

drazinhydratlösung und kühlt sofort. Als bald beginnt die Bildung eines Niederschlages. Dieser wird abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Fp. 152°. Ausbeute: 72% der Theorie.



Ber.: C 42,81 H 3,60 N 24,99 S 28,60

Gef.: „ 42,91 „ 3,50 „ 25,16 „ 28,45

4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazone

1,12 g 4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazid (0,005 Mol) werden unter Erwärmen in etwa 70 ml Äthanol gelöst. Dazu gibt man 10% mehr als die berechnete Menge der Carbonylverbindung in 10 ml Äthanol gelöst hinzu und erwärmt bei einer Temperatur von etwa 60° 10–15 Minuten auf dem Wasserbad. Tritt beim Abkühlen keine Kristallisation ein, wird vorsichtig eingeeengt oder Wasser bis zur beginnenden Trübung zugesetzt. Zum Umkristallisieren dient Alkohol, dem von Fall zu Fall zur Erhöhung der Löslichkeit Dimethylformamid, zu ihrer Herabsetzung Wasser zugesetzt wird. Das Trocknen der Substanzen erfolgt im Vakuum über konz. Schwefelsäure.

Zusammenfassung

Aus 4-Rhodananilin und Thiophosgen wurde 4-Rhodanphenyl-isothiocyanat hergestellt und dieses mit Hydrazinhydrat zum 4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazid umgesetzt. Letzteres liefert mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden die entsprechenden 4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazone.

Anschrift der Verfasser: Prof. Dr. R. Pohloudek-Fabini u. D. Göckeritz, Greifswald, Soldtmannstr. 23.

1802. H. Röhnert

3,4,5-Trimethoxybenzoyl-amide und -harnstoffe

Aus dem Forschungslaboratorium des VEB Chemische Werke Radebeul

Leiter: Dr. E. Carstens

(Eingegangen am 3. Mai 1959)

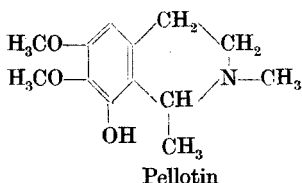
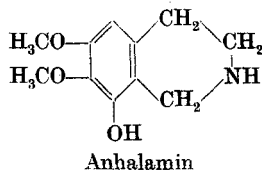
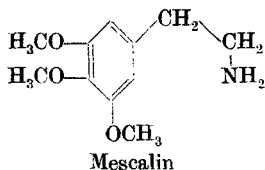
Aus der Fülle der Alkaloide der Droge *Rauwolfia serpentina* isolierten *S. Siddiqui* und *R. H. Siddiqui*¹⁾ zuerst 5 Alkaloide, die der Ajmalin- und Serpentina-Gruppe angehören. Erst später konnten *J. M. Müller*, *E. Schlittler* und *H. J. Bein*²⁾ den sedativen Wirkstoff der Droge in Form eines Alkaloids, das sie Reserpin nannten, isolieren. Die Konstitutionsaufklärung zeigte, daß durch hydrolytische Spaltung des Moleküls zwei Säuren, die Reserpinsäure und die 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure, erhalten wurden, wobei auffallend war, daß unter den Alkaloiden der *Rauwolfia serpentina* nur das Reserpin die 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure in veresterter Form im Molekül enthält. Nachdem die Konstitution des Reserpins bekannt war, wurden natürlich viele Syntheseversuche unternommen, um einfachere Indolderivate mit möglichst gleicher oder noch besserer pharmakologischer Wirkung zu erhalten. Die Indolkomponente erscheint auch nach den neuesten Ergebnissen besonders deshalb für den Wirkungsmechanismus eine entscheidende Wirkung auszuüben, da

¹⁾ J. Ind. Chem. Soc. 8, 667 (1931).

²⁾ Experientia 8, 338 (1952).

durch Reserpin die Serotoninwirkung (5-Hydroxytryptamin) kompetitiv gehemmt werden kann.

Trotzdem erschien es nun interessant, Derivate der 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure für die pharmakologische Prüfung darzustellen, da die Anhäufung der Methoxygruppen sicher nicht zufällig auftritt, zumal sie auch bei anderen physiologisch wirksamen Verbindungen bekannt ist. Wir folgerten daraus, daß diesen gehäuft Methoxylgruppen bei der Wirkung auf das Zentralnervensystem eine gewisse Bedeutung zukommt. So ist es auffallend, daß auch die Anhalonium-Alkaloide diese Methoxylgruppierung zeigen.



Vom Mescaline, dem wirksamsten Alkaloid der Kaktee Anhalonium Lewinii, ist lange bekannt, daß es als sehr intensives Rauschgift im Zentralnervensystem angreift und Halluzinationen hervorruft, aber auch in Dosierungen von 0,006 bis 0,008 mg/kg hypotensiv³⁾ wirken kann.

Unter den Imidazolinderivaten, die zum Teil blutdrucksteigernd wirken, zeigt das 3,4,5-Trimethoxybenzyl-imidazolin (Phedrazin) die stärkste Wirkung, was auch in dieser Verbindung auf die Häufung der Methoxylgruppen zurückführbar ist.

Weiterhin wurden Arbeiten⁴⁾ bekannt, in denen basische Ester der 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure sedierende Wirkungen zeigen sollen.

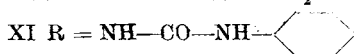
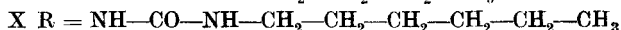
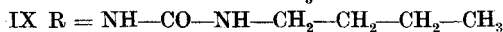
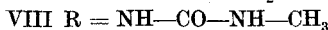
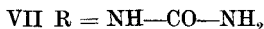
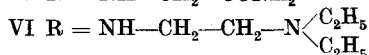
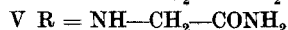
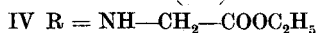
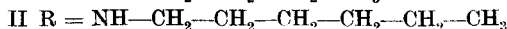
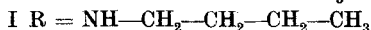
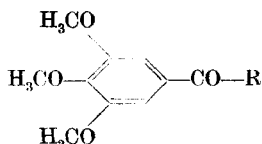
Unter diesen Umständen erscheint uns die 3,4,5-Trimethoxybenzoylgruppierung von nicht unwesentlicher Bedeutung für die zentrale Wirkung des Reserpins zu sein, und wir stellten einige 3,4,5-Trimethoxybenzoyl-amide und -harnstoffderivate her, zumal bereits sowohl von Acylamiden als auch von den Ureiden zahlreiche Verbindungen mit sedativer und hypnotischer, ja sogar narkotischer Wirkung⁵⁾ bekannt sind.

Die folgenden Verbindungen wurden zur pharmakologischen Prüfung aus dem 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid durch Umsatz mit den entsprechenden Aminen und Harnstoffen dargestellt. Über die pharmakologischen Wirkungen wird demnächst berichtet werden.

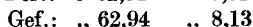
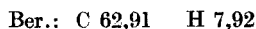
³⁾ F. Hauschild, „Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie“, VEB Georg Thieme Verlag, Leipzig 1956, S. 576.

⁴⁾ Angew. Chem., Nachr. aus Chemie und Technik 1956, 317.

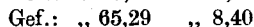
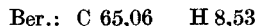
⁵⁾ H. P. Kaufmann, „Arzneimittelsynthese“, Springer-Verlag 1953, 30.

**Beschreibung der Versuche****3,4,5-Trimethoxybenzoylbutylamid (I)**

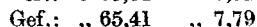
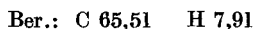
50 g Butylamin, gelöst in 100 ml Benzol, werden vorgelegt und 23 g 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid, gelöst in 70 ml Benzol, unter Rühren zugetropft. Nach 1 Stunde wird das Benzol abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, abgesaugt, zweimal aus 70%igem Alkohol umkristallisiert und mit Alkohol und Äther gewaschen. Schmp. 127°. Ausbeute 17 g (63% d. Th.).

**3,4,5-Trimethoxybenzoyl-n-hexylamid (II)**

Zu 40 g n-Hexylamin in 125 ml Wasser werden unter Rühren 11,5 g 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid, gelöst in 125 ml Essigester, gegeben, wobei leichte Erwärmung auf 40° eintritt. Anschließend wird 1 Stunde nachgerührt, dann die Essigesterschicht abgetrennt und der Essigester im Vakuum abdestilliert. Es wird aus 50%igem Alkohol umkristallisiert. Schmp. 109—110°. Ausbeute 11 g (75% d. Th.).

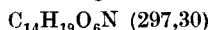
**3,4,5-Trimethoxybenzoyl-cyclohexylamid (III)**

80 g Cyclohexylamin werden in 250 ml Wasser vorgelegt und unter Rühren 23 g 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid, gelöst in 250 ml Essigester, langsam eingetropft. Nach etwa 15 Minuten tritt Ausfällung ein. Es wird noch 2 Stunden bei 20° gerührt und dann das ausgefallene Produkt abgesaugt. Das Produkt wird aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 180°. Ausbeute 23 g (78% d. Th.).

**3,4,5-Trimethoxybenzoyl-glycinester (IV)**

10 g Glycinesterchlorhydrat werden in 100 ml wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (8%ig) gelöst und unter Rühren werden gleichzeitig 16 g 3,4,5-Trimethoxybenzoyl-

chlorid, gelöst in 200 ml Äther, doppelt so schnell wie 100 ml 8%ige wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugetropft, so daß beide Komponenten in äquivalenten Mengen zugegeben werden. Das Produkt fällt zwischen beiden Schichten in feinen Nadeln aus. Es wird abgesaugt und nach dem Trocknen aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 110—111°. Ausbeute 12,6 g (61% d. Th.).

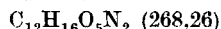


Ber.: N 4,71

Gef.: „ 4,88; 4,89

3,4,5-Trimethoxybenzoyl-glycinamid (V)

15 g des 3,4,5-Trimethoxybenzoyl-glycinesters werden in 300 ml methanolischem Ammoniak gelöst und über Nacht stehen gelassen. Morgens wird das auskristallisierte Produkt abgesaugt und aus 100 ml Methanol umkristallisiert. Schmp. 161—162°. Ausbeute 9 g (67% d. Th.).



Ber.: N 10,45

Gef.: „ 10,12; 10,90

3,4,5-Trimethoxybenzoyl-N,N-diäthylaminoäthylamid (VI)

9,5 g Diäthylaminoäthylamin werden in 80 ml Äther vorgelegt und unter Rühren 16,3 g 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid, gelöst in 200 ml Äther, zugetropft. Dann werden 5,5 g Natriumhydrogencarbonat, gelöst in 100 ml Wasser, zugegeben. Nach 5 Minuten Rühren wird der Kristallbrei abgesaugt und aus 50%igem Alkohol umkristallisiert. Schmp. 92 bis 94°. Ausbeute 16 g (73% d. Th.).

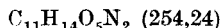


Ber.: N 9,03

Gef.: „ 8,90; 8,91

3,4,5-Trimethoxybenzoyl-harnstoff (VII)

6 g 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid und 4 g Harnstoff werden gut durchgemischt auf 140—150° 2 Stunden erhitzt und das Reaktionsprodukt in Natriumhydrogencarbonatlösung zerrieben, abgesaugt und aus viel Alkohol umkristallisiert. Die Verbindung ist in allen Lösungsmitteln schwer löslich. Schmp. 201—202°. Ausbeute 4 g (60% d. Th.).

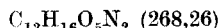


Ber.: C 51,96 H 5,55

Gef.: „ 51,80 „ 5,86

N-Methyl-N'-3,4,5-trimethoxybenzoyl-harnstoff (VIII)

14 g 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid und 9 g Methylharnstoff werden 30 Minuten auf 100° erhitzt, dabei schmilzt das Gemisch und wird nach 15—20 Minuten wieder fest. Das Reaktionsprodukt wird heiß in wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und verrieben. Es wird abgesaugt, gut mit Wasser nachgewaschen und getrocknet. Schmp. 172—173°. Ausbeute 10 g (61% d. Th.).



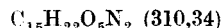
Ber.: C 53,74 H 6,02

Gef.: „ 54,04 „ 6,22

„ 53,75 „ 5,99

N-Butyl-N'-3,4,5-trimethoxybenzoyl-harnstoff (IX)

10 g 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid und 12,5 g Butylharnstoff werden 30 Minuten auf 100° erhitzt, und die heiße Schmelze wird in wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, verrieben, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 45 ml Methanol umkristallisiert. Schmp. 96°. Ausbeute 8,2 g (62% d. Th.).



Ber.: C 58,07 H 7,15

Gef.: „ 58,00 „ 7,10

„ 57,94 „ 7,23

N-n-Hexyl-N'-3,4,5-trimethoxybenzoyl-harnstoff (X)

10 g Trimethoxybenzoylchlorid und 15,7 g n-Hexylharnstoff werden 30 Minuten auf 120° erhitzt, das Reaktionsprodukt wird in wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, verrieben und abgesaugt. Dann wird mit Essigester oder Äther ausgezogen, wobei der Cyclohexylharnstoff ungelöst bleibt, die Extrakte eingengt und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 98—99°. Ausbeute 6 g (40% d. Th.).

$C_{17}H_{26}O_5N_2$ (338,39)	Ber.: C 60,34	H 7,75
	Gef.: „ 60,31	„ 7,91
	„ 60,55	„ 7,99

N-Cyclohexyl-N'-3,4,5-trimethoxybenzoyl-harnstoff (XI)

10 g 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid und 15,4 g Cyclohexylharnstoff werden 1 Stunde auf 180° erhitzt, in Natriumhydrogencarbonatlösung verrieben, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Es wird mit Essigester angerührt, vom Rückstand abgesaugt, Essigester abdestilliert und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 161—162°. Ausbeute 6 g (41% d. Th.).

$C_{17}H_{24}O_5N_2$ (336,38)	Ber.: C 60,69	H 7,20	N 8,33
	Gef.: „ 60,74	„ 7,22	„ 8,26
	„ 60,64	„ 7,25	„ 8,11

Anschrift: Dr. rer. nat. Helmut Röhnert, Radebeul 1/Dresden, Weinbergstr. 11.

BUCHBESPRECHUNGEN

Principes de Synthèse Organique. Introduction au mécanisme des reactions von *Jean Mathieu* und *André Allais*. Verlag Masson et Cie, 120 Boulevard Saint Germain, Paris VI, 1957; 600 Seiten mit vielen Abbildungen und Tabellen.

Das Buch, das eine „Einführung“ in die Theorien der organischen Chemie sein will und eine theoretische Ergänzung der von den gleichen Verfassern herausgegebenen „Cahiers de Synthèse organique“ beabsichtigt, bietet durch klare Herausstellung der Prinzipien eine sehr gute Übersicht über die Reaktionsmechanismen der organischen Chemie. Nach Eingehen auf Bindung und Orbital, Mesomerie bzw. Resonanz, J- und E-Effekte und Säure- bzw. Basencharakter im 1. Kapitel werden im 2. Kapitel die Reaktionstypen beschrieben. Entsprechend ihrer großen Bedeutung sind die Ionenmechanismen an sehr zahlreichen gut ausgewählten Beispielen bei der Substitution, Anlagerung, Eliminierung und Umlagerung als nucleophile bzw. elektrophile Reaktionen aufgezeigt. Tautomerie und Radikalreaktionen beschließen dieses Kapitel. Im 3. und 4. Kapitel sind die sterischen Faktoren, Konfiguration und Konformation, Spannung, sterische Hinderung und sterisch beeinflusste Reaktionen behandelt. Außer wichtigen Tabellen enthält der Anhang noch Artikel über die Bedeutung der Oxydationsstufe, des Lösungsmittels und der Hammett-Gleichung. Die Darstellung des Gebotenen ist prägnant und didaktisch äußerst geschickt. Das Werk stellt somit eine wertvolle Bereicherung der theoretischen Lehrbücher dar, das dem mit der französischen Sprache vertrauten Leser eine anregende Lektüre sein wird.

Bersch

Cahiers de Synthèse Organique. Methodes et Tableaux d'application von *Jean Mathieu* und *André Allais*. Verlag Masson et Cie. 120 Boulevard Saint Germain, Paris VI, 1957, in Einzelbänden.

Das Werk besitzt eine originelle Aufteilung des umfangreichen bisher bearbeiteten Materiales. Einführung eines Kohlenstoffes mit funktioneller Gruppe in Aliphaten und in