

Die Aufspaltung des Ozonids führte zu reiner Tridecylsäure, die strahlig kristallin erstarrte, S. Z. = 256 (Theorie 252), Schmp. 40° (Lit. 44°).

Tetradecan-(2)-sulfonat: 100 g Tetradecanol-(2) (hergestellt durch Umsetzung der Grignard-Verbindung des *n*-Dodecylbromids mit Acetaldehyd) wurden durch Einleiten von Bromwasserstoffsäure bei 80–85° in das 2-Brom-tetradecan übergeführt. Dieses wurde mit Natriumsulphydrat in methanolisch-isopropylalkoholischer Lösung zum 2-Mercapto-tetradecan umgesetzt¹¹⁾, welches mittels Ozons zur Tetradecan-sulfonsäure-(2) oxydiert wurde.

Die Kalischmelze wurde wie früher durchgeführt. Aus 68 g des Natriumsalzes der Tetradecan-sulfonsäure-(2) erhielt man schließlich 27 g Tetradecegemisch, das bei der oxydativen Ozonolyse 18.1 g Säuregemisch von der Säurezahl 273.0 ergab. Aus dieser Säurezahl errechnet sich – unter der Annahme, daß nur Laurinsäure und Tridecylsäure gebildet wurde – ein Verhältnis von etwa 62:38*).

153. Willy Logemann, Lorenzo Caprio, Luigi Almirante und Alberto Meli: Vereinfachte Rauwolfia-Alkaloid-Modelle, II. Mitteil.¹⁾: Über die Darstellung von Derivaten des 17.19-Dimethoxy-18-hydroxy-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimbans

[Aus dem Istituto Carlo Erba per Ricerche Terapeutiche, Milano]

(Eingegangen am 27. Dezember 1955)

Es wird die Synthese des 17.19-Dimethoxy-18-hydroxy-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimbans und einiger seiner Ester beschrieben. Sie unterscheiden sich in der pharmakologischen Wirkung vollkommen von den Fettsäureestern der entspr. 17-Methoxy-Verbindung und verhalten sich wie ein sehr schwach wirksames Reserpin.

In der I. Mitteilung¹⁾ haben wir über Fettsäureester des 17-Methoxy-18-hydroxy-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimbans berichtet. Diese Ester zeigen am anästhesierten Hund sowohl eine Blutdrucksenkung als auch eine Adrenalin-Umkehrung und ein Verschwinden des Carotissinus-Reflexes, ähnlich wie man es bei den Gesamtalkaloiden von Rauwolfia-Spezies festgestellt hat.

Bei der Verfolgung dieser Arbeiten haben wir den Einfluß weiterer Sauerstoffgruppen im Ring E auf die pharmakologische Wirkung dieser Substanzen untersucht. Es wird nicht sehr leicht sein, eine Carboxygruppe, wie sie beim Reserpin vorhanden ist, einzuführen, weil wir bei dem von uns gewählten Syntheseweg nach Hahn und Mitarbb.²⁾ von einer substituierten Phenylbrenztraubensäure ausgehen und die Substitution durch eine Carboxygruppe schwierig ist. Aus diesem Grunde haben wir das 17.19-Dimethoxy-18-hydroxy-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimban (I) hergestellt, eine Verbindung, die im Ring E eine zusätzliche OCH₃-Gruppe enthält. Bei der Synthese haben

¹¹⁾ F. Asinger, H. Eckoldt u. G. Richter, J. prakt. Chem. IV, Bd. 2, 240 [1955].

*) Diese Arbeit wurde im Jahre 1944 im Hauptlaboratorium der Leuna-Werke ausgeführt.

¹⁾ I. Mitteil.: W. Logemann, L. Almirante, L. Caprio u. A. Meli, Chem. Ber. 88, 1952 [1955].

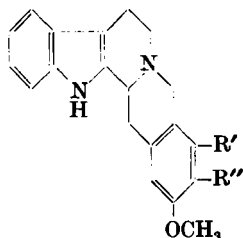
²⁾ a) G. Hahn u. H. Werner, Liebigs Ann. Chem. 520, 123 [1935]; b) G. Hahn u. A. Hansel, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 2192 [1938].

wir den verhältnismäßig leicht zugänglichen Syringaaldehyd in das schon von F. Mauthner³⁾ beschriebene Azlacton übergeführt, das wir zur 3.5-Dimethoxy-4-hydroxy-phenylbrenztraubensäure verseift haben. Durch Kondensation mit Tryptamin wird 3-[3.5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin erhalten, das mit Formaldehyd in I verwandelt wird.

Von dem 17.19-Dimethoxy-18-hydroxy-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimban (I) haben wir den Propionsäureester hergestellt, um ihn in seinen pharmakologischen Eigenschaften mit dem in der I. Mitteilung beschriebenen Propionsäureester des 17-Methoxy-18-hydroxy-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimbans vergleichen zu können.

Da das Reserpin der Rauwolfia-Alkaloide mit Trimethoxy-benzoesäure verestert ist, haben wir auch diesen Ester synthetisiert und in die pharmakologischen Untersuchungen einbezogen.

Diese Verbindungen sind im folgenden zusammengestellt:



I: $R' = \text{OCH}_3$; $R'' = \text{OH}$

II: $R' = \text{OCH}_3$; $R'' = \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$

III: $R' = \text{OCH}_3$; $R'' = \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ (3.4.5)

Das Ergebnis der pharmakologischen Untersuchung von II ist überraschend. Am anästhesierten Hunde ist bei einer Dosierung von 10 mg/kg der Carotissinus-Reflex nur für kurze Zeit gehemmt, die Blutdrucksenkung ist von kurzer Dauer, und die Reaktion auf Adrenalin ist unbeeinflusst.

So ist durch die weitere Einführung einer OCH_3 -Gruppe das pharmakologische Bild weitgehend geändert und die Verbindung II würde einem sehr schwach wirksamen Reserpin entsprechen.

Wir haben dann auch den Trimethoxy-benzoesäureseter III untersucht. Bei einer Dosierung von 10 mg/kg haben wir am anästhesierten Hunde kaum einen Effekt gesehen, wenn man von einer gewissen Verstärkung der Adrenalinwirkung absieht. Eine größere Konzentration haben wir wegen der Schwerlöslichkeit der Substanz nicht anwenden können.

Im Versuchsteil wird dann noch die Darstellung des 3.4.5-Trimethoxy-benzoesäureesters des 17-Methoxy-18-hydroxy-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimbans beschrieben.

Die pharmakologische Prüfung dieser Substanz am anästhesierten Hunde hat mit einer Dosis von 10 mg/kg im Vergleich mit den aliphatischen Estern der ersten Mitteil. (l. c.¹⁾) eine schwächere Wirkung gezeigt. Die Blutdrucksenkung ist nicht von sehr langer Dauer, und die Adrenalinwirkung ist gehemmt, aber nicht vollkommen unterdrückt. Man kann daraus den Schluß ziehen, daß die Veresterung mit Trimethoxy-benzoesäure, der Estergruppe des Reserpins, zu keiner Verstärkung der pharmakologischen Wirkung führt.

Wir danken den Herren I. Battarra und C. Cervini für experimentelle Mitarbeit.

³⁾ J. prakt. Chem. [2] 92, 194 [1915].

Beschreibung der Versuche

3.5-Dimethoxy-4-hydroxy-phenylbrenztraubensäure: 21.6 g 2-Phenyl-4-[3.5-dimethoxy-4-acetoxy-benzal]-oxazon- (5) (Azlacton aus Syringaaldehyd, dargestellt nach F. Mauthner³⁾) wurden 6 Stdn. mit 200 ccm 20-proz. Natronlauge unter Rückfluß erhitzt. Die Ammoniak-Entwicklung hörte nach dieser Zeit fast vollkommen auf. Dann wurde die Lösung unter starker Kühlung mit konz. Salzsäure neutralisiert (Temperatur unter 10°) und mit verd. Salzsäure auf p_H 4 eingestellt. Die ausgefallene Benzoesäure wurde abfiltriert und das Filtrat dreimal mit Äther extrahiert, um die in Lösung befindliche Benzoesäure zu entfernen. Die Mutterlauge säuerte man dann mit konz. Salzsäure stark an und ließ sie zwei Tage im Eisschrank kristallisieren. Ausb. 8.5 g. Schmp. 198° nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser.

$C_{11}H_{12}O_6$ (240.2) Ber. C 55.0 H 5.04 Gef. C 55.0 H 5.22

Oxim: Das Oxim wurde aus der Ketosäure in wäßrig-alkalischer Lösung mit Hydroxylamin hergestellt. Schmp. 151° nach Kristallisation aus Wasser.

$C_{11}H_{13}O_6N$ (255.2) Ber. N 5.49 Gef. N 5.50

3-[3.5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-hydrochlorid: 5.5 g 3.5-Dimethoxy-4-hydroxy-phenylbrenztraubensäure wurden in 600 ccm Wasser durch Erwärmen gelöst und mit 4.35 g Tryptamin-hydrochlorid, in 40 ccm Wasser gelöst, 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 4.7 g. Das Hydrochlorid war sehr hygroskopisch und schmolz unscharf zwischen 194–196°.

$C_{20}H_{22}O_3N_2 \cdot HCl$ (374.9) Ber. N 7.47 Gef. N 7.06

Die Base wurde aus wäßriger Lösung mit 10-proz. Ammoniak in Freiheit gesetzt. Schmp. 240° nach mehrfachem Umkristallisieren aus wäßrigem Methanol. Die Base war stark hygroskopisch und verfärbte sich am Licht.

$C_{20}H_{22}O_3N_2$ (338.4) Ber. N 8.28 Gef. N 7.97

17.19-Dimethoxy-18-hydroxy-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimban-hydrochlorid (entspr. I): 1.6 g des voranstehend beschriebenen Hydrochlorids wurden in 100 ccm Wasser mit einigen Tropfen verd. Salzsäure gelöst. Dann stellte man die Lösung mit Natriumacetat auf p_H 3.7 ein, fügte 0.09 ccm Formaldehydlösung (40-proz.) hinzu und ließ die Reaktionsmischung 7 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Der gebildete Niederschlag (1.2 g) wurde zweimal aus Methanol und einigen Tropfen Wasser umkristallisiert. Schmp. 213–214°.

$C_{21}H_{22}O_3N_2 \cdot HCl$ (386.9) Ber. N 7.24 Gef. N 7.04

Die Base wurde aus wäßriger Lösung durch Neutralisieren mit verd. Ammoniak in Freiheit gesetzt. Nach dem Kristallisieren aus Äthanol zeigte die Substanz einen Schmp. von 95°, der nach dem Trocknen bei 80° über Diphosphorpentoxid i. Hochvak. und nochmaligem Kristallisieren und Trocknen i. Hochvak. bei 80° auf 185° anstieg. Viele dieser Substanzen halten hartnäckig Lösungsmittel fest, was auch schon K. Bodendorf und H. Eder⁴⁾ beim Raupin und G. Hahn und A. Hansel⁵⁾ beim 17-Methoxy-18-hydroxy-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimban beschrieben haben.

17.19-Dimethoxy-18-propionyloxy-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimban-hydrochlorid (entspr. II): 1 g der voranstehenden Base wurden in 5 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst und mit 1 ccm Propionsäure-anhydrid versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde in 50 ccm Eiswasser gegossen und mit verd. Salzsäure angesäuert. Es schied sich ein Öl ab, das durch Anreiben fest wurde. Schmp. 243° nach Kristallisieren aus Äthanol.

$C_{24}H_{26}O_4N_2 \cdot HCl$ (442.9) Ber. N 6.33 Gef. N 6.31

Die Base erhielt man analog wie oben. Schmp. 113–114°.

17.19-Dimethoxy-18-[3.4.5-trimethoxy-benzoyloxy]-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimban (III): 0.5 g Hydrochlorid von I wurden mit 2 ccm

⁴⁾ Chem. Ber. 87, 818 [1954].

⁵⁾ l. c. ^{2b)}, S. 2196.

Aceton und 0.2 g Natriumhydroxyd in 4 ccm Wasser versetzt. Dann wurden bei etwa 0° 0.4 g 3.4.5-Trimethoxy-benzoylchlorid in 3 ccm Aceton langsam unter starkem Rühren hinzugegeben. Nach ca. 2 Stdn. goß man in 100 ccm Eiswasser und filtrierte den gebildeten Niederschlag ab (0.2 g). Er wurde zweimal aus Methanol umkristallisiert und schmolz bei 156° (Zers.).

$C_{31}H_{32}O_7N_2 \cdot 2H_2O$ (580.6) Ber. C 64.12 H 6.25 N 4.83 OCH_3 26.7

Gef. C 64.4 H 5.8 N 4.33 OCH_3 26.5

Aus dem Filtrat wurden durch Ansäuern mit verd. Salzsäure ca. 0.2 g des Ausgangsmaterials zurückgewonnen.

17-Methoxy-18-[3.4.5-trimethoxy-benzoyloxy]-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimban: 0.5 g 17-Methoxy-18-hydroxy-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimban wurden mit 2 ccm Aceton und 0.14 g Natriumhydroxyd in 4 ccm Wasser versetzt. Bei etwa 0° wurden 0.4 g 3.4.5-Trimethoxy-benzoylchlorid in 2 ccm Aceton langsam unter starkem Rühren hinzugegeben. Es schied sich ein Öl ab, und man ließ noch $\frac{1}{2}$ Stde. weiterrühren. Nach Anreiben wurde das Öl fest. 0.6 g. Schmp. 142° nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol.

$C_{30}H_{30}O_6N_2 \cdot H_2O$ (532.6) Ber. C 67.65 H 6.05 N 5.26 Gef. C 67.32 H 5.82 N 5.54

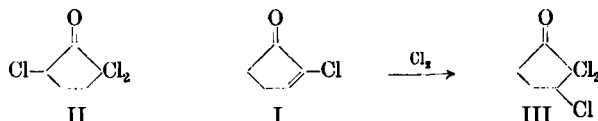
154. Hans-Werner Wanzlick und Eberhard Peiler: Chlorierungsprodukte des Cyclopentanons, II. Mitteil.¹⁾: Eine neue Reduktinsäure-Synthese

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg]

(Eingegangen am 4. Januar 1956)

Bei der dreifachen Chlorierung des Cyclopentanons entsteht 2.2.3-Trichlor-cyclopentanon-(1). Die Hydrolyse ergibt Reduktinsäure.

Die Chlorierung des Cyclopentanons führt unter geeigneten Bedingungen zum 2-Chlor-cyclopenten-(1)-on-(3) (I)¹⁾. Im Zuge unserer Bemühungen, weitere Cyclopentanon-Chlorierungsprodukte zu isolieren, erhielten wir ein gesättigtes Trichlorketon, in dem wir zunächst aus naheliegenden Gründen das 2.2.5-Trichlor-cyclopentanon-(1) (II) vermuteten:



Die genauere Untersuchung des neuen Stoffes, insbesondere das Studium seiner Bildung, führte aber zu der Erkenntnis, daß hier das 2.2.3-Trichlor-cyclopentanon-(1) (III) vorliegt. Das Trichlorketon III entsteht aus Chlor-cyclopentanenon (I) durch Chloraddition. Während es nämlich äußerst schwierig ist, das neue Trichlorketon aus Cyclopentanon-Chlorierungsansätzen herauszufractionieren — es wird hier hartnäckig von anderen, noch unbekannten Verbindungen begleitet —, gelingt die Darstellung von III leicht, wenn man Chlor-cyclopentenon (I) zunächst isoliert¹⁾ und dann mit Chlor umsetzt.

¹⁾ I. Mitteil.: H.-W. Wanzlick u. G. Gollmer, Chem. Ber. 88, 281 [1955].