70. Eiji Ochiai, Goro Kobayashi, Masatomo Hamana und Tsutomu Sugasawa:

Synthese von Derivaten der Cinchona-Alkaloiden. XXI.

Synthese von 2'-Chlorderivaten der Cinchona-Alkaloiden.

(Pharmaz. Institut d. Medizin. Fakultät d. Universität Tokyo* und aus d. Chemischen Laboratorium d. Tokyo Pharmaz. Hochschule Frauen-Abteilung**)

2'-Chlorderivate der Cinchona-Alkaloiden sind dank ihrer Reaktivität des 2'-ständigen Chloratoms gegen die nucleophil, Substitution zur Herstellung von verschiedenartigen 2'-substituierten Derivaten wertvoll. Sie werden aus dem ar.-Mono-*N*-oxyd der Alkaloiden über das 2'-Oxyderivat durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf dem letzteren hergestellt, wobei die 9-ständige Hydroxylgruppe durch Acylierung vorher geschützt werden muss.¹⁾

Andererseits wurde es schon festgestellt, dass das Aminoxyd der Chinolin-Reihe beim Erwärmen mit Phosphoroxychlorid in das entsprechende 2-Chlorchinolin übergeht.²⁾ Bei Anwendung dieser Reaktion auf dem ar.-Mono-*N*-oxyd der Chinin-Reihe muss man aber darauf berücksichtigen, dass es eine Hydroxylgruppe trägt, die mit Phosphoroxychlorid reagiert. In der Tat wurde bei der direkten Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf Dihydrochinin-ar.-*N*-oxyd nur harzige Masse erhalten, die sich nicht krystallisieren liess. Wendet man aber dabei Chloroform als Lösungsmittel an, um die Reaktion zu mildern, so wurden farblose Nadeln vom Schmp. 194–195° erhalten, deren Analysenzahlen mit dem 2'-Chlordihydrochinin bzw. 9-Chlordihydrochinin-ar.-*N*-oxyd (C₂₀H₂₅O₂N₂Cl) übereinstimmen. Sie sind in Lipoiden leichter löslich als das Ausgangsmaterial und bilden nadelförmiges Dichlorhydrat vom Zers. Pkt. 270–272°. Ihre Konstitution wurde durch die unten angegebenen 3 Versuche als 2'-Chlordihydrochinin festgestellt.

(1) Die Verbindung gibt ein nadelförmiges Monoacetat (C₂₂H₂₇O₃N₂Cl. 1/4 H₂O) vom Smp. 166–168°, welches in dem ursprünglichen Alkohol verseifbar ist.

(2) Bei der katalytischen Reduktion der Verbindung mit Palladium-Kohle in Aethanol-Lösung wurde Dihydrochinin erhalten.

(3) Durch Umsetzung der Verbindung mit Natriumbutylat in Butanol-Lösung wurde 2'-Butoxyhydrochinin erhalten.

Ganz analogerweise gibt Chinin-ar.-*N*-oxyd bei der Einwirkung von Phosphoroxychlorid in Chloroform-Lösung 2'-Chlorchinin vom Smp. 205–206° mit ebenso guter Ausbeute. Beim Umsetzen des letzteren mit Natriumbenzylat geht es in das entsprechende Benzyl-oxyderivat (Nadeln, Smp. 163–164°) über, welches bei der katalytischen Reduktion in 2'-Oxyhydrochinin und beim Verseifen mit Salzsäure in 2'-Oxychinin übergeht, sodass die Konstitution des ersten damit versichert wurde.

Die Umsetzung des ar.-*N*-oxydes der Chinin-Reihe mit Phosphoroxychlorid in Chloroform-Lösung vollzieht sich also nur mit der Umwandlung des Chinolin-*N*-oxyd-Teils in das entsprechende 2-Chlorchinolin, ohne dass die Hydroxylgruppe der 9-Stellung an der Reaktion teilnimmt, und zwar ist die Ausbeute mässig. Hiermit wurde ein neuer Weg zur Herstellung von 2-Derivaten der Cinchona-Alkaloiden geöffnet.

Die oben beschriebenen Veränderungen der Alkaloiden wurden unter bildlich angezeigt.

* Bunkyo-ku, Tokyo.

** Uenosakuragi-cho, Daito-ku, Tokyo.

1) Ochiai, Okamoto, Kobayashi: Diese Zeitschr., **68**, 109 (1948); Ochiai, Okamoto: Ibid., **68**, 32 (1948); Ochiai, Kobayashi: Ibid., **70**, 391 (1950).

2) Ochiai, Sai, Ishikawa: Diese Zeitschr., **63**, 280 (1943).

Beschreibung der Versuche

Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf Dihydrochinin-ar.-N-oxyd—1 g. gut getrocknetes Dihydrochinin-ar.-N-oxyd wurde in 9 cc. Chloroform gelöst und bei Eiskühlung 1.4 g. Phosphoroxychlorid eingetropft. Die Reaktionsmischung wurde auf dem Wasserbade unter Rückfluss gekocht, wobei sie sich unter Entwicklung von Chlorwasserstoff reagierte. Nach ca. 2 Stunden wurde die Reaktionsmischung nach dem Erkalten auf Eis gegossen, die untere rotbraune Chloroform-Schicht einmal mit 5% iger Natronlauge und dann mit Wasser gewaschen, über Glaubersalz getrocknet und das Filtrat vom Lösungsmittel abdestilliert. Der krystallinische Rückstand wurde aus Benzol umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 194–195°. Die Ausbeute 0.5 g.

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$ —Ber.: C, 66.6; H, 7.0; N, 7.7. Gef.: C, 66.16; H, 7.03, N, 7.21.

Chlorhydrat: Nadeln aus Aceton-Methanol. Zers. Pkt. 270–272°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl} \cdot 2\text{HCl}$ —Ber.: C, 55.4; H, 6.3. Gef.: C, 55.38; H, 6.06.

Einwirkung von Essigsäureanhydrid—0.5 g. des Chlorderivates wurden mit 5 cc. Essigsäureanhydrid in einem Rohr 2 Stunden lang im siedenden Wasser erhitzt. Der fast farblose Röhreninhalt wurde im Vacuum von überschüssigen Essigsäureanhydrid abdestilliert, der Rückstand mit wenigem Wasser verdünnt, natron-alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde nach dem Trocknen mit Glaubersalz abgedampft und der Rückstand aus Aceton umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 166–168°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 64.8; H, 6.8; N, 6.9. Gef.: C, 64.71; H, 6.41; N, 6.71.

Verseifen des Acetates—0.2 g. Acetat wurden in 5 cc. 15% iger Salzsäure gelöst, auf dem Wasserbade 30 Minuten erhitzt und nach dem Erkalten mit Natronlauge alkalisch gemacht. Der hierbei ausgeschiedene Niederschlag wurde mit Essigester ausgezogen und der Essigesterauszug aus Benzol umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 194–195°. Eine Mischprobe, mit dem ursprünglichen Chlorderivat zeigte keine Depression.

Katalytische Reduktion—0.5 g. des Chlorderivates wurden in 15 cc. Aethanol gelöst, mit Palladium-Kohle katalytisch reduziert, wobei ca. 40 cc. Wasserstoff aufgenommen wurde. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde abgedampft, mit Ammoniak versetzt und mit Essigester ausgezogen. Die Essigester-Lösung wurde nach dem Trocknen mit Glaubersalz vom Lösungsmittel durch Destillieren

befreit und der krystallinisch erstarrte Rückstand aus Aceton umkrystallisiert. Schmp. 168–170°. Eine Mischprobe mit Dihydrochinin zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

Umsetzung mit Natriumbutylat—0.5 g. des Chlorderivates wurden in 10 cc. *n*-Butanol gelöst, eine Lösung von 0.2 g. Natrium in 6 cc. *n*-Butanol versetzt und auf dem Oelbade 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde im Vacuum vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in verd. Salzsäure gelöst, mit aktiver Kohle behandelt und nochmals im Vacuum verdampft. Der Rückstand wurde in wenigem Wasser gelöst, ammoniak-alkalisch gemacht und der dabei ausgeschiedene Niederschlag aus Benzol umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 160°. Eine Mischprobe mit 2'-Butoxydihydrochinin zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf Chinin-ar.-*N*-Oxyd—1 g. gut getrocknetes Chinin-ar.-*N*-oxyd wurde in 10 cc. Chloroform gelöst, 1.4 g. Phosphoroxychlorid versetzt und auf dem Wasserbade 2 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wurde ganz analogerweise wie beim Dihydrochinin-ar.-*N*-oxyd behandelt. Nadeln aus Benzol. Schmp. 205–206°. Die Ausbeute 0.7 g.

$C_{20}H_{23}N_2O_2Cl$ —Ber.: C, 66.9; H, 6.4. Gef.: C, 66.1; H, 6.63.

2'-Benzyl oxychinin—1.3 g. 2'-Chlorchinin wurden in 10 cc. Benzylalkohol gelöst. Hierauf wurde eine Lösung von 0.7 g. Natrium in 15 cc. Benzylalkohol zugesetzt und auf dem Oelbade 3 Stunden lang auf 110–120° erhitzt, wobei eine sofortige Trübung bemerkt wurde. Die Reaktionsmischung, die beim Erkalten gallertartig wird, wurde im Vacuum verdampft, der Rückstand in verd. Salzsäure gelöst, mit Aether durchgeschüttelt und die wässrige Schicht ammoniak-alkalisch gemacht. Der hierbei ausgeschiedene Niederschlag wurde in Chloroform aufgenommen und der Chloroform-Rückstand (1.2 g.) in einer Benzol-Lösung chromatographisch gereinigt. Nadeln vom Schmp. 163–164°. Die Ausbeute 0.4 g.

$C_{27}H_{39}N_2O_3$ —Ber.: C, 75.4; H, 7.0. Gef.: C, 75.37; H, 7.01.

Ueberführung in 2'-Oxydihydrochinin—0.1 g. Probe wurde in 5 cc. verd. Salzsäure gelöst und mit Palladium-Kohle (Pd: 40%) bis zur Sättigung katalytisch reduziert. Blättchen aus einem Gemisch von Chloroform und mit Wasser gesättigtem Aether. Zers. Pkt. 243–245°. Sie sind in Natronlauge löslich und zeigen schwach violette Färbung mit $FeCl_3$ -Lösung.

Jodmethylat: Nadeln aus Alkohol, Zers. Pkt. 283–284°.

Die freie Base sowie ihr Jodmethylat zeigte je bei einer Mischprobe mit dem entsprechenden Präparat des 2'-Oxydihydrochinins keine Depression des Auftau- sowie Zersetzungspunktes.

Ueberführung in 2'-Oxychinin—0.1 g. Probe wurde in 5 cc. 5% iger Salzsäure gelöst und auf dem Wasserbade 10 Minuten lang erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung ammoniak-alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgezogen. Der Chloroform-Auszug wurde aus Chloroform umkrystallisiert. Blättchen, Zers. Pkt. 240–245°. Sie sind in Natronlauge löslich und zeigen schwach violette Färbung mit $FeCl_3$ -Lösung.

Jodmethylat: Nadeln aus Alkohol, Zers. Pkt. 274–275°.

Die freie Base sowie ihr Jodmethylat zeigt je bei einer Mischprobe mit dem entsprechenden Präparat des 2'-Oxychinin keine Depression des Auftau- und Zersetzungspunktes.

Diese Versuche wurden unter Mitwirkung von Frl. Ohta u. Frl. Ishii und mit der Unterstützung des Unterrichtsministerium zur Förderung der Naturwissenschaften durchgeführt, wofür wir uns zu grossem Dank verpflichtet fühlen.

Zusammenfassung

ar.-Mono-*N*-oxyd des Chinins und Dihydrochinins wurden durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid in Chloroform-Lösung je in das entsprechende 2'-Chlorderivat übergeführt. Hiermit ist ein neuer Weg zur Herstellung von 2'-substituierten Cinchona-Alkaloiden geöffnet worden.

(Eingegangen am 25 November, 1950)