

17. Masayuki Ishikawa : Synthese von Derivaten der Cinchona-Alkaloide.
XXVI. Ableitung von 5'-Methoxydihydrocinchonamin aus Chinin. (2).

(Pharmazeutisches Institut, Medizin. Fakultät, Universität Tokyo*)

In der letzten Mitteilung¹⁾ habe ich die beiden stereoisomere 2'-Oxohexahydrochinine (I u. I') durch eine modifizierte Oppenauer-Oxydation mittels Lithium-*tert*-butoxydes und Benzophenons in 2'-Oxohexahydrochininon (II) übergeführt und weiter versucht, den Laktamring in dem letzteren durch Verseifen mit alkoholischer Kali-Lösung zu spalten, um dann einen Indolkern zu schliessen. Diese Reaktion verlief jedoch nicht wie erwartet. Wegen dieses Misserfolges habe ich nun unternommen, 2'-Oxohexahydrochinin (I) nach vorheriger Spaltung seines Laktamringes zu oxydieren.

Es wurde schon gezeigt, dass (I) bei langem Erhitzen mit alkoholischer Kali-Lösung seinen Laktamring aufspaltet und in die entsprechende Aminosäure (III) übergeht.²⁾ Die letztere wurde durch Behandlung mit Tosylchlorid in natron-alkalischem Medium in das entsprechende N-Tosylderivat (IV) mit ca. 50-proz. Ausbeute übergeführt. Die sekundäre Hydroxylgruppe in ihm wurde dabei trotz Anwendung von überschüssigem Tosylchlorid nicht verestert. In saurem Medium verliert (IV) ein mol Wasser unter Bildung eines Laktons (V). Das letztere konnte man durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in den entsprechenden Tosylglykol (VI) überführen. Diese Veränderungen sind ganz analog, wie sie schon beim entsprechenden N-Benzoylderivat bemerkt wurden.²⁾ Ganz analog konnte man Allo-2'-oxohexahydrochinin (I') auch in die entspre-

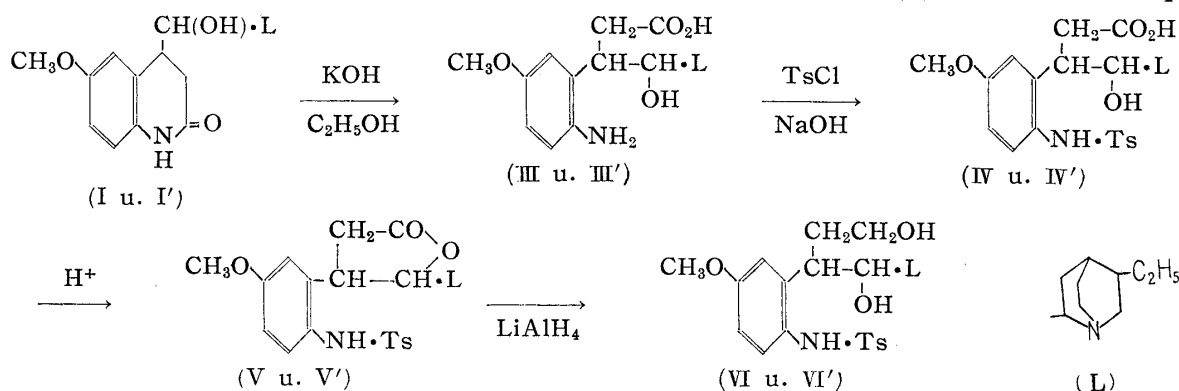


TABELLE I.

(IV) Schmp. 170~171°(u. Schäumen), Prismen (aus EtOH), [α] _D ²⁵ +37°(0.5N NaOH); schwer löslich in nonpolaren Lösungsmitteln	(IV') Nicht kristallinisch löslich in Benzol, nicht löslich in Äther
(V) Schmp. 115~118°, Nadeln (aus Äther) [α] _D ²⁵ -5° (EtOH) Pikrat : Nadeln, Schmp. 229~230° (aus MeOH)	(V') Nicht kristallinisch Chlorhydrat : Nadeln, Zers. Pkt. 266~268° (EtOH) [α] _D ²⁵ -76° (CHCl ₃) Pikrat : Nadeln, Schmp. 219~220° (aus MeOH)
(VI) Schmp. 143~144°, Nadeln (aus Aceton-Äther), [α] _D ²⁵ -24° (EtOH)	(VI') Nicht kristallinisch Jodhydrat : Nadeln, Schmp. 214~216° (aus MeOH-AcOEt) [α] _D ²⁵ +46° (EtOH) Perchlorat : Prismen, Schmp. 217~219° (aus EtOH)

* Hongo, Tokyo (石川正幸).

1) M. Ishikawa : Dieses Bulletin, **6**, 67(1958).

2) E. Ochiai, M. Ishikawa : *Ibid.*, **2**, 129(1954).

chenden Derivate (IV', V' und VI') überführen, deren Eigenschaften in der Tabelle I vergleichend gezeigt wurden.

Die Säure (IV) ist schwer löslich in Benzol, löst sich jedoch darin als Lithiumsalz, wenn man sie in Benzol mit Li-*tert*-butoxyd erhitzt. Diese Lösung wurde nun unter Zusatz von Benzophenon und Li-*tert*-butoxyd 70 Std. unter Rückfluss erhitzt und das Reaktionsprodukt sofort mit Äthanol und Chlorwasserstoff esterifiziert. Der hierbei in 50~60-proz. Ausbeute entstandene Ketoester (VII) $C_{22}H_{31}O_4N_2SO_2C_7H_7$ bildete Prismen (aus Äthanol) vom Schmp. 156~157° mit der Drehung $[\alpha]_D^{24} +216^\circ(\text{EtOH})$. In seinem IR-Spektrum sind die Banden bei 1730 und 1704 cm^{-1} (Zuteilung: Ester und Keton) vorhanden, in Bestätigung seiner Konstitution. Derselbe Ketoester wurde auch erhalten, wenn man die isomere Säure (IV') ganz analog oxydiert und verestert. (VII) gab bei Reduktion mit LiAlH_4 einen Tosylaminoglykol (VIII) in guter Ausbeute, der mit (VI) isomer ist. Der letztere war nicht kristallinisch, wurde aber als nadelförmiges Chlorhydrat vom Zers. Pkt. 249~251° und von der Drehung $[\alpha]_D^{24} -24^\circ(\text{EtOH})$ charakterisiert.

Die Mutterlauge von (VII) ergab eine nicht kristallinische Base (VII'), sodass die letztere sofort mit LiAlH_4 reduziert wurde. Hiermit konnte man einen dritten Tosylaminoglykol (VIII') als nadelförmiges Jodhydrat vom Zers. Pkt. 254~256° und mit der Drehung $[\alpha]_D^{24} +58^\circ(\text{EtOH})$ isolieren, der dem Tosylaminoglykol (VI) auch isomer ist.

Nun wurde (VII) zur Enttosylierung mit Natrium in flüssigem Ammoniak behandelt. Bei der chromatographischen Reinigung des Reaktionsproduktes konnte man 2'-Oxohexahydrochinon (II) als einziges kristallinisches Produkt in sehr kleiner Menge erhalten. Der Hauptteil, der bei der chromatographischen Reinigung in ziemlich leicht ausfließendem Teil vorkommt, bildete eine syrupöse Base, und liess sich nicht kristallinisch überführen, sodass sie sofort mit LiAlH_4 reduziert wurde. Das Reduktionsprodukt war auch schwer kristallisierbar, man konnte jedoch sein Pikrat als Nadeln vom Schmp. 214~215° isolieren. Die freie Base (IX), deren Zusammensetzung aus Analysenzahlen des Pikrates als $C_{18}H_{24}ON_2$ oder $C_{20}H_{28}O_2N_2$ geschätzt wurde, färbt sich sofort kirschrot mit der Ehrlich-Probe und tiefrot mit Vanillin-Salzsäure, beides bei gelindem Erwärmen. Ihr UV-Spektrum ist demjenigen von 5-Methoxy-2-methylindol sehr ähnlich (Fig. 1). Das Vorhandensein eines 5-Methoxyindolkerns in ihm ist also sicher. Über ihre Konstitution möchte ich jedoch vorläufig Vorbehalt machen, weil deren deutliche Indol-Farbenreaktionen sowie die Tatsache, dass das Absorptionsmaximum ihres UV-Spektrums (Fig. 1) im Vergleich mit dem unten beschriebenen 5'-Methoxydihydrocinchonamin etwa 10 $\text{m}\mu$ in kürzerem Wellenbereich liegt, daraufhinweisen, dass die β -Stellung ihres Indolkerns nicht blockiert ist.

Bei ganz analoger Behandlung von (VII') mit Natrium in flüssigem Ammoniak und dann mit LiAlH_4 konnte man eine Base als nadelförmiges Pikrat vom Schmp. 185~187° isolieren, dessen Analysenzahlen mit dem Pikrat von (IX) auch übereinstimmten. Die freie Base (IX') ist nicht kristallinisch, zeigt jedoch deutliche Farbreaktionen des Indols wie bei der Base (IX) und ihr UV-Spektrum (Fig. 1) stimmt mit demjenigen von (IX) ganz überein.

Die Entstehung von (VIII u. VIII') sowie (IX u. IX') zeigt, dass bei der Oxydation von (IV) nach Oppenauer zwei stereoisomere Ketone (VII u. VII') entstanden sind, die wenigstens in der Konfiguration von C-8 verschieden sind.

Wegen dieser unklaren Komplikation bei der Enttosylierung von (VII) bzw. (VII') habe ich endlich versucht, die Aminosäure (III) direkt zu oxydieren und gleichzeitig den Indolring zu schliessen. (III) wurde nämlich ohne zu isolieren mit berechneter Menge Natriumhydroxyd in das Natriumsalz (XI) übergeführt und mit Lithium-*tert*-butoxyd und Benzophenon ganz analogerweise wie bei (IV) behandelt. Der säurige Teil der Reaktionsprodukte wurde dann mit Äthanol und Chlorwasserstoff esterifiziert. Hier-

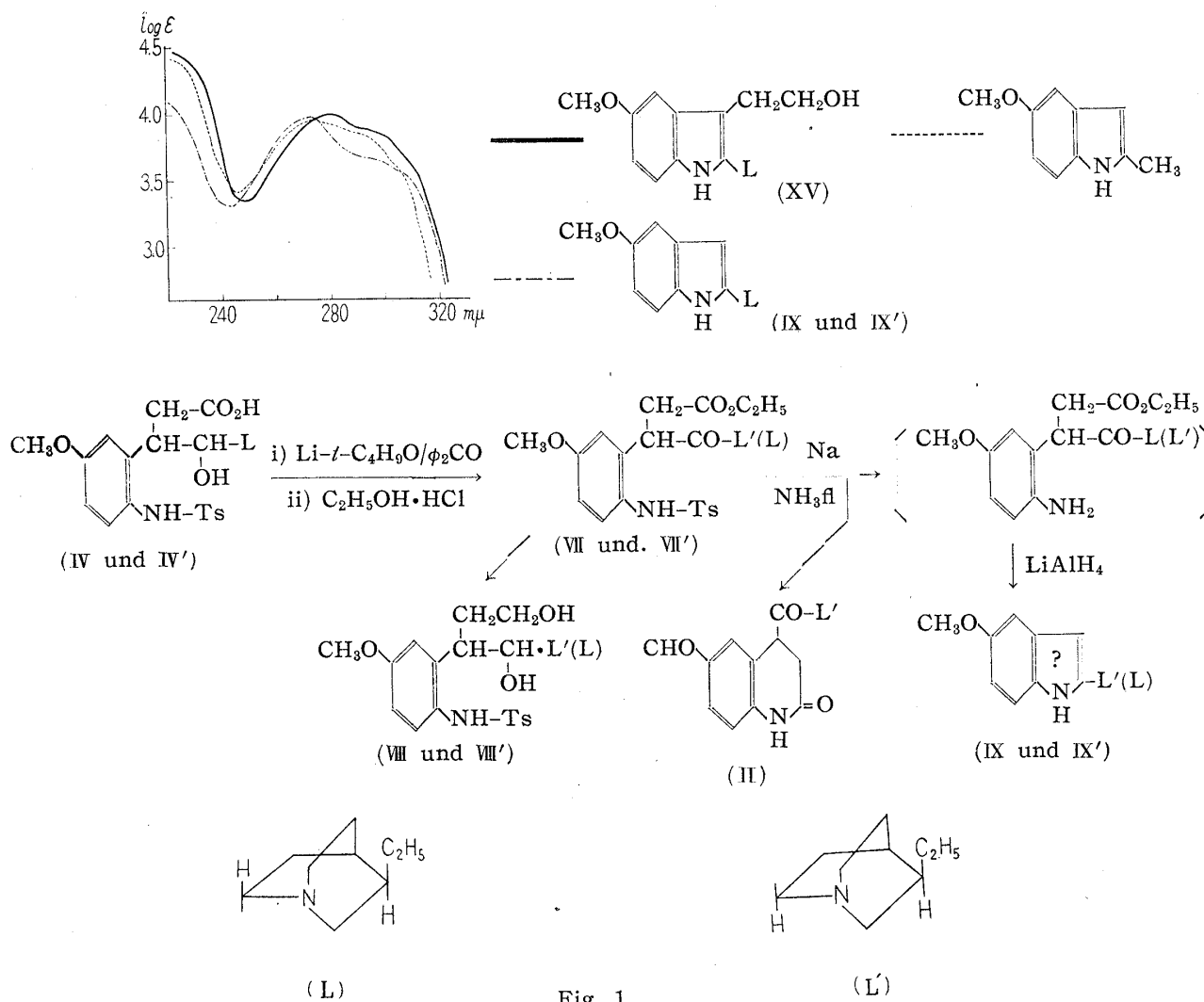
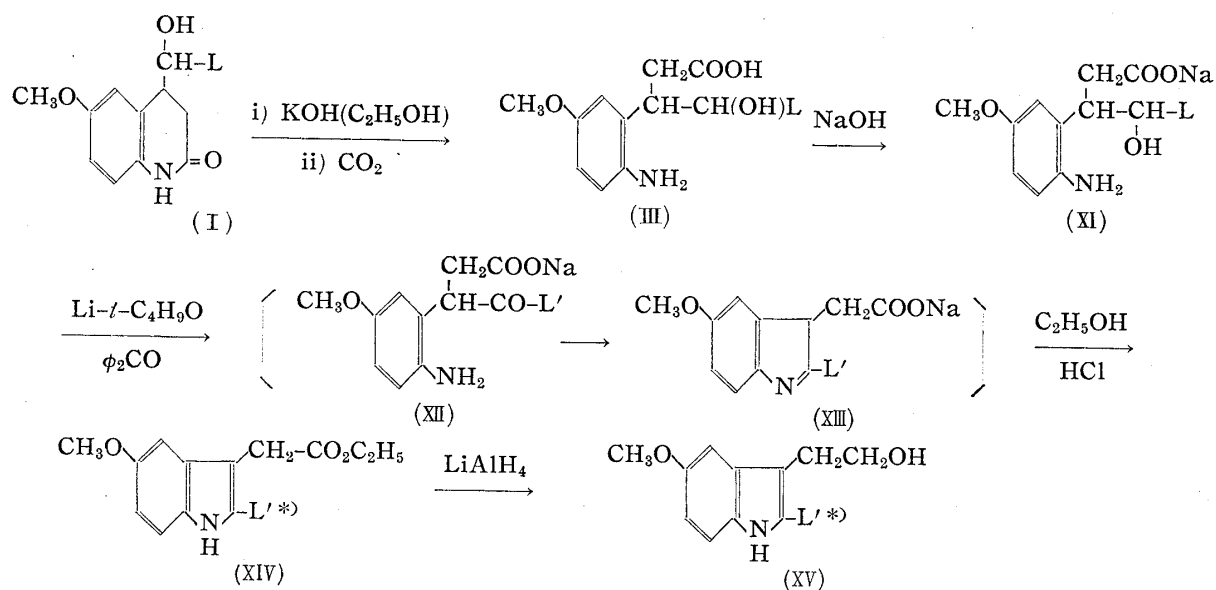


Fig. 1.

bei konnte man Prismen vom Schmp. 139~140° und von der Drehung $[\alpha]_D^{25} +102^\circ$ (EtOH) in sehr schlechter Ausbeute (10~20% d. T. berechnet für die Formel XIV) erhalten. Ihre Zusammensetzung stimmt mit der Formel $C_{22}H_{30}O_3N_2$ überein, welche nochmals bei ihrem nadelförmigen Monochlorhydrat vom Schmp. 215~216° bestätigt werden. In ihrem IR-Spektrum sind die Banden bei 3353 cm^{-1} (Zuteilung: $>NH$) und 1723 cm^{-1} (Zuteilung: Ester) vorhanden, in Übereinstimmung mit der Formel (XIV). Denselben Ester (XIV) konnte man aus (III') durch ganz analoge Aufarbeitung erhalten.

Nun wurde der Ester (XIV) durch Reduktion mit $LiAlH_4$ in den entsprechenden Alkohol (XV) übergeführt. Er bildet Nadeln vom Schmp. 180~181°, zeigt eine Drehung $[\alpha]_D^{25} +136^\circ$ (EtOH) und ergab noch prismatisches Monochlorhydrat vom Schmp. 213~215°. Sein UV-Spektrum (Fig. 1) ist demjenigen von 5-Methoxy-2-methylindol sehr ähnlich. Er zeigt kirschrote Färbung mit der Ehrlich-Probe und violette Färbung mit Vanillin-Salzsäure, beides langsam erst nach langem Erwärmen im Wasserbaed. Hiraus geht klar hervor, dass (XV) ein Stereoisomer von 5-Methoxy-2-[3-äthylchinuclidyl-(8)]-tryptanol ist und (XIV) über das Keton (XII) und das Indolenin (XIII) entstanden ist. Der ziemlich grosse Drehwert von (XV) nach rechts deutet auf die Chinidin-Konfiguration von C-8 hin. Da das Dihydrocinchonamin, wie gleich bald veröffentlicht werden wird, aus Dihydrocinchonin ganz analog abgeleitet wurde, ist es sicher, dass (XV) dem 5'-Methoxydihydrocinchonamin entspricht.



Diese Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. E. Ochiai und mit der Unterstützung des Unterrichtsministeriums zur Förderung der Wissenschaften durchgeführt, und die Mikroanalysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung hiesiges Institutes durchgeführt, wofür ich zu grossem Dank verpflichtet bin.

Experimental

β -Oxy[3-äthylchinuclidyl-(8)]methyl-2-tosylamino-5-methoxyhydrozimmssäure (IV u. IV') und sein Laktone (V u. V')—i) 9 g 2'-Oxohexahydrochinin (I) wurden in 90 ccm 10-proz. äthanolischer Kali-Lösung gelöst und die Lösung unter Leitung von N_2 -Strom 25 Stunden im Sieden gehalten. Die rotbraune Reaktionslösung wurde mit CO_2 eingeleitet, die ausgeschiedene K_2CO_3 abfiltriert und das Filtrat abgedampft. Der Rückstand wurde mit 30 ccm Wasser zugesetzt und mit CHCl_3 ausgezogen. Von der CHCl_3 -Lösung wurden 4 g Ausgangsmaterial regeneriert. Die rote wässrige Schicht wurde nach Zusatz von 4 g Natron 8–10 g Tosylchlorid unter Umschütteln portionsweise zugesetzt, bis die Diazoreaktion von primärem Amin kaum bemerkbar ist. Die Reaktionsmischung wurde mit Äther gewaschen und nach dem Sättigen mit CO_2 stehengelassen. Die hierbei ausgeschiedene Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus MeOH umkristallisiert. 4–4.5 g Prismen (IV) vom Schmp. 170–171°. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}_2\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 60.67; H, 7.11; N, 5.43. Gef.: C, 61.06; H, 6.86; N, 5.53. $[\alpha]_D^{25} = +37^\circ$ (0.5N NaOH, $c=3.06$).

ii) 5 g (IV) wurden zu einer Mischung von 1 ccm konz. HCl und 10 ccm EtOH zugesetzt und auf dem Wasserbad zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde in CHCl_3 gelöst, mit verd. Ammoniak gewaschen und nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 abgedampft. Der gelbe Rückstand gab beim Umkristallisieren aus Äther 4.8 g farblose Nadeln vom Schmp. 115–118° (V). $[\alpha]_D^{25} = -5^\circ$ (EtOH, $c=2.82$). $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_2\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$ —Ber.: C, 63.91; H, 6.90; N, 5.62. Gef.: C, 64.00; H, 6.99; N, 5.83.

Pikrat: Nadeln aus MeOH, Schmp. 229–230°. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_2\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ —Ber.: C, 54.47; H, 5.09. Gef.: C, 54.79; H, 5.14.

Perchlorat: Nadeln aus MeOH, Schmp. 168–170°(u. Schäumen).

iii) 7 g Allo-2'-oxohexahydrochinin (I') (oder 9 g I'-Monobenzoat) wurden ganz analog wie bei (i) mit äthanolischer Kali-Lösung verseift und mit Tosylchlorid behandelt. Die Reaktionsmischung wurde nach dem Waschen mit Äther mit HCl angesäuert und mit CHCl_3 ausgezogen. Die CHCl_3 -Schicht wurde mit verd. Ammoniak gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der rotbraune Rückstand in benzolischer Lösung durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographisch gereinigt. Die so gereinigte Base wurde in Chlorhydrat übergeführt und aus EtOH umkristallisiert. 3–4 g Nadeln vom Zers. Pkt. 265–267° (V'). $[\alpha]_D^{25} = -76^\circ$ (CHCl_3 , $c=4.10$). $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_2\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 59.61; H, 6.62. Gef.: C, 59.24; H, 6.41.

Pikrat: Nadeln aus MeOH, Schmp. 219–220°. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_2\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ —Ber.: C, 54.47; H, 5.09. Gef.: C, 54.45; H, 5.11.

Die freie Base ist nicht kristallinisch, löst sich in Äther und Benzol und gab bei analogem Verseifen mit 10-proz. äthanolischer Kali-Lösung ebenfalls nicht kristallisierbare Base (IV').

4-[3-Äthylchinuclidyl-(8)]-4-oxy-3-(2-tosylamino-5-methoxyphenyl)-butanol₁ (VI u. VI')—i) In

*) Über die Konfiguration des Loiponteils (L od. L') habe ich noch nichts sicheres zu sagen.

einem Soxhlet'schen Extraktionsapparat wurden 3 g (V) eingesetzt und mit einer Lösung von 800 mg LiAlH_4 in 100 ccm abs. Äther unter Umschütteln extrahiert. Nachdem alles (V) gelöst war, wurde die Reaktionsmischung noch 2 Std. unter Rückfluss erhitzt, wobei deutlicher weisser Niederschlag bemerkbar war. Die Reaktionsmischung wurde mit wasserhaltigem Äther zersetzt, der Niederschlag abfiltriert, mit verd. HCl und CHCl_3 zugesetzt und umgeschüttelt. Die CHCl_3 -Schicht wurde mit verd. Ammoniak gewaschen und nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 destilliert und der Rückstand aus Aceton-Äther umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. $143\sim 144^\circ$ (VI). Die Ausbeute: 2.5 g. $[\alpha]_D^{25} -24^\circ$ (EtOH, $c=3.24$). $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}_2\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$ —Ber.: C, 65.54; H, 7.57; N, 5.58. Gef.: C, 63.94; H, 7.72; N, 5.78.

ii) 2 g syrupöse Base (V') wurden in 30 ccm abs. Äther gelöst und hierauf eine Lösung von 600 mg LiAlH_4 in 80 ccm abs. Äther eingetroffen. Die mit üblicher Aufarbeitung erhaltene schwachgelbe syrupöse Base wurde als Jodhydrat gereinigt. Nadeln aus MeOH-AcOEt, Schmp. $214\sim 216^\circ$ (VI'). Die Ausbeute: 1.8 g. $[\alpha]_D^{25} +46^\circ$ (EtOH, $c=3.04$). $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}_2\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7\cdot\text{HJ}$ —Ber.: C, 51.43; H, 6.19; N, 4.44. Gef.: C, 51.42; H, 6.41; N, 4.31.

Perchlorat: Blättchen aus EtOH, Schmp. $217\sim 219^\circ$.

Oxydation von (IV) zum Keton (VII)—i) 3 g (IV) wurden im Vakuum bei 100° , 2 Std. getrocknet und auf 20 ccm abs. Benzol suspendiert. Hierauf wurden 1.5 g pulveriges Li-*t*-butoxyd zugesetzt und auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem alles (IV) gelöst war, wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, 3 g Li-*t*-butoxyd, 20 g Benzophenon und 30 ccm Benzol zugesetzt und 70 Std. lang unter Rückfluss im Ölbad bei $110\sim 120^\circ$ erhitzt. Die schwach gelbbraun gefärbte Reaktionslösung wurde mit 5-proz. NaOH ausgezogen, die wässrige Schicht nach einmaligem waschen mit Benzol mit HCl angesäuert und mit CHCl_3 extrahiert. Der CHCl_3 -Extrakt wurde mit 30 ccm gesättigtem HCl -EtOH 3 Std. auf dem Wasserbad erhitzt, der Äthanol abdestilliert und der Rückstand in CHCl_3 aufgenommen. Die CHCl_3 -Lösung wurde mit verd. Ammoniak gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, das CHCl_3 abdestilliert und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. 0.5 g Prismen vom Schmp. $156\sim 157^\circ$ (VII). $[\alpha]_D^{24} +216^\circ$ (EtOH, $c=0.71$). $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N}_2\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$ —Ber.: C, 64.19; H, 7.06; N, 5.16. Gef.: C, 64.43; H, 7.29; N, 4.91.

Die Mutterlauge von (VII) wurde durch eine Al_2O_3 -Säule und mit Petroläther-Äther (4:1) als Entwickler chromatographisch gereinigt und daraus noch 1.1 g (VII) und 700~800 mg nicht kristallisierbare schwachgelbe Base (VII') erhalten.

ii) Das Allo-lakton-hydrochlorid (V') wurde in 5-proz. äthanolischer Kali-Lösung gelöst und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde mit CO_2 gesättigt, das ausgeschiedene K_2CO_3 abfiltriert und das Filtrat im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde in Benzol aufgenommen, die unlöslichen Teile abfiltriert und das Filtrat im Vakuum abgedampft. Der so erhaltene schwachgelbe syrupöse Rückstand (IV') wurde wie bei (i) oxydiert und aufgearbeitet. Prismen vom Schmp. $156\sim 157^\circ$. Eine Mischprobe mit (VII) zeigte keine Depression.

Behandlung von (VII) mit Natrium in flüssigem Ammoniak—i) 500 mg (VII) wurden in 30 ccm flüssigem Ammoniak zugesetzt und unter Umrühren 160 mg Na portionsweise zugesetzt. Nachdem die blaue Färbung von Na völlig verschwunden war, wurde das überschüssige Na durch Zusatz von NH_4Cl zersetzt. Die mit orangerotem Niederschlag aufgeschwemmte Reaktionsmischung wurde durch weiteren Zusatz von NH_4Cl zu einer schwachgelben klaren Lösung. Nun wurde Ammoniak verdampft, der Rückstand mit Wasser zugesetzt und mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 destilliert, der gelbbraune Rückstand nochmals in Äther gelöst und durch eine Al_2O_3 -Säule gegossen. Von dem früher ausgeflossenen Teil wurden 100 mg syrupöse Base abgesondert. Der durch weitere Entwicklung mit Äther ausgeflossene Teil gab beim Umkristallisieren aus Äther-Aceton 5~10 mg Prismen vom Schmp. $158\sim 160^\circ$, welche bei einer Mischprobe mit 2'-Oxohexahydrochinon (II) vom Schmp. $160\sim 162^\circ$ keine Depression zeigten. Die gesonderte syrupöse Base wurde nach dem Trocknen im Vakuum in 10 ccm abs. Äther gelöst, eine Lösung von 70 mg LiAlH_4 in abs. Äther eingetroffen und 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung ergab bei üblicher Aufarbeitung eine schwachgelbe syrupöse Base, welche in ätherischer Lösung durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographisch gereinigt wurde. Der hierbei ziemlich leicht ausfließende Teil wurde als Pikrat gereinigt und 60 mg Nadeln (aus MeOH) vom Schmp. $214\sim 215^\circ$ (IX) wurden erhalten. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$ —Ber.: C, 56.01; H, 5.60; N, 12.56. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ON}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{H}_3$ —Ber. C, 56.13; H, 5.30; N, 13.64. Gef.: C, 55.72; H, 4.92; N, 12.72. U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ ($\log \varepsilon^{**}$): $271\sim 272$ (3.97). Farbenreaktion. Ehrlich-Probe: Bei gelindem Erwärmen sofort kirschrot und bei weiterem Zusatz von Spur NaNO_2 tiefviolett. Vanillin-Salzsäure: Bei gelindem Erwärmen sofort rot und mit weiterer Spur von NaNO_2 tiefrot.

ii) 800 mg (VII') wurden im Vakuum getrocknet, ganz analog wie beim (i) mit Na und flüssigem Ammoniak behandelt und das Reaktionsprodukt mit LiAlH_4 reduziert. Die so erhaltene syrupöse Base wurde nach analoger chromatographischer Reinigung weiter als Pikrat gereinigt. 30 mg Nadeln

** Berechnet für die Formel $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ON}_2$.

(aus MeOH) vom Schmp. 185~187° (IX'). $C_{18}H_{24}ON_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ —Ber.: C, 56.13; H, 5.30; N, 13.64. $C_{20}H_{28}O_2N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ —Ber.: C, 56.01; H, 5.6; N, 12.56. Gef. C, 55.72; H, 4.86; N, 13.29.

Die freie Base: Nicht kristallinisch. Farbenreaktion: Ganz ähnlich wie beim (IX).

Reduktion von (VII u. VII') mit $LiAlH_4$ —i) (VII) wurde ganz analog wie bei der Reduktion von (V) mit $LiAlH_4$ reduziert.

Chlorhydrat: Nadeln aus MeOH-AcOEt (VIII), Zers. Pkt. 249~251°. $[\alpha]_D^{24} -24^\circ$ (EtOH, $c=1.03$). $C_{20}H_{31}O_3N_2 \cdot SO_2C_7H_7 \cdot HCl$ —Ber.: C, 60.17; H, 7.24; N, 5.11. Gef.: C, 60.68; H, 7.14; N, 5.05.

ii) (VII') wurde ganz analog mit $LiAlH_4$ reduziert.

Jodhydrat: Nadeln aus MeOH-AcOEt, Zers. Pkt. 254~256° (VIII'). $[\alpha]_D^{24} +58^\circ$ (EtOH, $c=0.86$). $C_{20}H_{31}O_3N_2 \cdot SO_2C_7H_7 \cdot HJ$ —Ber.: C, 51.43; H, 6.19; N, 4.44. Gef.: C, 51.55; H, 6.04; N, 4.04.

2-(3-Äthylchinolidyl-(8))-5-methoxyindolessigsäureäthylester (XIV)—i) Eine wässrige Lösung von 3.2 g (III), die ganz analog wie bei der Überführung von (IV) aus (I) hergestellt wurde, wurde mit einer äquivalenten Menge NaOH (35 mg) zugesetzt und auf dem Wasserbad zur Trockene verdampft. Der rotbraune Rückstand (XI) wurde nach dem Trocknen im Vakuum mit Benzol zugesetzt und dann destilliert, bis das überdestillierende Benzol nicht mehr trübte. Hierauf wurden 3.5 g Li-*t*-butoxyd, 22 g Benzophenon und 30 ccm Benzol zugesetzt und unter Rückfluss im Ölbad bei 110~120°, 70 Std. lang erhitzt. Die gelbbraune Reaktionslösung wurde mit Wasser ausgezogen und die wässrige Schicht nach einmaligem Waschen mit Benzol mit CO_2 gesättigt. Das hierbei ausgeschiedene $LiCO_3$ wurde abfiltriert, das Filtrat auf dem Wasserbad zur Trockene verdampft, der Rückstand mit abs. EtOH extrahiert, filtriert und das Filtrat nochmals unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde mit 30 ccm gesättigtem HCl-EtOH zugesetzt und unter Rückfluss 3 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck abgedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, Ammoniak-alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Die Äther-Lösung gab nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels 1.2 g einen gelbbraunen Rückstand, welcher nochmals in Äther gelöst und durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographisch gereinigt wurde. Der ziemlich leicht ausfließende Teil wurde als kristallinisches Chlorhydrat gereinigt. Die freie Base des letzteren bildet beim Umkristallisieren aus Äther-Petroläther und dann aus MeOH, Prismen vom Schmp. 139~140° (XIV). Die Ausbeute betrug 0.3~0.6 g. $[\alpha]_D^{23} +102^\circ$ (EtOH, $c=1.06$). $C_{22}H_{30}O_3N_2$ —Ber.: C, 71.32; H, 8.16; N, 7.56. Gef.: C, 71.32; H, 7.74; N, 7.84. U.V. $\lambda_{max}^{EtOH} m\mu$ ($\log \epsilon$): 279~280 (3.99).

Chlorhydrat: Nadeln aus MeOH-AcOEt, Schmp. 215~216°. $C_{22}H_{30}O_3N_2 \cdot HCl$ —Ber.: C, 64.94; H, 7.63; N, 6.89. Gef.: C, 65.20; H, 7.55; N, 6.54.

ii) Ganz analog konnte man aus (III') durch analoge Reaktionsstufen wie bei (i) Prismen vom Schmp. 139~140° erhalten, welche bei einer Mischprobe mit (XIV) keine Depression zeigten.

5'-Methoxydihydrocinchonamin (XV)—200 mg (XIV) wurden in 1 ccm Tetrahydrofuran gelöst. Hierauf wurde eine Lösung von 80 mg $LiAlH_4$ in 30 ccm Äther eingetropft und 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde üblicherweise aufgearbeitet und mit vielem Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde mit K_2CO_3 getrocknet und eingeengt. Die hierbei ausgeschiedene Nadeln wurden MeOH-Äther umkristallisiert. 150 mg Nadeln vom Schmp. 180~181° (XV). $[\alpha]_D^{26} +136^\circ$ (EtOH, $c=1.28$). $C_{20}H_{28}O_2N_2$ —Ber.: C, 73.13; H, 8.59; N, 8.53. Gef.: C, 73.37; H, 8.44; N, 8.26. U.V. $\lambda_{max}^{EtOH} m\mu$ ($\log \epsilon$): 247~249 (3.34), 280~281 (3.99).

Farbenreaktion• Ehrlich-Probe: Langsam schwachrot erst bei langem Erwärmen im Wasserbad. Vanillin-Salzsäure: Langsam schwachviolett erst bei langem Erwärmen im Wasserbad.

Chlorhydrat: Prismen aus MeOH-AcOEt, Schmp. 213~215°. $C_{20}H_{28}O_2N_2 \cdot HCl$ —Ber.: C, 65.84; H, 7.96; N, 7.68. Gef.: C, 66.23; H, 8.22; N, 7.38.

Zusammenfassung

Die durch Verseifen von 2'-Oxohexahydrochinin (I) bzw. seinem Alloisomer (I') erhaltene Aminosäure (III bzw. II') wurde der modifizierten Oppenauer-Oxydation mittels Lithium-*tert*-butoxyd und Benzophenon unterworfen. Die hierbei aus der 9-Hydroxylgruppe entstandene Carbonylgruppe kondensiert sich mit der primären Arylamino-gruppe zur entsprechenden Indolcarbonsäure. Der Äthylester (XIV) der letzteren gab bei der Reduktion mit $LiAlH_4$ 5'-Methoxydihydrocinchonamin (XV).

Über analoge Reaktionen mit dem Tosylderivat von (III) bzw. (III') wurden beschrieben.

(Eingegangen am 27. November, 1957)