

Universitäts- und Landesbibliothek Tirol

Studie in der Reihe der Vucinsynthese

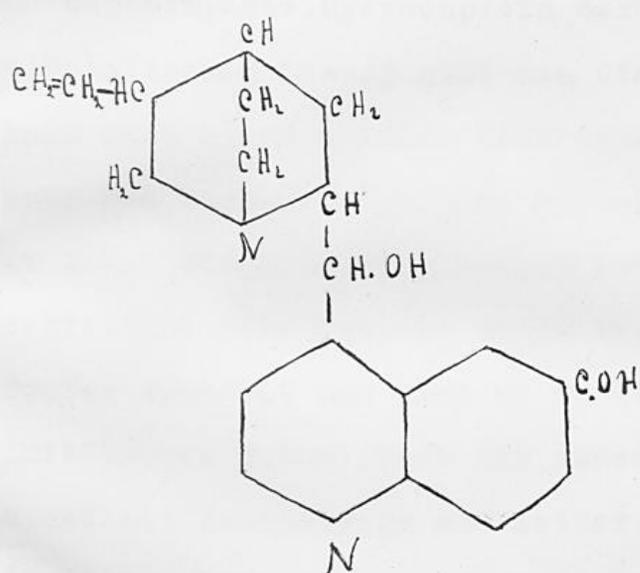
Kalpasanowa, Donka

1927

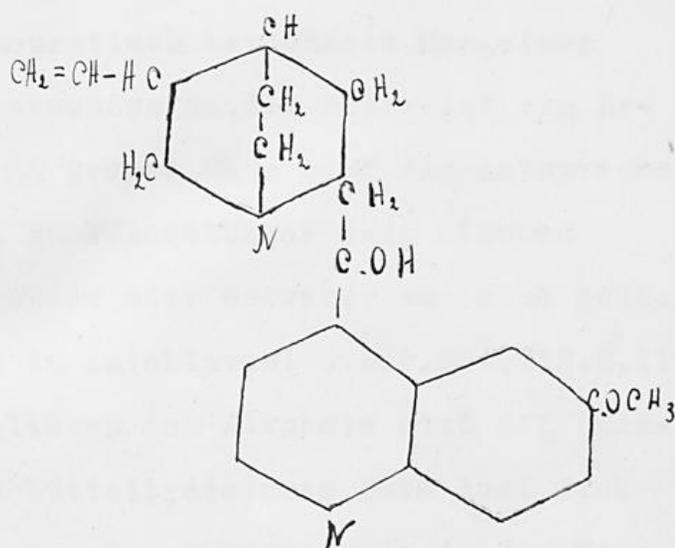
Theoretischer Teil I

studie in der Reihe der Vucinsynthese.

Das entmethylierte Chinin, also der dem Chinin entsprechende Abkömmling des Paraoxychinolins-ist in einer von *Remija pedunculata* abstammenden Rinde aufgefunden und als Cuprein bezeichnet worden. Es konnte durch Methylierung auch in Chinin überführt werden. Die höheren Homologen des Hydrocupreins haben starke Desinfektionswirkung auf pathogene Bazillen. Es kommen in den Handel, Eucupin, das Chlorhydrat des Isoamylhydrocupreins, Vucin,¹⁾ das Isooctylhydrocuprein. (Das Vucin ist genannt nach dem Städtchen Vouziers, in dessen Kriegslazarett seine umfangreiche Anwendung zuerst stattfand.) Mit letzterem wurden sehr günstige Erfahrungen bei der vorbeugenden Behandlung von Weichteilwunden, Gelenksverletzungen und Gasbrand erzielt.



Cuprein



Chinin

Diese Körper, die nichts anderes als Phenoläther des Hydrocupreins sind, lassen sich darstellen nach der allgemeinen Methode zur Darstellung von Phenoläthern-aus Phenolsalzen bei der Einwirkung von Halogenalkylen. (Der einfachste Phenoläther, das Anisol, entsteht nach

1) .R.Klapp, Deutsch.med.Wochenschr.43,1380(1917)
 J.Morgenroth, Ber.der deutsch.Pharm.Ges.29,233,(1919)
 C.1919,I.S.122

der Gleichung: $C_6H_5ONa + JCH_3 = C_6H_5OCH_3 + NaJ$).

Zum ersten Male wurde diese Reaktion zur Darstellung von Chinin-homologen von den beiden Franzosen E.Grimaux und A.Arnaud¹⁾ angewandt. Später wurde dieselbe auf Hydrocuprein übertragen²⁾, einerseits, weil nach Morgenroth die in der Seitenkette hydrierten Chininhomologen stärkere physiologische Wirkung haben als die entsprechenden Verbindungen in welchen die Vinylgruppe nicht aufgehoben ist. Andererseits ist das Cuprein ein seltenes Alkaloid, welches nicht synthetisch dargestellt werden kann. Dagegen kann Hydrocuprein leicht synthetisch aus Chinin gewonnen werden, so dass der technischen Darstellung der höheren Homologen des Hydrochinins nichts entgegen steht. Die von Grimaux und Arnaud publizierte Methode zur Darstellung von Chinin Derivaten lässt sich auch für die Darstellung von Hydrochinin Derivaten anwenden. Sie besteht in Folgendem:

Cuprein, bzw. Hydrocuprein werden in Alkohol gelöst und zu der alkoholischen Lösung gibt man die theoretisch berechnete Menge (man kann auch einen kleinen Ueberschuss anwenden) Na, die nötig ist zum Ersatz des Wasserstoffes der saureren OH Gruppe. Dann wird das entsprechende Alkylhalogenid eingetragen und am Rückflusskühler 6-10 Stunden erhitzt, je nach dem die Reaktion leichter oder schwerer vor sich geht. Später arbeitet man auch unter Druck in Autoklaven (D.R.P. 254, 712. B. 11. Friedländer S. 986). Nach dem Abdestillieren des Alkohols wird der Rückstand mit Natronlauge und Aether geschüttelt; die neue Base löst sich in Aether, während unverändertes Cuprein oder Hydrocuprein in der Natronlauge bleiben.

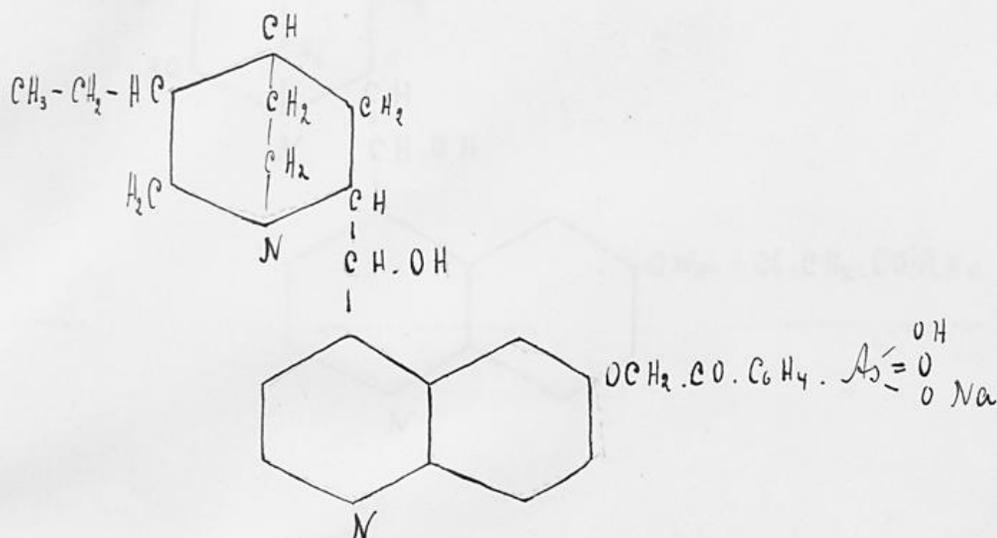
Der wichtigste Körper der Hydrochinin Homologen ist das Vucin, Jsocetylhydrocuprein. Von seinem Namen hat die Synthese von Hydrochinin Derivaten den Namen Vucinsynthese erhalten.

Wir haben uns die Aufgabe gestellt nach der Vucinsynthese einen Körper darzustellen, welcher, wie aus unten gegebener Formel zu er-

1) E.Grimaux u.A.Arnaud
C.r. 112. 774 C. 1891 I 978
C.r. 112. 1364 C. 91 II 308
C.r. 114. 672 C 92 I 713
C.r. 114. 548 C 92 I 754
C.r. 118. 1303 C 94 II 154

2) D.R.P. 254, 712 B. 11
Friedländer S 986

sehen ist, in der Seitenkette eine Arsingruppe enthält:

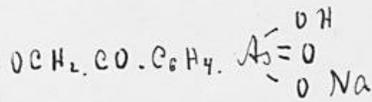
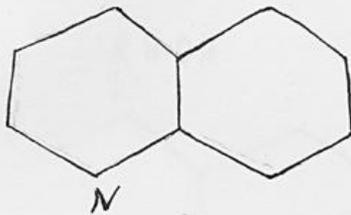
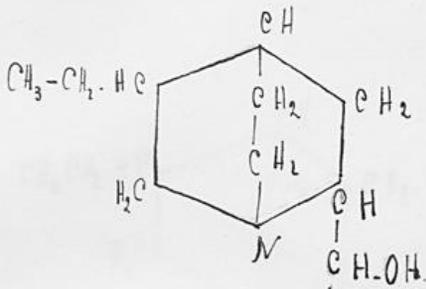
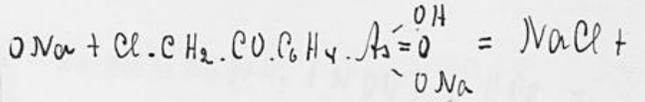
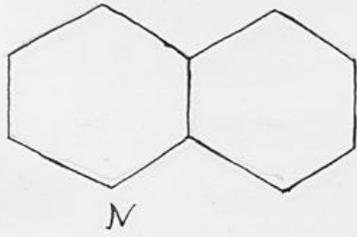
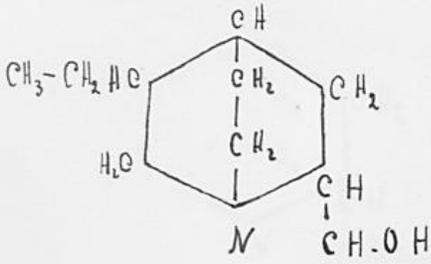


Dabei waren zwei Möglichkeiten vorhanden: 1) Entweder das Hydrocuprein Natrium mit dem Körper $\text{Cl}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{As}\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{O} \\ \text{ONa} \end{matrix}$.welcher in sich schon die Arsingruppe hat, nach der Vucinsynthese zu kondensieren, oder 2) zuerst die Kondensation von Hydrocuprein Natrium mit dem Aminokörper $\text{Cl}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NH}_2$ auszuführen und über das Kondensationsprodukt durch die Bart'sche Reaktion die Arsingruppe einzuführen. Bis zum gewünschtem Körper könnten wir über die folgenden Zwischenprodukte kommen:

A.

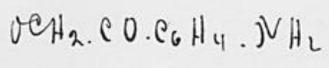
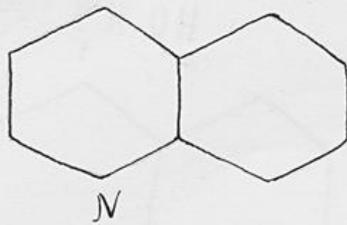
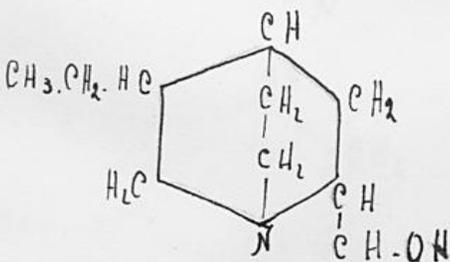
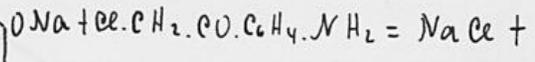
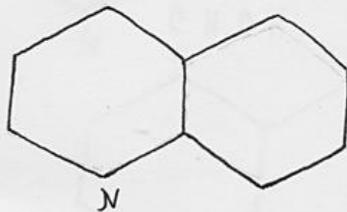
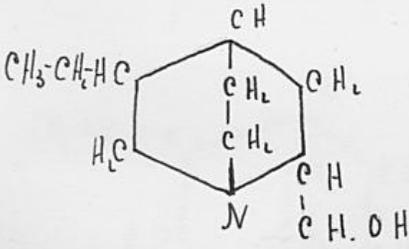
- 1) $3 \text{ Cl}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH} + \text{P Cl}_3 = 3 \text{ Cl}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COCl} + \text{H}_3\text{PO}_3$
 Chloroessigsäure Chloracetylchlorid
- 2) $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{NH}_2 + \text{Cl}\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_5 = \text{C}_6\text{H}_5\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_5 + \text{H Cl}$
 Anilin Benzoylchlorid Benzoylanilin
- 3) $\text{Cl}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COCl} + \text{C}_6\text{H}_5\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_5 = \text{Cl}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_5 + \text{HCl}$
 (in Gegenwart von Aluminiumchlorid Friedel -Crafts'sche Reaktion)
- 4) $\text{Cl}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_5 + \text{H}_2\text{O} + \text{HCl} = \text{Cl}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2\cdot\text{HCl} + \text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{COOH}$
 Chloracetylbenzoylanilin Chloracetylanilinchlorhydrat
- 5) $\text{Cl}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2 \cdot \text{NOOH} + \text{HCl} = \text{Cl}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{N}_2\text{Cl} + 2\text{H}_2\text{O}$
 $\text{Cl}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{N}_2\text{Cl} + \text{Na}_2\text{H AsO}_3 = \text{Cl}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{As}\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{O} \\ \text{ONa} \end{matrix} + \text{N}_2 + \text{NaCl}$

6)

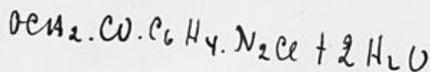
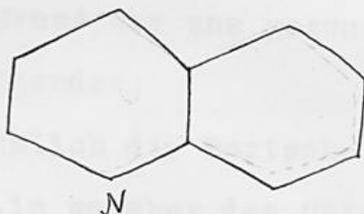
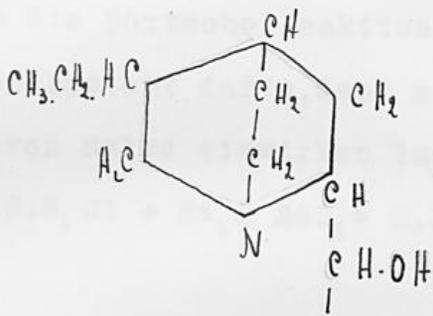
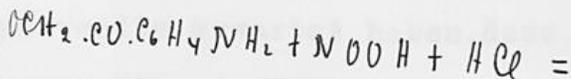
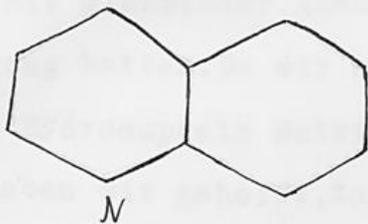
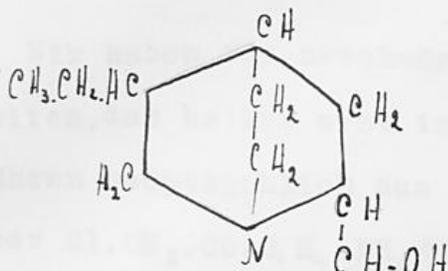


b.

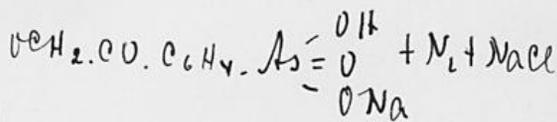
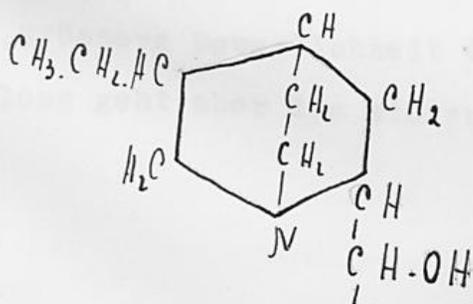
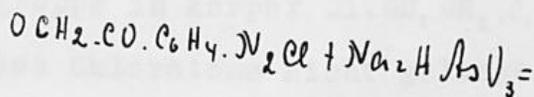
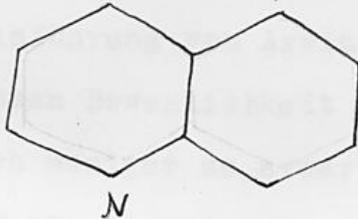
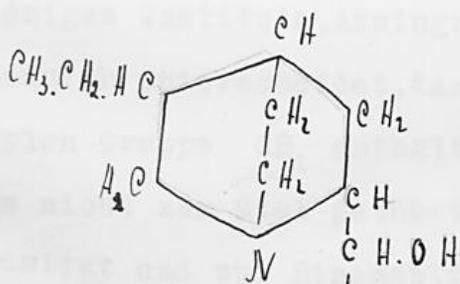
1) wie bei 1a, 2) wie bei 2a 3) wie bei 3a 4) wie bei 4a



6)



7)



Wir haben für zweckmässiger gefunden nach dem zweiten Schema zu arbeiten, das heisst erst in dem Kuppelungsprodukt die Arsingruppe einzuführen hauptsächlich aus zwei Gründen. Die Reaktionen die uns zum Körper $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$ führen, verlaufen, wenn auch mit befriedigender, so nicht gerade mit glänzender Ausbeute, so dass wir von dem Körper nur 5-6 g zur Verfügung hatten. Da wir andererseits erwartet haben, dass die Kondensation mit Hydrocuprein Natrium glatt und mit guter Ausbeute verlaufen wird, haben wir gehofft, dass durch die Kondensation, durch welche ein Körper von grösserem Molekular Gewicht als das Ausgangsprodukt erhalten wird, möglich wäre, mehr Material anzuschaffen, mit welchem die Bartsche Reaktion ausgeführt werden könnte. (Die Bartsche Reaktion besteht darin, dass man auf Diazoverbindungen arsenige Säure oder deren Salze einwirken lässt, wobei aromatische Arsinsäuren entstehen. $\text{R} \cdot \text{N}_2 \cdot \text{Cl} + \text{Na}_2\text{HAsO}_3 = \text{R} \cdot \text{As} \begin{matrix} - \text{OH} \\ = \text{O} \\ - \text{ONa} \end{matrix} + \text{NaCl} + \text{N}_2$)

Der zweite Grund, der uns gezwungen hat, nach dem zweiten Schema zu arbeiten war folgender:

Es musste nämlich die Bartsche Reaktion über den Körper $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$, in welcher das Chloratom grosse Beweglichkeit besitzt, ausgeführt werden. Die mehrmals wiederholten Versuche von Studenten am hiesigen Institute, Arsingruppe im Körper, der sich von dem meinen nur dadurch unterscheidet, dass er statt der Carbonylgruppe >Co eine Methylen Gruppe CH_2 enthält, also die Formel $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$ hat, haben nicht zum Ziel geführt, da dieser Körper ein bewegliches Cl Atom besitzt und zur Ringschliessung neigt. (Dissertation Maulwurf, Graz, 1926). Wenn die Einführung von Arsingruppe in Körper $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$ wegen der grossen Beweglichkeit des Chloratoms nicht gelungen ist, so war bei mir noch weniger zu erwarten, dass die Arsenierung gehen werde, weil in meinem Fall, wegen der Nachbarschaft der Carbonylgruppe, noch eine grössere Beweglichkeit des Chloratoms zu erwarten ist. Durch die Kuppelung geht aber das störende Chloratom weg.

Zuerst wurde in genügender Menge Chloracetylchlorid (P.de Wilde, A.130.372) dargestellt nach der bekannten Methode zur Darstellung von Säurechloriden, aus Säure und Phosphorhalogenid (Reaktion 1). Nach der Friedel - Crafts'schen Reaktion musste aus dem letzteren und Anilin der Körper $Cl.CH_2.CO.C_6H_4NH_2$ dargestellt werden. Damit aber dabei die Aminogruppe des Anilins nicht angegriffen wird, wurde sie durch Benzoylierung mit Benzoylchlorid geschützt. (Reaktion 2) und dann der Körper $C_6H_5NH.CO.C_6H_5$ bei Gegenwart von $AlCl_3$ und CS_2 als Verdünnungsmittel auf $Cl.CH_2.CO.Cl$ einwirken gelassen. Dabei hat sich gezeigt, dass für die Ausbeute und überhaupt für das Gelingen der Reaktion die Dauer der Einwirkung, die Temperatur und hauptsächlich die Mengenverhältnisse von $Cl.CH_2.CO.Cl$ und $C_6H_5NH.CO.C_6H_5$ von grosser Bedeutung sind. Ein längeres Erhitzen bei höherer Temperatur verbessert die Ausbeute. Bei Anwendung von 1 Mol. Benzoylanilin und $1\frac{1}{2}$ Mol. Chloracetylchlorid und $1\frac{1}{2}$ Stunden erhitzen auf 60 bis 65° tritt keine Umsetzung nach Friedel Crafts ein. Bei der Isolierung des Reaktionsproduktes, wird, wie die Elementaranalyse gezeigt hat, fast unverändertes Benzoylanilin erhalten. Die beste Ausbeute haben wir erreicht bei Anwendung von 3 Mol. Chloracetylchlorid auf 1 Mol. Benzoylanilin und 4 stündiges Erhitzen auf 50 -80°, indem ~~im~~ Anfang auf 50° und dann allmählich die Temperatur erhöht wurde bis 80°. Ausbeute 60% der Theorie. Dabei ist reiner, aus Alkohol umkristallisierter und in Vakuum getrockneter Körper zu verstehen.

Durch Verseifen von $Cl.CH_2.CO.C_6H_4NH.CO.C_6H_5$ (Reaktion 4) mit Salzsäure haben wir das Chlorhydrat $Cl.CH_2.CO.C_6H_4NH_2.HCl$ der Base $Cl.CH_2.CO.C_6H_4NH_2$ erhalten. Die freie Base wurde durch Natronlauge aus der salzsauern Lösung abgeschieden, mit Aether aufgenommen und durch Salzsäure wieder in das Chlorhydrat überführt und als solches isoliert. Wir haben es überhaupt vermieden, mit der Base als solcher lange zu operieren, da Körper von diesem Typus ziemlich unbeständig sind. Erst kurz vor der Kondensation mit Hydrocuprein Natrium wurde durch vorsichtiges Versetzen der wässrigen Lösung von $Cl.CH_2.CO.C_6H_4NH_2.HCl$ mit Natronlauge unter Eiskühlung die freie Base isoliert. Die Ausbeute an $Cl.CH_2.CO.C_6H_4NH_2.HCl$ beträgt ca 62% von der theoretischen.

Mit dem Hydrocuprein, erhalten durch Verseifung von Hydrochinin (Walter Jacobs und Michael Heidelberger C.1919 III-612) mit Brom-

wasserstoffsäure, in alkoholischer Lösung mit Natrium in das Natriumsalz überführt und der alkoholischen Lösung der freien Base $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$, wurde die Vucinsynthese ausgeführt. Unsere Hoffnung, dass die Reaktion mit guter Ausbeute glatt gehen werde, hat sich nicht erfüllt. Als Resultat bei Anwendung von 1 Mol. Hydrocuprein auf 1 Mol. Base, haben wir einen Körper erhalten, von welchem, aus der Analyse zu schliessen war, dass er zur Hälfte aus unveränderter Base besteht. Die Ausbeute betrug ca 15% der theoretischen. Um zu reineren Produkten in besserer Ausbeute zu gelangen, wurden Abänderungen der Versuchsbedingungen in drei Richtungen vorgenommen. Ueberschuss von Hydrocuprein, Ueberschuss von Natrium, längere Einwirkungs-dauer. Die Resultate waren die, dass zwar bei Anwendung von Ueberschuss von Hydrocuprein und Na ein ziemlich reiner Körper erhalten wurde, die Ausbeute wurde aber nicht im geringsten verbessert. (ca 15% der Th.) Das merkwürdigste bei der ganzen Sache war, dass, wenn auch die angewandte Base nicht quantitativ mit dem Hydrocuprein Natrium in Reaktion tritt und ein grosser Teil von ihr sich an der Kondensation nicht beteiligt, unverändert bleibt, wo und in welcher Form sie nach der Umsetzung wiederzufinden ist. Wenn Sie ganz unverändert wäre, so müsste sie nach dem Versetzen des abgedampften Reaktionsrückstandes mit Natronlauge neben dem Kondensationsprodukt nach dem Abfiltrieren auf dem Filter bleiben. Dann müssten wir aber nicht 0.35 g Reaktionsprodukt haben; wie in allen drei Fällen, sondern mindestens 1 g Substanz, die Menge der angewandten Base, angenommen, dass sie mit dem Hydrocuprein Natrium nicht in Reaktion tritt.