

CCA - 85

547.918:547.551:547.484.2:542.953

Über einige Kondensationsprodukte des Helicins. II. Mitteilung*. Synthese des Cinchophen-glukosids und seiner Derivate

M. Deželić

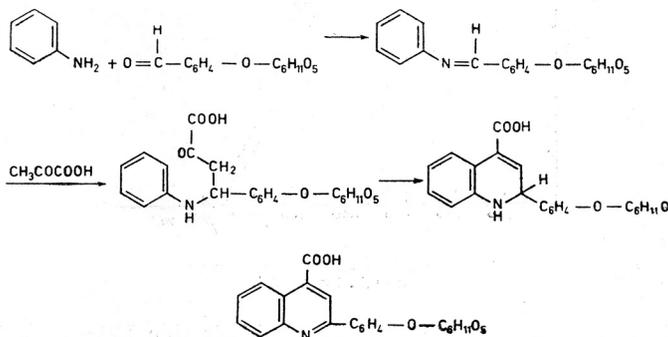
Chemisches Institut der Philosophischen Fakultät, Universität, Sarajevo,
Bosnien und Herzegowina, Jugoslawien

Eingegangen am 6. Juni 1957

Der Aldehyd Helicin gibt mit Anilin und Brenztraubensäure ein Kondensationsprodukt das in seiner Struktur der 2-Phenylchinolin-carbonsäure-(4) ähnlich ist, sich aber durch bessere Wasserlöslichkeit auszeichnet. Diese Verbindung gibt ein Hydrazid das *in vitro* schwach tuberkulostatisch wirkt.

EINLEITUNG

Von Doebner und Giesecke^{1, 2} wurde aus Benzaldehyd, Brenztraubensäure und Anilin die 2-Phenylchinolin-carbonsäure-(4) oder 2-Phenyl-cinchoninsäure synthetisiert. Dieses Präparat steigert im Organismus die Harnsäureausscheidung und wurde schon im Jahre 1908 von Nikolaier und Dohrn³ als ein wirksames Mittel gegen Gicht, Arthritis urica, empfohlen. Als Arzneimittel ist es unter dem Namen Atophan oder Cinchophen bekannt. Es wirkt auch antipyretisch und analgetisch. Dieses Präparat hat aber unerwünschte Nebenwirkungen, es ist ziemlich toxisch, ausserdem im Magen schlecht verträglich und es wurden, besonders bei Leber- und Nierenkranken, Komplikationen beobachtet. Deswegen wurden auch verschiedene Derivate von Cinchophen dargestellt.



Um eine ähnlich gebaute Substanz mit günstigeren Eigenschaften zu bekommen, haben wir für die Doebnersche Atophansynthese, anstatt Benzal-

*I. Mitteil.: Bull. soc. chimistes rép. populaire Bosnie et Herzégovine 5 (1956) 5—14.

dehyd, Helicin (2-Oxybenzaldehyd- β -D-glukopyranosid) verwendet. In Anwesenheit von Piperidin als Kondensationsmittel erhielten wir aus Helicin, Anilin und Brenztraubensäure eine schön kristallisierte Verbindung (I). Wir nehmen an, dass diese Reaktion im Einklang mit dem Reaktionsmechanismus der Doebnerschen Synthese⁴ folgendermassen verläuft: Zuerst entsteht aus Helicin mit Anilin intermediär die Schiff'sche Base, die dann mit Brenztraubensäure einen Dihydrokörper bildet, der schliesslich in das Cinchoninderivat übergeht.

Die erhaltene Substanz I ist demnach: 2-(2'-Hydroxyphenyl)-chinolincarbonsäure-(4)- β -D-glukopyranosid oder 2-(2'-Hydroxyphenyl)-cinchoninsäureglukosid. Diese Substanz werden wir weiterhin Cinchophen-glukosid nennen.

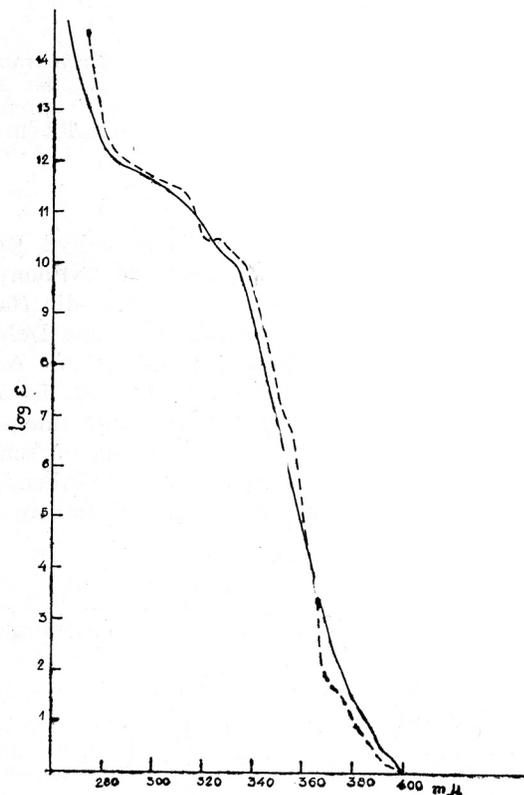
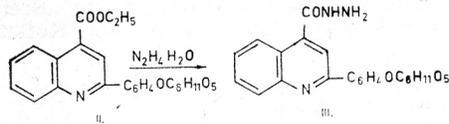


Fig. 1. Ultraviolettspektren von: — Cinchophen und - - - Cinchophenglukosid in Äthanol, $c = 5 \cdot 10^{-5}$ mol/l.

Die Konstitution geht auch aus der Ähnlichkeit der Ultraviolettspektren der Substanz I und des Cinchophens hervor (siehe Fig. 1). Im Gegensatz zum Atophan ist diese Verbindung in Wasser löslich und sie kristallisiert aus Wasser in schönen hellgelben Nadeln oder Stäbchen, F. 152°. Wenn die Kondensation in absoluten Alkohol durchgeführt wird, entsteht der Äthylester des Cinchophen-glukosids (II). Mit Tetraacetylhelicin konnten wir analoge Verbindungen herstellen, doch sind diese in Wasser praktisch unlöslich.

Das Cinchophen-glukosid I ist weniger toxisch als das Atophan. Die Maus kann ohne Beschwerden 25 mg/20 g (s. c.) vertragen, während die tödliche Dosis von Atophan für Mäuse schon 10 mg/20 g ist.⁵ Deswegen sind wir der Meinung dass die Substanz I für pharmakologische Untersuchungen geeignet ist.

Ausgehend von dem Äthylester (II) erhielten wir mit Hydrazinhydrat das entsprechende Hydrazid (III). Dabei sind wir ähnlich vorgegangen wie H. Meyer und J. Mally bei der Synthese von Hydrazinderivaten der Pyridin-carbonsäuren⁶.



Das Hydrazid des Cinchophen-glukosids (III) zeigte schwache tuberkulostatische Wirkung. Schon P. Mantegazza und R. Tommasini⁷ fanden, dass das Cinchoninsäurehydrazid tuberkulostatisch aktiv ist. Später haben mehrere Autoren die tuberkulostatische Wirkung von Cinchoninsäurehydrazid untersucht⁸. Deswegen haben wir auch das Hydrazid der Substanz I dargestellt und auf tuberkulostatische Aktivität untersucht.

Aus der Tabelle I und II ist ersichtlich dass das Hydrazid des Cinchophen-glukosids, im Vergleich zu dem Isonikotinsäurehydrazid (Isoniazid), schwächer tuberkulostatisch wirkt.

TABELLE I
Tuberkulostatische Wirkung der wässrigen Lösungen von Hydrazid
des Cinchophenglukosids *in vitro*

Datum	K	1	10	100	150	250
5. VII. 1956.	—	—	—	—	—	—
12. VII.	+	+	—	—	—	—
19. VII.	++	+	—	—	—	—
26. VII.	+++	++	+	+	+	—
2. VIII.	+++	+++	++	+	+	+

TABELLE II
Tuberkulostatische Wirkung der wässrigen Lösungen
von Isonikotinsäurehydrazid *in vitro*

Datum	K	0,15	0,3	1	3	15
5. VII. 1956.	—	—	—	—	—	—
12. VII.	+	—	—	—	—	—
19. VII.	++	—	—	—	—	—
26. VII.	+++	+	—	—	—	—
2. VIII.	+++	+	—	—	—	—
9. VIII.	+++	++	+	—	—	—

K = Kontrolle ohne Präparat. Die Ziffern in der Tabelle zeigen die Konzentrationen vom Präparat in γ /ml.

Mycobact. tbc *in vitro* auf Löwenstein-Jensen-schen Nährboden⁹: wächst nicht (—), wächst (+), wächst stärker (++) , wächst sehr stark (+++).

Die bakteriologischen und toxikologischen Untersuchungen wurden in den Instituten für Mikrobiologie (Prof. Dr. R. Fried) und Pharmakologie (Prof. Dr. P. Stern) der Medizinischen Fakultät Sarajevo durchgeführt und wir möchten an dieser Stelle dafür danken.

EXPERIMENTELLER TEIL

(Unter Mitarbeit von N. Novaković, L. Likar und A. Gašparović)

Die Substanzen wurden im äquimolekularen Verhältnis zur Reaktion gebracht. Als Kondensationsmittel diente immer Piperidin. Um bessere Ausbeuten zu bekommen, müssen alle Ausgangsubstanzen, besonders die Brenztraubensäure, frisch destilliert werden. Die Schmelzpunkte wurden am Koflerschen Heizmikroskop bestimmt.

Darstellung des Cinchophen-glukosids (I)

Helicin (2 g), Anilin (0,66 g), Brenztraubensäure (0,60 g), zwei Tropfen Piperidin und 100 ml Äthanol (95%) werden eine Stunde am Wasserbad unter Rückflusskühler gekocht. Das Äthanol wird im Vakuum auf ein kleines Volumen abdestilliert, dazu Äther gegeben, bis eine gelbe kristallinische Masse ausfällt. Nach dem Absaugen, gut mit Äther auswaschen, F. 140°. Ausbeute 73%. Wiederholt aus Wasser umkristallisiert, im Vakuum getrocknet, F. 151°. Die wässrige Lösung reagiert schwach sauer. In kaltem Wasser löslich, in warmen Wasser und in Natronlauge leicht löslich.

Anal. 3.898 mg Subst.: 8.668 mg CO₂, 2.112 mg H₂O
 C₂₂H₂₁O₈N · ½ H₂O (436.2) Ber.: C 60.52%, H 5.79%
 Gef.: C 60.69%, H 6.06%

Dieselbe Substanz aus Alkohol-Äther umkristallisiert gibt gelbe Nadelbüschel. Getrocknet im Vakuum bei 60°, F. 152°.

Anal. 5.090 mg Subst.: 11.507 mg CO₂, 2.347 mg H₂O
 3.812 mg Subst.: 0.115 ml N₂ (17°, 740 mm)
 C₂₂H₂₁O₈N (427.2) Ber.: C 61.81%, H 4.95%, N 3.34%
 Gef.: C 61.93%, H 4.99%, N 3.44%

Darstellung des Tetraacetyl-derivats vom Cinchophen-glukosid (I)

Tetraacetylhelicin (2,26 g) in 60 ml Äthanol 95%, Anilin (0,46 g) in 20 ml Äthanol und Brenztraubensäure (0,44 g) in 20 ml Äthanol werden mit zwei Tropfen Piperidin versetzt und am Wasserbad unter Rückflusskühler eine Stunde gekocht. Nach dem Abdestillieren des Äthanol im Vakuum, wird die übrig gebliebene Substanz in Chloroform gelöst, mit Tierkohle gereinigt und mit Petroläther gefällt. Aus Äthanol-Wasser gelblichbraune Kristalle, im Vakuum getrocknet bei 70°, F. 99°.

Anal. 5.018 mg Sust.: 11.086 mg CO₂, 2.342 mg H₂O
 4.300 mg Subst.: 0.089 ml N₂ (23°, 762 mm)
 C₃₀H₂₉O₁₂N (595,23) Ber.: C 60.10%, H 4.90%, N 2.35%
 Gef.: C 60.29%, H 5.22, N 2.40%

Kupfersalz des Tetraacetyl-derivats

Das Tetraacetyl-derivat des Cinchophen-glukosids (0,1 g) wird in Äthanol (25 ml 95%) gelöst und mit überschüssiger Kupferacetylösung versetzt, dabei fallen grüne Flocken aus, F. 148°.

Anal. 4.225 mg Subst.: 0.240 mg CuO
 Cu(C₃₀H₂₇O₁₁N)₂ (1249,9) Ber.: Cu 5.08%
 Gef.: Cu 5.06%

Darstellung des Äthylesters des Cinchophen-glukosids (II)

Helicin (5 g), Anilin (1.65 g) und Brenztraubensäure (1.6 g), mit einigen Tropfen Piperidin gemischt, werden in 250 ml Äthanol gelöst und in einem Rundkolben von 500 ml am Wasserbad unter Rückflusskühler 5 Stunden gekocht. Die Reaktionsmischung wird eingeengt und mit Äther ausgefällt. Der gelbe flockige Niederschlag wird abgesaugt und mit reichlich Äther gewaschen. Ausbeute 60%. Wiederholt aus Alkohol-Äther gefällt, gelbe Kristalle, im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet, F. 191° (unter Zersetzung). Die Substanz löst sich in Wasser, reagiert neutral.

Anal. 4.788 mg Subst.: 11.030 mg CO₂, 2.380 mg H₂O
 C₂₄H₂₅O₈N (455.23) Ber.: C 63.27%, H 5.54%
 Gef.: C 62.89%, H 5.56%

Hydrolyse des Esters

Es wird 0,5 g Ester in wenig Äthanol gelöst und dazu 5%-tige Salzsäure gegeben. Nach kurzen Erwärmen fällt eine grünlichbraune Substanz aus, die nach dem Umkristallisieren aus Alkohol-Äther gelblich wird. Im Vakuum getrocknet, F. 151°.

Anal. 5.090 mg Subst.: 11.349 mg CO₂, 2.881 mg H₂O
 C₂₂H₂₁O₈N · ½ H₂O (436.2) Ber.: C 60.52%, H 5.79%
 Gef.: C 60.85%, H 6.33%

Hydrazid des Cinchophen-glukosids (III)

Helicin (2 g), Anilin (0.66) und Brenztraubensäure (0.6 g) werden in 80 ml absol. Äthanol gelöst, dazu einige Tropfen Piperidin gegeben. Nachdem das Reaktionsgemisch unter Rückflusskühler 5 Stunden am Wasserbad gekocht wurde, wird das Lösungsmittel abgesaugt und zu dem Rückstand Hydrazinhydrat (0.4 g) gemischt, dann noch 30 min auf dem elektrischen Lichtbade (Infrarotbad) unter Umschütteln erwärmt. Nach dieser Operation wird abgekühlt und mit Äther gemischt, bis eine weisse kristallinische Masse ausfällt. Nach Stehen im Kühlschrank werden die Kristalle abgesaugt, zweimal aus Alkohol-Äther umkristallisiert, im Vakuum bei 70° getrocknet, F. 134°. Die Substanz ist im kalten Wasser schwach, im warmen leicht löslich.

Anal. 6.440 mg Subst.: 13.670 mg CO₂, 3.550 mg H₂O
 4.309 mg Subst.: 0.370 ml N₂ (23°, 712 mm)
 C₂₂H₂₃O₇N₃ · H₂O (459.43) Ber.: C 57.57%, H 5.48%, N 9.14%
 Gef.: C 57.93%, H 6.19%, N 9.02%

Hydrazid des Tetraacetyl-derivats

Tetraacetyl-cinchophenglukosid (1 g) wird mit der berechneten Menge Hydrazinhydrat kurze Zeit auf dem Infrarotbad unter Umschütteln erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die kristallinische Masse abgesaugt. Ausbeute 90%. Aus Äthanol umkristallisiert, F. 106°. Die Substanz ist in Wasser unlöslich.

Anal. 4.382 mg Subst.: 0.320 ml N₂ (25°, 710 mm)
 C₂₆H₃₁O₁₁N₃ (561.53) Ber.: N 7.48%
 Gef.: N 7.58%

LITERATUR

- O. G. Doebner und Giesecke, *Liebigs Ann. Chem.* **242** (1887) 291.
- Beilsteins *Hdb. d. org. Chem.* IV. Aufl. Bd. **22** (1935) 103, I. Erg. Bd. 518, II. Erg. Bd. 70.
- A. Nicolaier und M. Dohrn, *Deut. Arch. klin. Med.* **93** (1908) 331 v. Beilsteins *Hdb.* **22** (1935) 104.
- O. G. Doebner, *Liebigs Ann. Chem.* **249** (1886) 99.
- F. Flury und F. Zernik, *Hdb. biol. Arb. Meth.*, Abt. IV, Teil 7 B, 85.
- H. Meyer und J. Mally, *Monatsh. Chem.* **33**. (1912) 393.
- M. Mantegazza und R. Tommasini, *Atti soc. lombarda sci. med. e biol.* **7** (1952) 496; v. C. A. **47** (1953) 3929 c.

8. Ch. Ganser, *Helv. Chim. Acta* **36**, (1953) 1423; R. Metzger und Mitarbeiter, *J. Am. Phar. Assoc. Sci. Ed.* **42** (1953) 504; T. Kaku und Mitarbeiter, *Kumamoto Phar. Bull.* **1** (1954) 38; v. C. A. **49** (1955) 7522 i.
9. J. Hohn und V. Lester, *Public Health Repts (U. S.)*, **62** (1947) 852.

IZVOD

O nekim kondenzacionim derivatima helicina. II. priopćenje. Sinteza cinhofenglukozida i nekih njegovih derivata

M. Deželić

Iz aldehida helicina (2-oksibenzaldehid- β -D-glukopiranozida), anilina i pirogroždane kiseline priredili smo, uz piperidin kao kondenzaciono sredstvo, cinhofen-glukozid, 2-(2'-hidroksifenil)-kinolinkarbonska kiselina-(4)- β -D-glukopiranozid (I). Ovaj je spoj po svojoj strukturi sličan 2-fenil-kinolin-4-karbonskoj kiselini, poznatoj pod nazivom Atophan ili Cinchophen. Opisani preparat I, zbog svoje glukozne komponente, otapa se u vodi i manje je toksičan od cinhofena.

Cinhofen-glukozid, $C_{22}H_{21}O_8N$ (I) prekrizaliziran iz vode, T. t. 152°. Etilni ester, $C_{24}H_{25}O_8N$ (II), T. t. 191°. Hidrazid-cinhofenglukozida, $C_{22}H_{23}O_7N_3 \cdot H_2O$ (III), T. t. 134°. Analogni spojevi dobiveni s tetraacetil-helicinom u vodi se ne otapaju. Hidrazid III pokazuje *in vitro* slabo tuberkulostatsko djelovanje.

KEMIJSKI INSTITUT FILOZOFSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U SARAJEVU

Primljeno 6. lipnja 1957.