als der Abstand der geladenen Gruppen beispielsweise in der Zwitter-Ionen-Form des Glykokolls, und es ist durch die Untersuchungen von G. Devoto und J. Wyman jr. bekannt, daß das für Zwitter-Ionen-Bildner charakteristische D.K.-Inkrement

$\delta = \frac{de}{dc}$  mit steigendem Abstand der geladenen Gruppen zunimmt. Dafür bietet sich aber bei den wasserlöslichen stickstoffhaltigen Heterocyclen die Möglichkeit eines Vergleiches dieses Inkrements mit dem Dipolmoment, die bei den bisher fast ausschließlich untersuchten Aminosäuren wegen deren Unlöslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln nicht vorhanden ist; dort ist nur eine Abschätzung des Dipolmoments aus den molekularen Dimensionen der Zwitter-Ionen bildenden Moleküle vorzunehmen.

#### Meßmethodik.

Die zum Messen benutzte Apparatur war der von G. Devoto<sup>2)</sup> angegebenen nachgebildet. In einem Lecherschen System wurden stehende Wellen erzeugt, deren Länge gemessen wurde. In verschiedenen Punkten unterschied sich aber die Apparatur von der Devotos, weshalb sie hier kurz skizziert sei.

<sup>1)</sup> W. Hückel, J. Datow u. E. Simmersbach, Ztschr. physik. Chem. Abt. A **186**, 129–179 [1940].

<sup>2)</sup> Gazz. chim. Ital. **60**, 199 [1930].