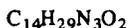


Lösung tropfte man langsam unter kräftigem Rühren innerhalb von 3Std. zu einer Mischung von 250 ml 15proz. NaOH und 250 ml Dioxan bei 80° und rührte anschließend noch 1 Std.. Dioxan wurde i.Vak. abdestilliert und die wäßrige Schicht mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms wurde der im Kolben verbliebene Rückstand fest. Zur Reinigung wurde er zunächst mehrmals mit Petrolbenzin (40–60°) heiß extrahiert und der noch verbliebene Rückstand in ca. 150–200 ml Petrolbenzin (100–140°) in der Siedehitze gelöst. Von geringen, ungelöst gebliebenen Anteilen wurde abdekantiert. Beim Abkühlen und mehrstündigem Stehen schieden sich aus der Lösung weiße Flocken ab, die abgesaugt und mit Petrolbenzin (40–60°) gewaschen wurden. Ausbeute: ca. 2,0 g. Die Flocken schmolzen unscharf bei 142–149°. Aus Aceton kristallisierten sie nach längerem Stehen in feinen, farblosen Nadeln. Schmp. 154–156°.



Ber.: C 62,0 H 10,7 N 15,5 O 11,8 Mol.-Gew. 271
 Gef.: C 62,21 H 10,69 N 15,34 O 11,93 Mol.-Gew. 281
 (kryoskop., Campher)

[Ph 117]

F. Moll und G. Lupuțiu

Harnstoff-Derivate des Cytisins

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen
 (Eingegangen am 26. Oktober 1971)

Durch Umsetzung von Cytisin mit unterschiedlich substituierten Isocyanaten wurde eine Reihe von Harnstoff-Derivaten hergestellt. Die Struktur der gewonnenen Substanzen wurde durch IR-, NMR- und massenspektrometrische Untersuchungen gesichert.

Urea Derivatives of Cytisine

Cytisine reacts with substituted isocyanates to urea derivatives. The structure of the new compounds is confirmed by IR, NMR and mass spectrometric investigations.

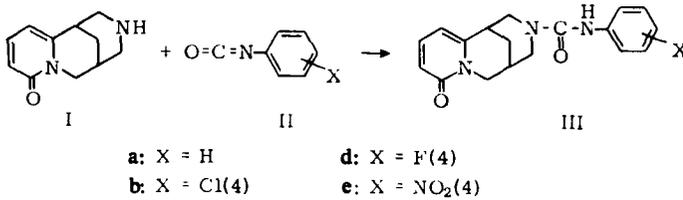
Die bekannte analeptische Wirkung des Cytisins^{1,2)} ist von verschiedenen sekundären Effekten als Folge einer massiven Adrenalinausscheidung begleitet; dies veranlaßte uns zur Darstellung einiger Cytisinderivate, bei denen diese unerwünschten Erscheinungen nicht vorhanden sind. Die Substitution des Cytisins mit einem Arylthiocarbonyl-Rest führte zu einer Herabsetzung der Atmungs- und Kreislaufeffekte, gleichzeitig aber auch zur Abschwächung der unerwünschten Sekundäreffekte³⁾.

1 V.S. Anicikov, J. Fiziol. 21, 27 (1936).

2 M. Makkovsky, Farmakol. Toxikol. 1, 234 (1941).

3 G. Lupuțiu und L. Gilau, Arch. Pharmaz. 302, 12,943 (1969).

Durch Umsetzung von Cytisin (I) mit verschiedenen Isocyanaten (II) wurde eine Reihe von N-Carbamyl-Derivaten (III) des Cytisins hergestellt.



Für die Umsetzung eignen sich nur inerte Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, Chloroform und Äther^{4,5)} da Isocyanate mit Wasser oder Äthanol als Lösungsmittel symmetrische Harnstoffderivate oder Urethane bilden. Bei unseren Versuchen hat sich Äther als bestes Reaktionsmedium herausgestellt.

Die bei diesen Umsetzungen erhaltenen bisher unbekanntenen Harnstoff-Derivate sind kristalline Substanzen mit hohen Schmelzpunkten:

- III a: N-(Phenyl-carbamoyl)-cytosin, Schmp. 227°
 III b: N-(4-Chlorphenyl-carbamoyl)-cytosin, Schmp. 247°
 III d: N-(4-Fluorphenyl-carbamoyl)-cytosin, Schmp. 293°
 III e: N-(4-Nitrophenyl-carbamoyl)-cytosin, Schmp. 286°

Die erhaltenen Substanzen wurden dünn-schichtchromatographisch auf Einheitlichkeit untersucht und IR-, NMR- und massenspektrometrisch charakterisiert. Eine dünn-schichtchromatographische Trennung der Harnstoffderivate gelang unter den in Tab. 1 angegebenen Bedingungen.

Tabelle 1: DC der Harnstoff-Derivate des Cytisins; Kieselgel F₂₅₄ - Merck-Fertigplatten, Chloroform-Äthanol-Ammoniak (25 %), 75+25+5; c (vgl. S. 775).

Verbindung	III a	III b	c	III d	III e
Rf-Wert	0,44	0,61	0,14	0,49	0,54

Die Interpretation der IR-Spektren der N-Arylcarbamoyl-Derivate des Cytisins wurde auf bekannte Zuordnungen bei Harnstoff einerseits und Cytisin andererseits gegründet. Nach eingehenden IR-Untersuchungen von Harnstoff⁶⁾ und Harnstoffderi-

4 H. Bestian, Liebigs Ann. Chem. 567, 210 (1950).

5 C.W. Hoogstraten, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 51, 432 (1932).

6 H.J. Becher, Chem. Ber. 89, 1593 (1956).

vaten⁷⁻¹¹) liegt die C=O-Valenzschwingung bei 1640/cm und die freie NH-Valenzschwingung bei 3300/cm. Die wichtigste der für den Cytisin-Teil spezifischen Banden¹²⁻¹⁵) ist die der Lactam-Gruppe bei 1660/cm.

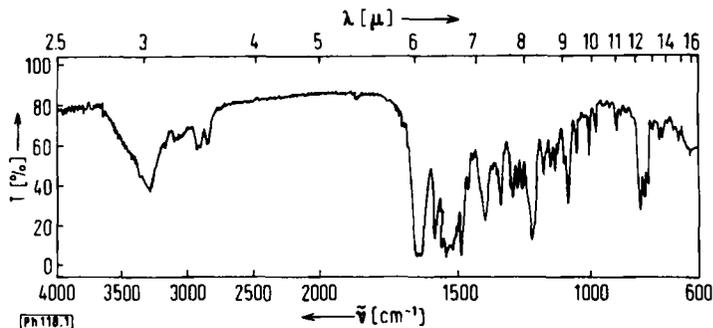


Abb. 1: IR-Spektrum von N-(4-Chlorphenyl-carbamoyl)-cytisin (IIIb) in KBr

Tab. 2 gibt eine Frequenz-Zuordnung für das abgebildete IR-Spektrum von III b und für die IR-Spektren der übrigen hergestellten Harnstoff-Derivate.

Tabelle 2: Zuordnung der Schwingungsfrequenzen (cm^{-1}) der Cytisin-Harnstoffderivate III a, III b, III d, III e und von Verbindung c (vgl. S. 775).

III	NH	CO Lactam	CO Harnstoff	Pyridon- ring
a	3230	1660	1650	1570
b	3300	1660	1640	1560
c	3300	—	1635	—
d	3205	1660	1642	1562
e	3350	1670	1640	1560

7 L.J. Bellamy, *Ultrarotspektrum und chemische Konstitution*, 2. Aufl., D. Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1966.

8 H.C. Chouana, *Canad. J. Chem.* 32,261 (1954).

9 R. Mecke und R. Mecke, *Chem. Ber.* 89, 343 (1956).

10 P.A. Boivin, H. Bridged und J.L. Boivin, *Canad. J. Chem.* 32, 561 (1954).

11 J.L. Boivin und P.A. Boivin, *Canad. J. Chem.* 32, 561 (1954).

12 W.F. Cockburn und L. Marion, *Canad. J. Chem.* 29, 13 (1951).

13 W.F. Cockburn und L. Marion, *Canad. J. Chem.* 30, 94 (1952).

14 W.F. Cockburn und L. Marion, *Canad. J. Chem.* 34, 1790 (1956).

15 L. Marion und D.A. Ramsay, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 305 (1951).

Die Massenspektren der Cytisinharbstoffderivate zeigen eine sehr übersichtliche Fragmentierung und sind daher zu einer besseren Charakterisierung der Substanzklasse geeignet. Neben einem wenig intensiven Molekülion treten einerseits Cytisin-Fragmente¹⁶⁾ bei m/e 190, m/e 160, m/e 147 und m/e auf, andererseits finden sich dem Arylcarbamoyl-Teil¹⁷⁾ entstammende Fragmente, die den folgenden Ionen zugeordnet werden können:

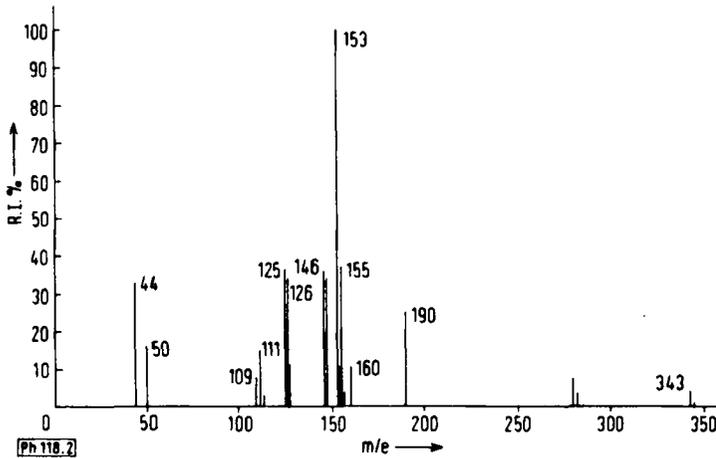
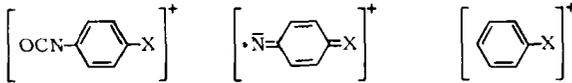


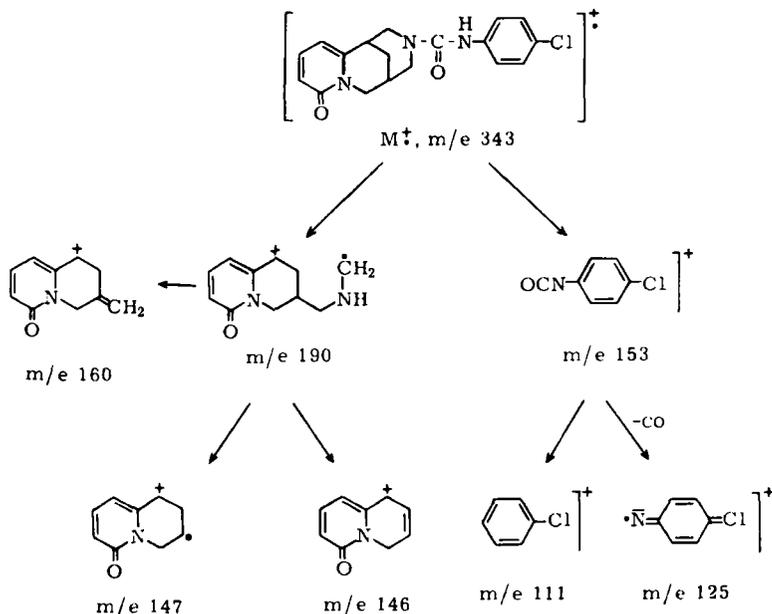
Abb. 2: Massenspektrum von N-(4-Chlorphenyl-carbamoyl)-cytisin (70 eV, 220°).

Für N-(4-Chlorphenyl-carbamoyl)-cytisin (Abb. 2) und analog für die Harnstoffderivate III a, III d, III e kann die massenspektrometrische Fragmentierung folgendermaßen formuliert werden (die m/e -Werte beziehen sich auf ³⁵Cl):

Neben dem in dem Schema für den N-Arylcarbamoyl-Teil angegebenen Fragmentierungsweg existiert ein zweiter untergeordneter Weg, bei dem $\text{OCNH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ – Ionen m/e 154 und $\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ – Ionen m/e 126 gebildet werden. Für die Übergänge m/e 190 \rightarrow m/e 147, m/e 153 \rightarrow m/e 125 und m/e 153 \rightarrow m/e 111 sind metastabile Peaks bei m/e 113,8 (ber. 113,7), bei m/e 102,5 (ber. 102,1) und bei m/e 80,4 (ber. 80,5) vorhanden.

16 Vgl. N. Neuner-Jehle, H. Nesvadba und G. Spiteller, Mh. Chem. 95, 687 (1964); G. Lupuțiu und F. Moll, Arch. Pharmaz. 304, 151 (1971).

17 Vgl. M.A. Baldwin, A.M. Kukien-Konasiewicz, A.G. Loudon, A. Macoll und D. Smith, J. chem. Soc. (London) 1968 B, 34.



Bei dem aus der Umsetzung von Cytisin mit 3-Chlorphenylisocyanat erhaltenen Produkt c (Schmp. 234°) konnte schon elementaranalytisch die Struktur eines N-(3-Chlor-phenylcarbamoyl)-cytisins ausgeschlossen werden. NMR- und IR-Spektren zeigten, daß es sich um symmetrischen 3,3'-Dichlordiphenylharnstoff handelte.

G. Lupuțiu dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung für die Gewährung eines Stipendiums und Prof. Dr. H. Auterhoff für die Ermöglichung und Förderung der Arbeit im Tübinger Pharmazeutischen Institut.

Beschreibung der Versuche

Die Massenspektren wurden mit einem Massenspektrometer AEI MS 9 im Chemischen Institut der Universität Tübingen aufgenommen, die IR-Spektren mit einem Beckman-Infrarotspektrophotometer IR 8. Die Elementaranalysen wurden mit der Mikroschnellverbrennungsapparatur "Mikro R" von Heraeus und mit dem Nitrogen Analyser Coleman durchgeführt.

N-(Phenylcarbamoyl)-cytisin (IIIa)

0,190 g (0,001 Mol) Cytisin wurden in 10 ml wasserfreiem Äther suspendiert. Man tropft zu 0,119 g (0,001 Mol) Phenylisocyanat, gelöst in 10 ml Äther. Es findet sofort eine Fällung statt. Zur Vollendung der Reaktion rührt man noch weitere 30 Min. Das ausgeschiedene Produkt wird durch Filtration getrennt, auf der Nutsche reichlich mit Äther gespült und aus Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 0,285 g (92,2% d. Th.). Schmp. 227°.

$C_{18}H_{19}N_3O_2$ (309,4)	Ber.: C 69,9	H 6,14	N 13,59
	Gef.: C 70,4	H 5,87	N 13,60

N-(4-Chlor-phenyl-carbamoyl)-cytisin (IIIb)

Darstellung analog IIIa aus 0,190 g (0,001 Mol) Cytisin und 0,153 g (0,001 Mol) 4-Chlorphenylisocyanat. Ausbeute: 0,32 g (93,2 % d. Th.). Schmp. 247°.

$C_{18}H_{18}ClN_3O_2$ (343,3)	Ber.: C 62,9	H 5,83	N 12,18
	Gef.: C 61,2	H 6,03	N 11,94

N-(4-Fluor-phenyl-carbamoyl)-cytisin (IIIc)

Darstellung analog IIIa aus 0,190 g (0,001 Mol) Cytisin und 0,137 g (0,001 Mol) 4-Fluorphenylisocyanat. Ausbeute: 0,30 g (91,7% d. Th.). Schmp. 293°.

$C_{18}H_{18}FN_3O_2$ (327,3)	Ber.: C 66,05	H 5,50	N 12,83
	Gef.: C 65,40	H 5,78	N 12,65

N-(4-Nitro-phenyl-carbamoyl)-cytisin (IIIe)

Darstellung analog IIIa aus 0,190 g (0,001 Mol) Cytisin und 0,153 g (0,001 Mol) 4-Nitrophenylisocyanat. Ausbeute: 0,33 g (93,2 % d. Th.). Schmp. 286°.

$C_{18}H_{18}N_4O_4$ (353,4)	Ber.: C 69,50	H 5,08	N 15,81
	Gef.: C 70,38	H 4,77	N 15,83

N,N'-Bis(3-chlorphenyl)-harnstoff (Verbdg. c)

Bei der Umsetzung von 0,190 g (0,001 Mol) Cytisin mit 0,153 g (0,001 Mol) 3-Chlor-phenylisocyanat analog IIIa wurden 0,180 g Substanz Schmp. 234° erhalten. – IR-Spektrum (KBr): Tab. 2, Verb. c. – NMR-Spektrum (DMSO- d_6): $\tau = 2,8$ ppm (m, 8H); $\tau = 1,1$ ppm (s. 2H).

$C_{13}H_{12}Cl_2N_2O$ (284,0)	Ber.: N 9,78	Cl 24,60
	Gef.: N 9,69	Cl 22,29

Anschrift: Doz. Dr. F. Moll, 74 Tübingen, Wilhelmstraße 27

[Ph 118]

H.J. Kallmayer

Zur Dimerisierung des 2-Methyl-1,4-naphthochinons in saurer Lösung

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg
(Eingegangen am 26. Oktober 1971)

2-Methyl-1,4-naphthochinon **5** dimerisiert beim Erwärmen mit konz. Salzsäure zum rubinroten 1-Methyl-2,7-dihydroxy-dibenzo-[c:h]-10-oxonia-anthracen-chlorid **1**. Die Reaktionsbedingungen und der Mechanismus werden aufgezeigt. Wird ein Alkohol als Solvens gewählt, so entstehen die teilweise alkylverätherten Farbprodukte **2** – **4** bzw. **11**. **1** reagiert mit Basen zum farblosen Xanthen-Derivat **20** bzw. **19**. Acetylieren von **1** führt zum gleichfalls farblosen Xanthen-Derivat **22**.