

mille. Auch der gelbe Fleck mit dem RF-Wert 0,85 ist bei der Schafgarbe sichtbar. Dagegen müssen die beiden unteren Flecke von Azulenvorstufen entstanden sein, die in der Kamille nicht vorhanden sind. Die drei Flecke sind bei verschiedenen Schafgarben verschieden stark ausgebildet.

Achillea Millefolium scheint nach den papierchromatischen Ergebnissen ein Gemisch von verschiedenen Azulenvorstufen zu enthalten, deren Komponenten in wechselnder Menge vorhanden sind. Eine der Komponenten ist identisch mit dem Proazulen der Kamille.

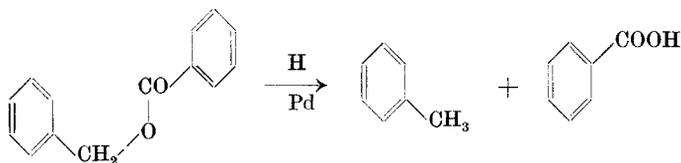
1342. Felix Zymalkowski

Die Umwandlung von Arylcarbinolen in Desoxyverbindungen durch katalytische Reduktion ihrer Ester*)

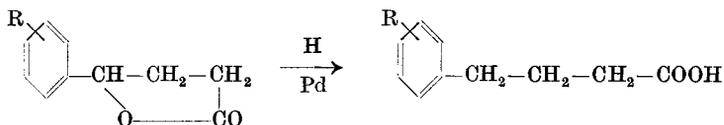
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel

(Eingegangen am 8. August 1954)

Vor etwa 30 Jahren machte *Rosenmund*¹⁾ im Verlauf seiner Arbeiten über die Beeinflussung der Wirksamkeit von Katalysatoren die Beobachtung, daß Benzoesäure-benzylester unter geeigneten Bedingungen katalytisch zu Toluol und Benzoesäure hydriert wird:



Er teilte ferner mit, daß aus Benzoesäure-benzhydrylester in analoger Reaktion Diphenylmethan neben Benzoesäure erhalten wird, während Ester von Phenolen oder aliphatischen Alkoholen sich nicht in entsprechender Weise umsetzen lassen. In einer späteren Arbeit²⁾ wurde gezeigt, daß Phenylbutyrolactone als innere Ester substituierter Benzylalkohole ebenfalls katalytisch sehr leicht zu Phenylbuttersäuren reduziert werden:



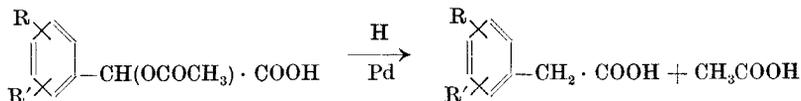
während die durch alkalische Verseifung der inneren Estergruppierung entstehenden Alkalisalze der entsprechenden γ -Phenyl- γ -oxy-buttersäuren sich unter den gleichen Bedingungen nicht hydrieren lassen.

*) Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. K. W. Rosenmund, zum 70. Geburtstag gewidmet.

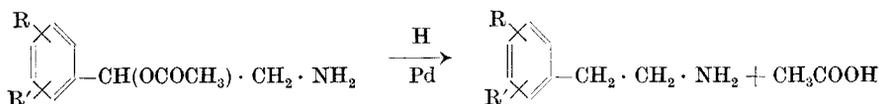
1) K. W. Rosenmund, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 425/37, 638/47, 1092/98, 2033, 2038 (1921).

2) F. Zymalkowski, Dissertation, Kiel 1948.

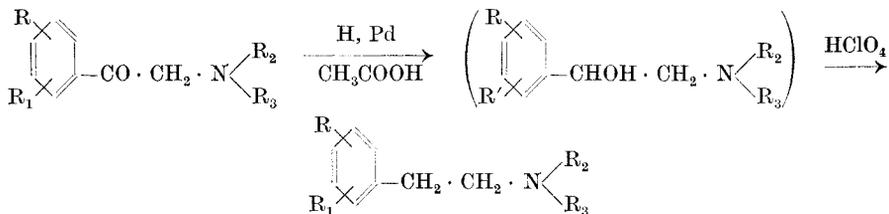
Präparative Anwendung fand diese Reaktion unter anderem bei der Herstellung von substituierten Phenyllessigsäuren³⁾, die für die Synthese gewisser Naturstoffe und synthetischer Arzneimittel von Bedeutung waren, durch katalytische Reduktion verschieden substituierter Azetyl-mandelsäuren:



bzw. zur Gewinnung von Phenyläthylaminen aus Phenyläthanolaminen:



Bei der Darstellung letzterer erfuhr die Methode dadurch eine elegante Vereinfachung, daß es sich als überflüssig herausstellte, die zu reduzierenden Ester in reiner Form zur Reaktion zu bringen, sondern vielmehr genügte, die Aminoalkohole unter Bedingungen zu reduzieren, die eine Veresterung stark begünstigen. Dabei bewährte sich besonders Eisessig als Lösungsmittel und ein Zusatz von Überchlorsäure als Veresterungskatalysator. Praktisch war es damit möglich, Amino-ketone zu Aminen durchzureduzieren, ohne die Zwischenstufe der Aminoalkohole überhaupt zu isolieren⁴⁾:



Kindler, der die hier behandelte Form der Esterreduktion besonders am Beispiel substituierter Azetyl-mandelsäuren studiert hat, fand, daß ein Zusatz von Überchlorsäure auch dann reaktionsbeschleunigend wirkt, wenn die fertigen Ester zur Reaktion gebracht werden; er erklärte diese Tatsache dadurch, daß sich aus Ester und zugesetzter Säure eine Molekülverbindung bildet, bei der die Seitenkette stärker polarisiert und die Hydrierung damit erleichtert ist⁵⁾.

Für die Durchführbarkeit einer derartigen Esterreduktion galt in jedem Fall als unerläßliche Voraussetzung die unmittelbare Nachbarschaft eines Benzolkerns zur Alkohol- bzw. Estergruppe⁶⁾. Fehlte dieser Benzolkern oder stand er in größerer Entfernung, mißlang die Reaktion in allen untersuchten Fällen. Das bedeutete praktisch, daß man die Reaktion auf die Ester des Benzylalkohols und seiner Substitutionsprodukte beschränken zu müssen glaubte.

³⁾ K. W. Rosenmund, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 266, 281 (1928).

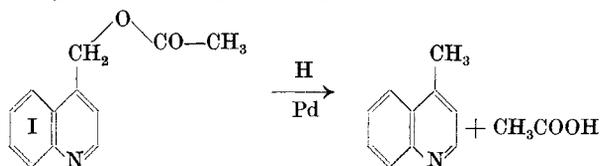
⁴⁾ K. W. Rosenmund und E. Karg, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 1850 (1942).

⁵⁾ K. Kindler, Liebigs Ann. Chem. 511, 209 (1934); 554, 9 (1943).

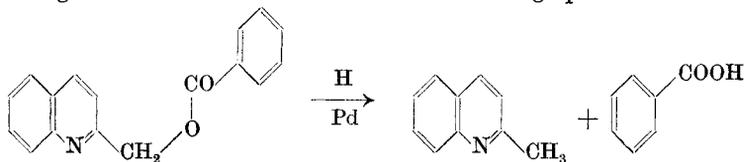
⁶⁾ K. W. Rosenmund, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 266, 281 (1928).

Tatsächlich ist jedoch die katalytische Esterreduktion keineswegs eine so spezifische Reaktion, wie es auf Grund der geschilderten Beobachtungen den Anschein hat. Die Bedingungen, unter denen sie in allen untersuchten Fällen besonders schnell und glatt verlief, unterscheiden sich außerdem wesentlich von denen, die *Kindler* bei der Reduktion der Azetyl-mandelsäuren anwendete.

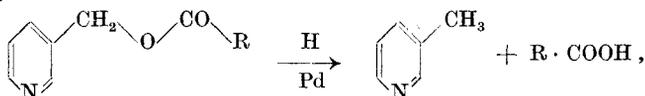
Löst man z. B. 4-Azetylmethyl-chinolin (I) in absol. Äthanol und schüttelt bei Zimmertemperatur und Normaldruck mit Wasserstoff in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, so wird in wenigen Minuten genau ein Äquivalent des Gases aufgenommen. Das Reaktionsprodukt ist Lepidin in 97%iger Ausbeute; daneben bildet sich eine äquivalente Menge Eisessig:



In gleicher Weise wird 4-Benzoxymethyl-chinolin zu Lepidin reduziert, wobei Benzoesäure als zweites Endprodukt entsteht, während sich aus den entsprechenden Estern des 2-Phenyl-4-oxymethyl-chinolins 2-Phenyl-4-methyl-chinolin bildet. Wählt man einen Ester des 2-Oxymethyl-chinolins als Ausgangsstoff, so wird in völlig analoger Reaktion Chinaldin neben der reaktiv abgespalteten Säure erhalten:

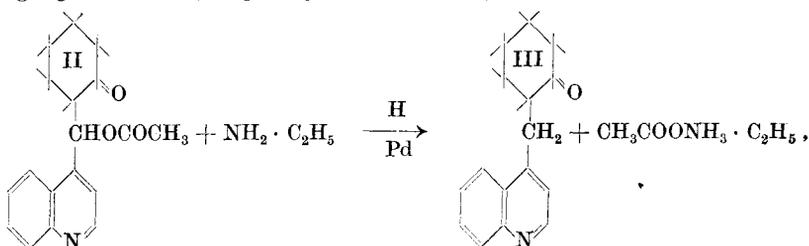


Nicht weniger glatt verläuft die katalytische Reduktion von 3-Benzoxymethyl-pyridin zu β -Picolin und Benzoesäure:

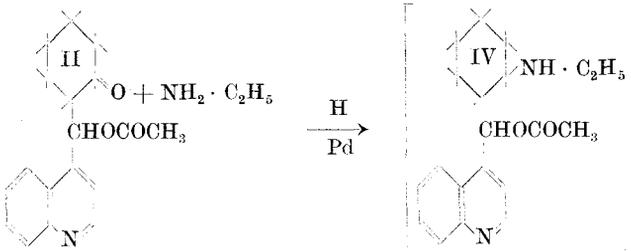


woraus hervorgeht, daß die Entfernung der jeweiligen Estergruppe vom Stickstoff des Chinolin- bzw. Pyridinrings keinen merklichen Einfluß auf das Reaktionsergebnis hat.

Mit welcher Leichtigkeit diese Esterreduktionen unter geeigneten Reaktionsbedingungen ablaufen, zeigt folgende Umsetzung:



die völlig unerwartet eintrat, als im Verlauf von vorläufig unveröffentlichten Arbeiten versucht wurde, aus der Verbindung II mit einem Überschuß von Äthylamin unter der Einwirkung katalytisch erregten Wasserstoffs [2-Äthylamino-cyclohexyl]-[4-chinoly]-azetyl-carbinol (IV) herzustellen:

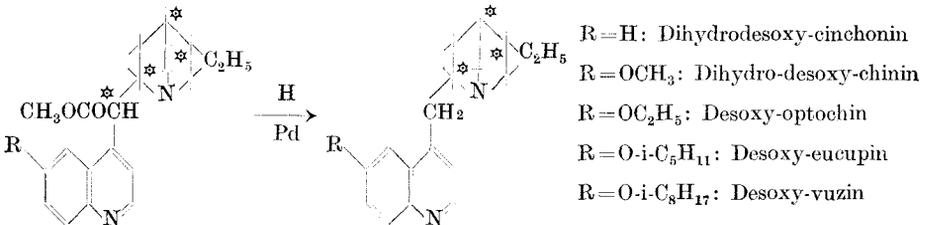


Die hydrierende Aminierung von Cyclohexanon auf dem geschilderten Wege ist eine glatt und schnell verlaufend Reaktion. Ersetzt man jedoch das Cyclohexanon durch das als Verbindung II bezeichnete Substitutionsprodukt, so tritt die Esterreduktion in den Vordergrund und anstelle der Verbindung IV wird 2-Lepidyl-cyclohexanon (III) als Hauptprodukt erhalten, wenn man die Reaktion nach Aufnahme von einem Äquivalent Wasserstoff abbricht.

Die angeführten Beispiele lassen erkennen, daß die Möglichkeit, Alkohole durch katalytische Reduktion ihrer Ester in Kohlenwasserstoffe zu verwandeln, sich entgegen der ursprünglichen Annahme nicht auf das Phenylcarbinol und seine Substitutionsprodukte beschränkt, sondern sich auch auf Pyridyl- und Chinolykcarbinole erstreckt. Vorläufig noch nicht abgeschlossene Versuche machen es darüber hinaus wahrscheinlich, daß die Reaktion sich auf weitere Arylcarbinole ausdehnen läßt.

Umwandlung von Chinaalkaloiden in Desoxybasen

Die Chinaalkaloide boten sich als geeignete Ausgangsstoffe an, um die Leistungsfähigkeit der Methode der Esterreduktion an komplizierten und empfindlichen Verbindungen zu erproben. Zu diesem Zweck wurde zunächst das Dihydroazetyl-chinin in beschriebener Weise katalytisch hydriert, wobei als einziges Endprodukt in guter Ausbeute das bekannte Dihydro-desoxy-chinin erhalten wurde:



das in Form seines Trihydrates aus feuchtem Äther in großen, weißen Nadeln kristallisiert. Diese haben jedoch nicht den in der Literatur angegebenen Schmelz-

punkt von 68⁷⁾ bzw. 70⁸⁾). Besonders gereinigte und nur aus wohlgebildeten Kristallen bestehende Proben, die aus verschiedenen Herstellungsgängen stammten, schmolzen einheitlich bei 42° bis 44° (Mikroschmelzpunktapparat nach *Kofler*), ein Vorgang, der sich im Schmelzpunktröhrchen nur an einem geringen Sintern zu erkennen gab, während erst bei 70° eine klare, dünnflüssige Schmelze entstand. Die Identität der eigenen Verbindung mit der aus der Literatur bekannten wurde durch Kontrolle der optischen Drehung sowie Darstellung eines bekannten Derivates sichergestellt. Man erhält denselben Stoff in gleicher Ausbeute und Reinheit, wenn man vom Azetylchinin ausgeht und katalytisch hydriert, bis zwei Äquivalente Wasserstoff aufgenommen worden sind.

Nicht ganz so glatt verläuft die katalytische Hydrierung von Dihydroazetylcinchonin, welche erst nach Erwärmen des Hydriergefäßes auf etwa 40° einsetzt und zu Nebenprodukten führt, so daß die Ausbeute an reinem Endprodukt nur 55 bis 60% beträgt. Aus Dihydrocupreinen, deren phenolische OH-Gruppen mit längeren Alkylresten veräthert sind (Optochin, Eucupin, Vuzin), werden nach vorangegangener Azetylierung in schnell und einheitlich verlaufender Reaktion die entsprechenden Desoxybasen erhalten, wobei die Reaktionsgeschwindigkeit mit der Länge der Ätheralkylgruppe zunimmt. So sinkt die Reaktionsdauer bei Einhaltung völlig gleichartiger Bedingungen von 42 Minuten beim Dihydroazetylchinin auf 8 Minuten beim O-azetylisooktyldihydrocuprein (Azetyl-vuzin).

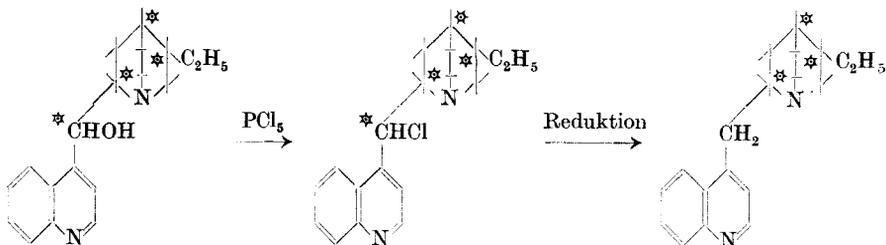
Nach den Mitteilungen *Kindlers*, der seine an Azetylmandelsäuren ausgeführten Esterreduktionen durch Säurezusatz beschleunigte und später am Beispiel des Azetophenos zeigte, daß ein Palladiumkatalysator von bestimmtem Wirkungsgrad durch Säurebehandlung aktiviert, durch Zusatz organischer Basen wie Piperidin oder Tetrahydrochinolin dagegen unwirksamer gemacht und partiell vergiftet wird⁹⁾, mag es merkwürdig erscheinen, wenn alle hier beschriebenen Esterreduktionen bei Gegenwart überschüssigen Äthylamins oder Diäthylamins eine deutliche Beschleunigung erfahren, die Anlaß dazu gab, die Reduktionen im allgemeinen bei Gegenwart eines großen Überschusses einer dieser Basen durchzuführen. Man darf wohl daraus schließen, daß ein Amin, wie es *Rosenmund* bereits in seinen oben erwähnten Arbeiten über die Beeinflussung der Wirksamkeit von Katalysatoren mitgeteilt und zur Lenkung von Hydrierungen ausgenutzt hat, einen Katalysator zwar unwirksamer machen oder partiell vergiften kann, es aber nicht unbedingt tun muß. Eine Erklärung für die Reaktionsbeschleunigung durch Basenzusatz ist vielleicht darin zu sehen, daß die reaktiv abgespaltene Essigsäure gebunden und dadurch dem Reaktionsgleichgewicht entzogen wird.

Die Esterreduktion stellt damit einen besonders vorteilhaften Weg zur Darstellung der Dihydro-desoxybasen von Chinaalkaloiden dar, die üblicherweise durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid und anschließende Reduktion gewonnen werden:

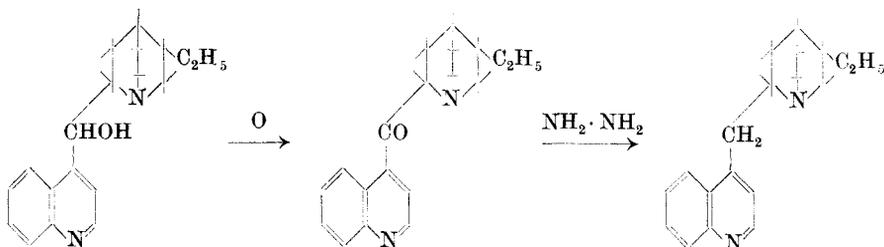
⁷⁾ *G. Giemsa* und *M. Oesterlin*, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 57/61 (1931).

⁸⁾ *P. Rabe*, Liebigs Ann. Chem. **492**, 242/66 (1932).

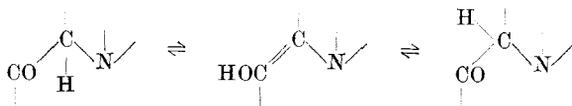
⁹⁾ *K. Kindler*, Liebigs Ann. Chem. **565**, 51/56 (1950).



Bei dieser Darstellungsweise besteht die Gefahr, daß unter Einwirkung des sehr aggressiven Phosphorpentachlorids auch die von der Umsetzung nicht direkt betroffenen Asymmetriezentren sterisch verändert werden und die Molekel tiefgreifende Umlagerungen erfährt¹⁰⁾. *Rabe* hat, um diese Gefahr auszuschalten, folgenden Weg besprochen¹¹⁾:



Dihydro-cinchonin wurde zum Keton oxydiert und letzteres nach *Wolff-Kishner* zur Dihydro-desoxy-base reduziert. Diese sehr einfach erscheinende Methode bietet jedoch insofern eine präparative Schwierigkeit, als ein Chinaketon auf Grund seiner Enolisierbarkeit leicht *razemisiert* wird:



Dementsprechend liefert es bei der Reduktion zwei verschiedene Dihydro-desoxy-basen, die optisch isomer sind und getrennt werden müssen:



So erhielt *Rabe* erwartungsgemäß ein Gemisch von Dihydro-desoxy-cinchonin und Dihydro-desoxy-cinchonidin. Da diese beiden Dihydro-desoxy-basen mit denen identisch waren, die man aus Dihydro-cinchonin und Dihydro-cinchonidin über die Chloride erhält, konnte *Rabe* folgern, daß das Phosphorpentachlorid bei der Herstellung von Chloriden der Chinaalkaloide keine unbeabsichtigte Veränderung

¹⁰⁾ *W. Hückel*, Lehrbuch d. theor. Grundlagen d. org. Chemie.

¹¹⁾ *P. Rabe*, loc. cit.

der Molekel hervorruft, was für die Konfigurationsaufklärung an den verbliebenen Asymmetriezentren von Wichtigkeit war.

Bei der Gewinnung der Dihydro-desoxy-basen durch Esterreduktion liegen die Verhältnisse einfacher. Unbeabsichtigte Veränderungen der Molekel sind weder bei der Veresterung noch bei der katalytischen Reduktion der Ester zu erwarten, und es ist sichergestellt, daß die Reduktionsprodukte lediglich um ein Sauerstoffatom ärmer sind als die Ausgangsstoffe, im übrigen jedoch den gleichen Molekelbau und dieselbe optische Konfiguration an den drei verbliebenen Asymmetriezentren aufweisen.

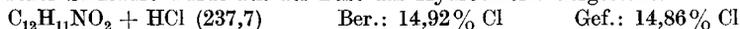
Die katalytische Esterreduktion hat sich damit auf dem Gebiet der Chinaalkaloide nicht nur bewährt, sondern wird in Zukunft sicher die Methode der Wahl sein, wenn Dihydro-desoxy-basen von Chinaalkaloiden herzustellen sind, weil sie sowohl an präparativer Einfachheit als auch im Hinblick auf Ausbeute und Reinheit der Endprodukte die bisher üblichen Methoden bei weitem übertrifft.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft danke ich für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

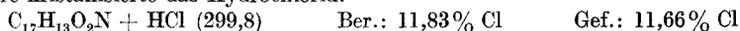
1. 4-Acetoxymethyl-chinolin

Eine Lösung von 3 g Chinolyl(4)-carbinol in 6 ml Pyridin wurde unter Eiskühlung tropfenweise mit 6 ml Acetanhydrid versetzt und 24 Std. im Kühlschrank aufbewahrt. Danach wurde das Gemisch unter Rühren in einen geringen Überschuß eisgekühlter, verdünnter Salzsäure getropft, die schwach salzsaure Lösung mehrfach ausgeäthert, mit verdünnter Natronlauge neutralisiert und unter guter Kühlung mit einer starken Kaliumkarbonatlösung alkalisch gemacht. Die alkalische Lösung wurde wiederum mehrfach ausgeäthert, die vereinigten Ätherextrakte mit Wasser gewaschen, mit Kaliumkarbonat getrocknet, durch Eindampfen im Vakuum Äther und Pyridin vertrieben und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Es wurden 2,5 g 4-Acetoxymethyl-chinolin vom $K_{p,4} = 124-125^\circ$ erhalten, das sind 66% der Theorie. Das Destillat erstarrte zu einer weißen Kristallmasse vom $F_p. = 64^\circ$. Durch Umkristallisation aus Benzol/Ligroin entstanden große Kristallnadeln vom gleichen Schmelzpunkt. Mit einem geringen Überschuß alkoholischer Salzsäure wurde aus der Base das Hydrochlorid hergestellt.



2. 4-Benzoxymethyl-chinolin

Zu einer Lösung von 3 g Chinolyl(4)-carbinol (1 Mol) in 6 ml Pyridin wurde unter Eiskühlung und Schütteln eine Lösung von 2,5 ml Benzoylchlorid (1,15 Mol) in 6 ml Pyridin getropft und der Ansatz 3 Std. bei 0° aufbewahrt. Danach wurde unter Rühren und guter Kühlung in einen geringen Überschuß verdünnter Salzsäure eingetropft, wobei ein Teil des Reaktionsproduktes als Hydrochlorid in sehr feinen Nadeln ausfiel. Durch Verdünnen mit Wasser und gelindes Erwärmen wurde eine klare Lösung erhalten, die in einen Überschuß eisgekühlter Natriumkarbonatlösung eingetropft wurde. Dabei schied sich das 4-Benzoxymethyl-chinolin zunächst als Öl ab, das bald zu einer festen Masse erstarrte. Diese wurde abgesaugt, mehrfach mit Wasser gewaschen, auf Ton abgepreßt und in Äther gelöst. Die ätherische Lösung wurde 3mal mit Natriumkarbonatlösung ausgeschüttelt, mit Kaliumkarbonat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Reaktionsprodukt hinterließ jetzt in Form hellgelber Kristalle, die aus Äthanol umgelöst wurden. Ausbeute 81% d. Th., $F_p. = 94^\circ$. Der Mischschmelzpunkt mit der bei 92° schmelzenden Ausgangssubstanz zeigte eine starke Depression. Aus einem geringen Überschuß alkoholischer Salzsäure kristallisierte das Hydrochlorid.



3. 2-Acetoxyethyl-chinolin

Darstellung wie unter 1. aus Chinolyl(2)-carbinol. Farblose Flüssigkeit vom $Kp_{0,15} = 125^\circ$, Ausbeute 90% d. Th.

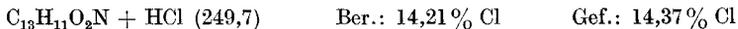
4. 2-Benzoxymethyl-chinolin

Darstellung wie unter 2. aus Chinolyl(2)-carbinol, Reaktionsdauer 1 Std. Feste, gelbe Masse, die durch Destillation im Hochvakuum gereinigt wurde. $Kp_{0,12} = 163^\circ$. Das Destillat erstarrte zu einer gelblichweißen Kristallmasse vom Fp. = $45-50^\circ$, Ausbeute 85% d. Th.

5. 3-Benzoxymethyl-pyridin

Darstellung wie unter 2. aus 3-Oxymethyl-pyridin, Reaktionsdauer 30 Min. Hellgelbes Öl vom $Kp_{0,3} = 130^\circ$, Ausbeute 90% d. Th.

Aus alkoholischer Salzsäure wurde das Hydrochlorid vom Fp. = $129-132^\circ$ erhalten.



Anmerkung: Über die Darstellung von 2-Phenyl-4-benzoxymethyl-chinolin vgl. *Rosenmund* und *Zymalkowski*, Chem. Ber. 85, 152—159 (1952).

6. Katalytische Reduktion von 4-Benzoxymethyl-chinolin

Eine Lösung von 0,5 g 4-Benzoxymethyl-chinolin in 15 ml Alkohol wurde in Gegenwart von 0,5 g Palladium-Bariumsulfat bei Zimmertemperatur und Normaldruck katalytisch hydriert. Die Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff dauerte 10 Min., anschließend stand die Reduktion. Nach Abtrennung des Katalysators und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum hinterblieb ein gelbes Öl, das unter Kühlung mit starker Kaliumkarbonatlösung versetzt und mehrfach ausgeäthert wurde. Aus den vereinigten Ätherlösungen wurde in quantitativer Ausbeute Lepidin erhalten, kenntlich am Geruch, identifiziert durch seinen Siedepunkt und den Mischschmelzpunkt seines Sulfates mit authentischem Lepidinsulfat.

Durch Ansäuern der mit Äther extrahierten, wäßrigen Phase wurde Benzoessäure gefällt.

In analoger Weise wurden erhalten:

- aus 4-Acetoxyethyl-chinolin: 91% kristallisiertes Lepidinsulfat
- „ 2-Benzoxymethyl-chinolin: 97% kristallisiertes Chinaldinsulfat
- „ 2-Acetoxyethyl-chinolin: 75% kristallisiertes Chinaldinsulfat
- „ 2-Phenyl-4-benzoxymethyl-chinolin: 2-Phenyl-lepidin, Ausbeute 70% *)
- „ 3-Benzoxymethyl-pyridin: 100% β -Picolin.

7. Dihydro-desoxy-chinin

1 g Acetyl-dihydro-chinin wurde in 25 ml einer 10%igen, alkoholischen Äthylaminlösung unter Verwendung von 1 g Palladium-Bariumsulfat katalytisch hydriert. Die Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff war nach etwa 40 Min. beendet, und die Reduktion stand anschließend. Nun wurde der Katalysator abzentrifugiert und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der ölige Rückstand wurde mit verdünnter Salzsäure in Lösung gebracht, 2 mal ausgeäthert, mit Natronlauge abgestumpft, mit Äther überschichtet und teilweise mit verdünntem Ammoniak alkalisch gemacht. Die jeweils in Freiheit gesetzte Menge der ölig abgeschiedenen Base wurde durch Schütteln sofort in den Äther übergeführt. Nach Trennung der Phasen wurde das Ausschütteln mit Äther wiederholt, die vereinigten Extrakte mit Wasser gewaschen und in einer Schale eingedunstet. Das Trihydrat des Dihydro-desoxy-chinins hinterblieb in weißen Nadeln, die aus feuchtem Äther umkristallisiert wurden, Fp. = $42-44^\circ$. Bezüglich der Differenz zu den Literaturschmelz-

*) Wegen der Schwerlöslichkeit des Ausgangsstoffes erfolgte die Reduktion in alkoholischer Suspension.

punkten vgl. den allgemeinen Teil. Die optische Drehung in absolutem Äthanol war $[\alpha]_D^{20} = -77,7^\circ$ ($c = 7,70$, $\alpha = -5,98^\circ$, $l = 1$); die Literatur gibt $-77,3^\circ$ und $-77,5^\circ$ an.

Aus Acetyl-chinin entstand nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff das gleiche Reaktionsprodukt in ebenfalls ausgezeichneter Ausbeute. Wurde die Reaktion unter Fortlassung des Äthylamins, sonst jedoch bei völlig gleichen Bedingungen durchgeführt, verdreifachte sich die Reaktionsdauer; außerdem war die vom Katalysator abgetrennte Lösung durch kolloid verteiltes Palladium stark dunkel gefärbt. Das Reaktionsergebnis war jedoch das gleiche.

8. Dihydro-desoxy-cinchonin

13,9 g Dihydro-acetyl-cinchonin wurden in 160 ml absolutem Äthanol gelöst und in Gegenwart von 5 g Palladium-Bariumsulfat bei 40° unter Normaldruck katalytisch hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff wurde die Reduktion abgebrochen und gemäß 7. aufgearbeitet. Das rohe Endprodukt wurde mit Azeton digeriert, vom Ungelösten abfiltriert und das klare Filtrat bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt, worauf sich reines Dihydro-desoxy-cinchonin in weißen Kristallen abschied. Schmelzpunkt und optische Drehung stimmten mit den Literaturangaben überein, die Ausbeute betrug 55—60%.

Anmerkung: Ein Zusatz von Äthylamin zur Reaktionsbeschleunigung verbot sich wegen der ungewöhnlichen Alkaliempfindlichkeit des Ausgangsstoffes.

9. Acetylierung verschiedener Alkyläther des Dihydro-cupreins

Je 5 g der Base oder des salzsauren Salzes wurden mit 10 ml Acetanhydrid 4 Std. auf 80° erhitzt. Zu der noch heißen Lösung wurden 2 ml Wasser gegeben und das ganze im Vakuum bei $40\text{--}50^\circ$ Badtemperatur eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in einem geringen Überschuß von n-Salzsäure gelöst, 2 mal ausgeäthert, mit Essigester überschichtet und mit Ammoniak anteilweise und unter Schütteln alkalisch gemacht, wobei die in Freiheit gesetzte Base sich im Essigester löste. Diese Lösung wurde abgetrennt und die wäßrige Phase ein zweites Mal mit Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte wurden 2 mal mit Wasser gewaschen, mit Kaliumkarbonat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Acetylierungsprodukte der Alkyläther des Dihydro-cupreins hinterblieben als klare, hellgelbe Öle in Ausbeuten zwischen 90 und 95% d. Th. Sie wurden ohne weitere Reinigung zur Herstellung der Desoxy-basen verwendet. Es wurden auf diese Weise hergestellt:

O-Acetyl-äthyl-dihydro-cuprein, „Acetyl-optochin“, $C_{23}H_{30}O_3N_2$,

O-Acetyl-isoamyl-dihydro-cuprein, „Acetyl-eucupin“, $C_{26}H_{36}O_3N_2$,

O-Acetyl-isooktyl-dihydro-cuprein, „Acetyl-vuzin“, $C_{29}H_{42}O_3N_2$.

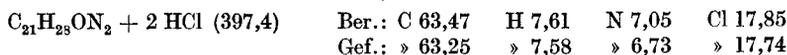
10. Darstellung alkylierter Dihydro-desoxy-cupreine

1 g O-Acetyl-alkyl-dihydro-cuprein wurde in 25 ml einer 10%igen Lösung von Diäthylamin in absolutem Äthanol mit 1 g Palladium-Bariumsulfat bei Zimmertemperatur und Normaldruck katalytisch hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff wurde der Katalysator abgetrennt und Lösungsmittel nebst überschüssigem Amin im Vakuum verjagt. Der ölige Rückstand bestand aus der jeweiligen Desoxy-base und essigsäurem Diäthylamin. Er wurde in einem geringen Überschuß von n-Salzsäure gelöst, 2 mal ausgeäthert, mit Essigester überschichtet und anteilweise mit verdünntem Ammoniak alkalisch gemacht. Beim Schütteln löste sich die freie Base im Essigester. Dieser wurde abgetrennt, die wäßrige Phase erneut mit Essigester ausgeschüttelt, die vereinigten Extrakte 2 mal mit Wasser gewaschen, mit Kaliumkarbonat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die öligen Rückstände der freien Desoxy-basen wurden mit alkoholischer Salzsäure und Äther in die Hydrochloride verwandelt und entweder aus Alkohol/Äther oder aus Wasser, in beiden Fällen bei schwach salzsaurer Reaktion, umkristallisiert.

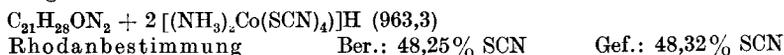
Nach dieser Vorschrift wurden dargestellt:

Desoxy-äthyl-dihydro-cuprein, „Desoxy-optochin“

Dihydrochlorid aus Alkohol/Äther, Ausbeute 80%. Es enthielt nach Trocknen im Vakuumexsikkator noch 1 mol Kristallwasser, das bei 50° im Hochvakuum entfernt wurde.

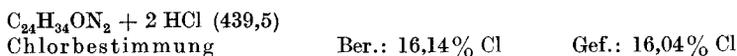


Di-Reineckat: Aus wäßrigen Lösungen von Dihydrochlorid und Reinecke-Salz rosafarbener Niederschlag, der in Azeton gelöst und durch Zusatz von Wasser in nadelförmigen Kristallen gefällt wurde.



Desoxy-isoamyl-dihydro-cuprein, „Desoxy-eucupin“

Dihydrochlorid aus Alkohol/Äther, Ausbeute 75% d. Th. Feine Nadeln vom Fp. = 173—175°. Ein Kristallwasser kann nur durch Erhitzen im Vakuum entfernt werden.



Desoxy-isooktyl-dihydro-cuprein, „Desoxy-vuzin“

Dihydrochlorid: Aus der freien Base durch Erwärmen mit einem geringen Überschuß von 2n-wäßriger Salzsäure. Beim Abkühlen feine, lange Nadeln, die oberhalb 150° erweichen. Ein Kristallwasser kann nur durch Erhitzen im Vakuum entfernt werden, Ausbeute 53% d. Th. Durch Eindunsten der Mutterlauge kann die Ausbeute gesteigert werden.



1343. Hans Vogt und Werner Rosenberg

Beiträge zur Darstellung und bakteriziden Wirkung von Halbestern niederer Dicarbonsäuren mit Phenolen*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel

Direktor: Prof. Dr. K. W. Rosenmund

(Eingegangen am 8. August 1954)

Für die Anwendung vieler Phenole zu Desinfektionszwecken ist bekanntlich ihre schlechte Wasserlöslichkeit ein großer Nachteil, der sich besonders stark bei halogenierten oder alkylsubstituierten Phenolen bemerkbar macht. Für die Entfaltung der antimikrobiellen Wirksamkeit derartiger Verbindungen ist aber — neben der Lipidlöslichkeit — auch eine bestimmte Wasserlöslichkeit wesentliche Voraussetzung. Es hat infolgedessen nicht an Versuchen gefehlt, Phenole, die an sich hochwirksam, aber schlecht löslich sind, in andere Moleküle einzuführen, die über funktionelle Gruppen verfügen, mit denen eine Wasserlöslichkeit erzielt werden kann. So haben u. a. Rosenmund und der eine von uns (Vogt) in einer früheren Arbeit¹⁾ Ester von Phenolen mit Phosphorsäuren hergestellt, um — über die Alkalisalze dieser Ester — die oben genannten Voraussetzungen zur Erzielung einer guten Desinfektionswirkung bei solchen Verbindungen zu schaffen. In der gleichen Ab-

*) Herrn Prof. Dr. K. W. Rosenmund; unserem sehr verehrten Lehrer, zum 70. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. Pharmaz. Ges. 281, 317 (1943).