

242~244°(from glacial AcOH). *Anal.* Calcd. for $C_{29}H_{17}O_6Br$: C, 64.33; H, 3.14. Found: C, 64.61; H, 3.39.

Tetraacetylbirubiadin-(4,4') (XXII)—4-Bromodibenzoylrubiadin (XIX) (0.9 g.), activated Cu powder (1.0 g.), and naphthalene (3.0 g.) were refluxed for 3 hrs. at 220~230°. After removal of naphthalene by extraction with hexane, the mixture was successively extracted with $CHCl_3$. The solution was filtered and evaporated. Hydrolysis of the residue with boiling ethanolic NaOH, followed by acidification with dil. HCl, gave an orange precipitate which was taken up in ether. The ethereal solution was shaken with aq. Na_2CO_3 and the Na_2CO_3 layer was reacidified to give orange precipitate which was purified by chromatography on activated $CaHPO_4$ and acetylated with Ac_2O in anhyd. pyridine. The product, on recrystallization from an acetone-EtOH mixture gave tetraacetylbirubiadin-(4,4') (XXII) as yellow needles, m.p. ca. 280°(decomp.). *Anal.* Calcd. for $C_{35}H_{26}O_{12}$: C, 67.65; H, 3.85. Found: C, 67.41; H, 3.75.

It gives a red coloration with conc. H_2SO_4 which changes to an emerald green color within a few seconds and its U.V. spectrum ($\lambda_{max}^{CHCl_3}$ m μ (log ϵ): 258(4.92), 240(4.01)) is almost identical with that of 2,2'-diacetoxybianthraquinone-(1,1'). I.R. 1765 cm^{-1} (phenolic acetate C=O), 1672 cm^{-1} (C=O) (in Nujol).

Summary

The structures of dialkylpseudoskyrin and its related compounds were discussed and it was shown that all the evidences provided agreed quite sufficiently with the structure proposed in the previous paper.⁴⁾ The mechanism of the coloration of skyrin with conc. sulfuric acid was also discussed using some model compounds (tetraacetylbirubiadin-(4,4'), etc.).

(Received December 5, 1957)

UDC 547.755.071

36. Eiji Ochiai und Masayuki Ishikawa: Synthese von Derivaten der Cinchona-Alkaloide. XXVII.¹⁾ Ableitung von Dihydrocinchonamin aus Cinchonin.

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

In Fortsetzung der Versuche zur Überführung der Alkaloide der Chinin-Reihe in diejenigen der Cinchonamin-Reihe haben wir unternommen, Dihydrocinchonin ganz analog wie beim Dihydrochinin¹⁾ nach unten angegebenen Reaktionsstufen in eine Verbindung überzuführen, die dem Dihydrocinchonamin oder seinem Stereoisomer auf der 8-Stellung der Chinuclidinkette entspricht.

Die Reaktionen verliefen beinahe wie erwartet und wir konnten sie zu einer Verbindung (XI) ableiten, die wirklich mit dem Dihydrocinchonamin identifiziert wurde.

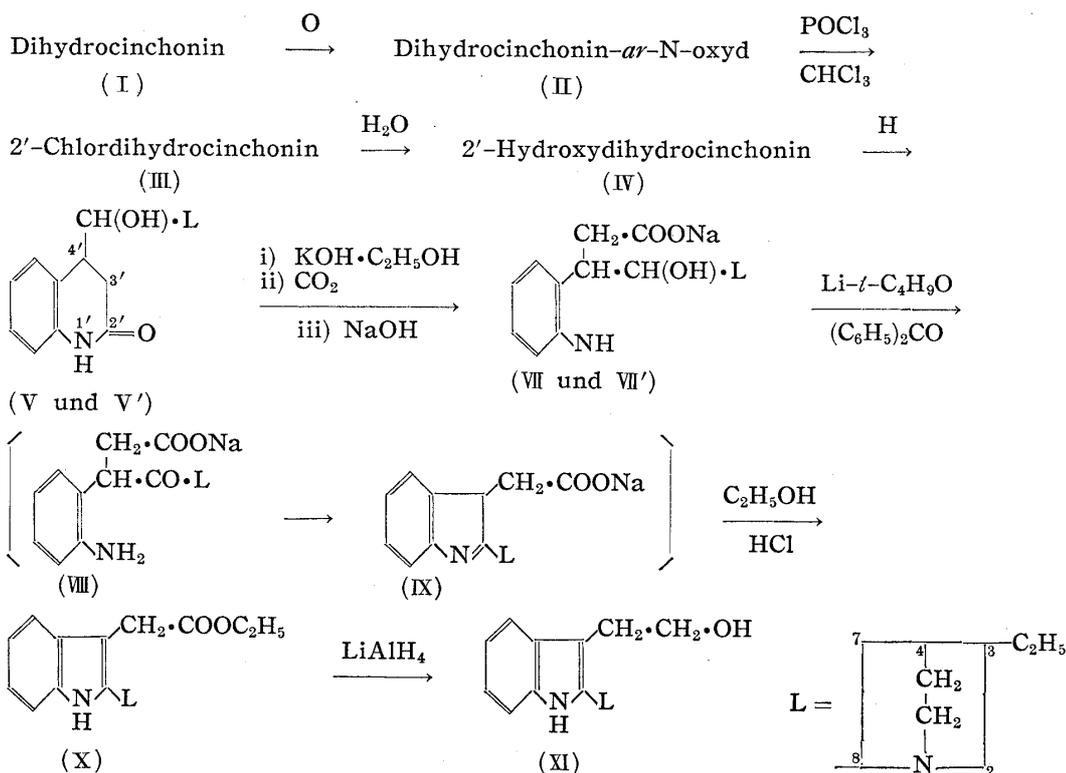
Die Oxydation von Dihydrocinchonin (I) mit Wasserstoffperoxyd und Eisessig ergab ein Mono-N-oxyd (Prismen vom Schmp. 237~238.5°) (II) mit der Ausbeute von 40~45% der Theorie. Sein UV-Spektrum, welches mit demjenigen des Dihydrocinchonins in der Fig. 1 vergleichend gezeigt wurde, zeigt, dass das letztere ein Chinolin-N-oxyd-Derivat ist.²⁾ (II) ist also Dihydrocinchonin-*ar*-N-oxyd. Sehr merkwürdig ist, dass hierbei nur ein *ar*-Mono-N-oxyd entstanden ist, weil ganz analoge Oxydation von Chinin bzw. Dihydrochinin sein N,N'-Dioxyd ergab, welches erst durch Reduktion mit schwefliger Säure in *ar*-Mono-N-oxyd übergeführt wurde.³⁾ Es ist umso merkwürdiger,

* Hongo, Tokio (落合英二, 石川正幸).

1) XXVI. Mitt. M. Ishikawa: Dieses Bulletin, **6**, 71(1958).

2) vgl. dazu H. Hirayama, T. Kubota: Yakugaku Zasshi, **72**, 1025(1952); M. Colonna: Boll. sci. Fac. chim. ind. Bologna, **15**, 1(1957).

3) E. Ochiai, G. Kobayashi, J. Hasegawa: Yakugaku Zasshi, **67**, 101(1947).



weil Dihydrocinchonin sowie Cinchonin bzw. Chinidin basischer als Cinchonidin bzw. Chinin ist.^{4,5)} (II) wurde nun in einer Chloroform-Lösung nach der Einleitung von getrocknetem Chlorwasserstoff bis zum Sättigen mit Phosphoroxychlorid erwärmt. Hierbei ergab 2'-Chlordihydrocinchonin (III) (Nadeln, Schmp. 230~231°) mit fast quantitativer Ausbeute.⁶⁾ Die vorherige Einleitung von Chlorwasserstoff war dabei nötig, weil sonst die Ausbeute an (III) wegen der Nebenentstehung einer nicht kristallisierbaren Base stark herabgesetzt wird.

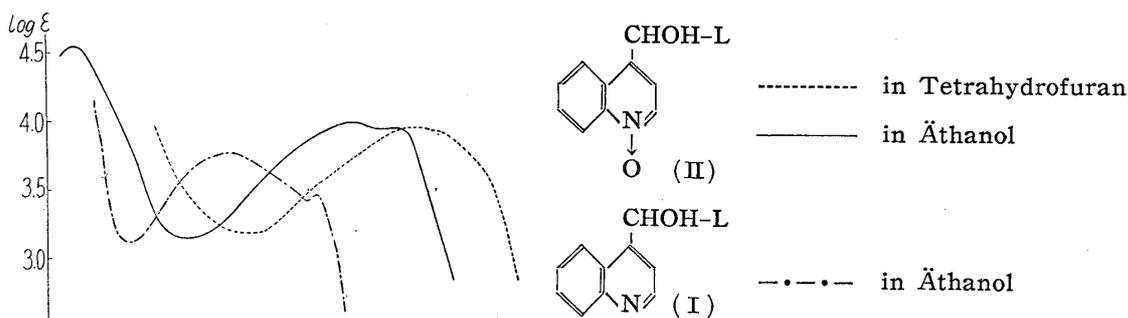


Fig. 1. U.V.-Spektren

(III) konnte man durch Erhitzen mit 15-proz. Salzsäure in 2'-Hydroxydihydrocinchonin (IV) (Prismen, Schmp. 261~262°) verseifen. Die Ausbeute war fast quantitativ. Es ist in verd. Natronlauge löslich. Sein UV-Spektrum bestätigt auch seine Konstitution als ein Carbostryl-Derivat (Fig. 2).

Die Hydrierung von (IV) wurde katalytisch mit Raney-Nickel unter Druck bei 80° durchgeführt. Aus dem Reduktionsprodukt konnte man ein nadelförmiges Dihydrid vom Schmp. 190~190,5° und mit der Drehung $[\alpha]_D^{25} +148^\circ$ (Äthanol) (V) in einer Ausbeute

4) R. Coutarel, M. M. Janot, V. Prelog, W. I. Taylor : *Helv. Chim. Acta*, **33**, 151(1950).

5) V. Prelog, O. Häufiger : *Ibid.*, **33**, 2021(1950).

6) vgl. dazu E. Ochiai, G. Kobayashi, M. Hamana, T. Sugawara : *Yakugaku Zasshi*, **71**, 260(1951).

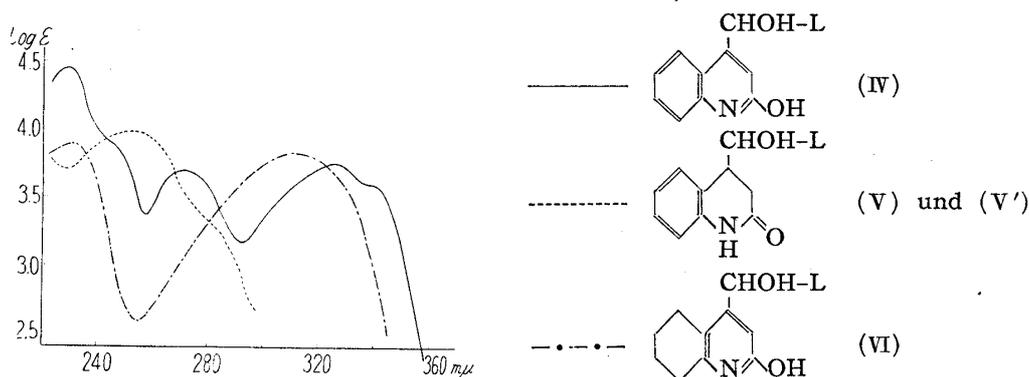


Fig. 2. U.V.-Spektrien (in Äthanol)

von 25% isolieren, dessen UV-Spektrum (Fig. 2) mit demjenigen des Hydrocarbostyrils gut übereinstimmte. (V) ist also 2'-Oxohexahydrocinchonin. Es bildet ein nadelförmiges Monoacetat vom Schmp. 154~156° und von der Drehung $[\alpha]_D^{26} +113^\circ$ (Äthanol). Die Mutterlauge von (V), die eine nicht kristallinische Masse bildet, ergab beim Acetylieren Prismen vom Schmp. 227~228° und mit der Drehung $[\alpha]_D^{26} +12^\circ$ (Äthanol) in fast gleicher Menge wie (V). Ihre Analysenzahlen sowie ihr UV-Spektrum stimmen mit (V)-Monoacetat gut überein. Die davon durch Deacetylieren erhaltene Base (V') ist auch nicht kristallinisch, bildet jedoch ein prismatisches Pikrat vom Schmp. 225~226°, dessen Analysenzahlen mit denjenigen von (V)-Pikrat übereinstimmen. Die Base (V') stellt also einen Stereoisomer von (V) dar, welcher auf der verschiedenen Konfiguration des neu entstandenen asymmetrischen Zentrums auf 4'-Stellung beruht. Solche Entstehung eines stereoisomeren Paares bei der Hydrierung haben wir auch schon bei der Hydrierung von 2'-Hydroxydihydrochinin bemerkt. Dabei unterschieden wir die beiden als 2'-Oxo- und Allo-2'-oxo-hexahydrochinin. Deshalb wollen wir (V') ebenfalls als Allo-2'-oxohexahydrocinchonin von (V) unterscheiden.

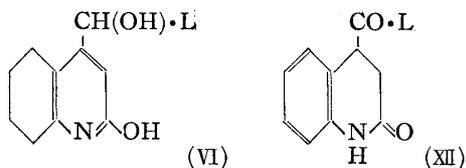
Von der Mutterlauge von (V')-Monoacetat wurde nach dem Deacetylieren und beim Umkristallisieren aus Methanol-Essigester eine kristallinische Base (VI) (Nadeln, Schmp. 246~247°) in kleiner Menge isoliert. Die letztere ist ein Tetrahydrid von (IV), ist aber in Natronlauge löslich und ihr UV-Spektrum (Fig. 2) ist von demjenigen von (V) ganz verschieden und zwar liegen seine Absorptionsmaxima in weit längeren Wellengebieten. In ihrem IR-Spektrum ist eine Bande bei 1653 cm^{-1} (wahrscheinliche Zuordnung: α -Pyridon) vorhanden. Hieraus geht hervor, dass (VI) das Benztetrahydrid von (IV) ist.

Bei langem Erhitzen von (V) mit 10-proz. äthanolischer Kali-Lösung wurde sein Laktamring gespalten. Die mit ca. 60-proz. Ausbeute entstandene Aminosäure war schwer kristallisierbar, sodass sie in das Natriumsalz (VII) übergeführt und sofort mit Benzophenon bei Gegenwart von Lithium-*tert*-butoxyd in Benzol erhitzt wurde. Der saure Teil der Reaktionsprodukte wurde mit Äthanol und Chlorwasserstoff esterifiziert. Hieraus konnte man eine kristallinische Base (X) $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2$, als Prismen, Schmp. 79~80°; $[\alpha]_D^{25} +57^\circ$ (Äthanol), mit der Ausbeute von 10~20% erhalten. Ihr UV-Spektrum welches demjenigen des Dihydrocinchonamins sehr ähnlich ist, zeigt das Vorliegen eines Indolkerns in ihr. In ihrem IR-Spektrum sind die Banden bei 3353 und 1728 cm^{-1} vorhanden, die der NH- und Ester-Bande zu zuschreiben ist. Ihre Konstitution ist also 2'-(3-Äthyl-8-chinuclidyl)indolessigsäureäthylester (X).

Von dem nicht sauren Teil der Reaktionsprodukte wurden (V) und eine kristallinische Base (Prismen, Schmp. 171~172°; $[\alpha]_D^{25} +78^\circ$ (Äthanol)) erhalten. Die Zusammensetzung der letzteren stimmte mit der Formel $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$ überein und in ihrem IR-Spektrum ist ausser einer Laktam-Bande bei 1692 cm^{-1} noch eine Carbonyl-Bande bei 1721 cm^{-1} bemerkbar. Ihre Konstitution ist also 2'-Oxohexahydrocinchoninon (XII).

(X) und (XII) konnte man auch bei ganz analoger Aufarbeitung mit (V') wie bei (V)

erhalten.



(X) wurde durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in den entsprechenden Alkohol (XI) übergeführt, dessen Eigenschaften mit denjenigen von Dihydrocinchonamins in der Tabelle I vergleichend zusammengestellt wurden.

TABELLE I.

	(XI)	Dihydrocinchonamin ⁴⁾
Base	Nadeln, Schmp. 162~163° [α] _D ^{27,5} +106°(EtOH)	Nadeln, Schmp. 161~162° [α] _D +122°(EtOH)
Chlorhydrat	Nadeln, Schmp. 225~227°	
Nitrat	Prismen, Schmp. 232~234° schwer löslich in Wasser	

Sein UV-Spektrum stimmt mit der Beschreibung von Prelog und seiner Forschungsgruppe⁴⁾ gut überein. Ausserdem sind die Farbreaktionen von (XI) (Ehrlich-Probe und Vanillin-Salzsäure) der Beschreibung von Cinchonamin⁷⁾ ähnlich. Diese Daten stimmen ausser einer kleinen Abweichung des Drehungswertes mit der Beschreibung des Dihydrocinchonamins⁴⁾ gut überein und eine Mischprobe mit dem letzteren⁸⁾ zeigte keine Depression. Die IR-Spektren beider Präparate (Fig. 3) stimmten auch völlig überein. Hiermit wurde festgestellt, dass (XI) gerade mit dem Dihydrocinchonamin übereinstimmt.



Fig. 3. IR-Spektren (in KBr)

Im Zusammenhang mit dieser Ableitung des Dihydrocinchonamins aus Cinchonin wollen wir nun auf die Tatsache aufmerksam machen, dass Chinin bei der Inkubation mit Leberbrei des Kaninchens in 2'-Hydroxychinin übergeht.^{9~11)} Chinolin selbst wurde unter analoger Reaktionsbedingung auch in Carbostyryl oxydiert.^{11,12)} Es wurde weiter bestätigt, dass Dihydrochinin, 6'-Aminodihydrocinchonidin und sein 6'-Acetylaminoderivat bei der Inkubation mit einem Enzym aus Kaninchen-Leber in die entsprechende 2'-Hydroxyderivate oxydiert werden.¹³⁾ Die Oxydation von Cinchonin in 2'-Hydroxycinchonin ist also zellmöglich und die oben beschriebene Ableitung des letzteren in die Cinchonamin-Reihe deutet darauf hin, dass eine derartige Umwandlung auch in der Pflanzenzelle möglich sein könnte.

Diese Arbeit wurde durch die Unterstützung des Unterrichtsministeriums zur Förderung der

- 7) C. C. J. Culvenor, L. J. Goldsworthy, K. S. Kirby, R. Robinson : J. Chem. Soc., **1950**, 1492.
- 8) Herrn Prof. V. Prelog in Zürich danken wir verbindlichst für die Überlassung des wertvollen Präparates des Dihydrocinchonamins.
- 9) F. E. Kelsey, F. K. Oldham, E. M. K. Geiling, E. H. Dearborn : J. Pharmacol. Exptl. Therap., **80**, 391(1944)(C. A. **38**, 4031(1944)).
- 10) J. Mead, J. B. Koepfli : J. Biol. Chem., **154**, 57(1944).
- 11) XIV. Mitt. M. Hamana : Yakugaku Zasshi, **68**, 33(1948).
- 12) R. Ito, S. Kitaura : Nippon Kagaku Zasshi, **68**, 61(1948).
- 13) XVIII. Mitt. M. Hamana, R. Ito, Y. Hashimoto : Yakugaku Zasshi, **69**, 230(1949).

Naturwissenschaften ermöglicht. Die Mikroanalysen wurden in unserem Mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt.

Experimentelle

Dihydrocinchonin-*ar*-N-oxyd (II)—i) 30 g (0.1 Mol) Dihydrocinchonin wurden in 300 ccm AcOH gelöst, 40 ccm 30-proz. H_2O_2 (0.4 Mol) wurden zugesetzt und auf dem Wasserbad 6.5 Std. bei 63° erwärmt. Die schwachrot gefärbte Reaktionslösung wurde durch Einleiten von SO_2 das überbleibende H_2O_2 zersetzt und dann im Vakuum den AcOH abdestilliert. Der Rückstand wurde mit verd. NaOH-Lösung alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Base in $CHCl_3$ aufgenommen. Die $CHCl_3$ -Lösung wurde nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 eingedampft, wobei kristallinischer Rückstand zurückblieb. Der letztere wurde nach Behandeln mit wenigem Aceton abgesaugt, einmal aus MeOH umkristallisiert und ergaben 13 g schwachgelbe Prismen (43% d. T.). Die letzteren bildeten beim Behandeln mit aktiver Kohle und dem Umkristallisieren farblose Prismen vom Schmp. $237\sim 238.5^\circ$. UV: $\lambda_{max}^{Tetrahydrofuran}$ 352 m μ ($\log \epsilon$ 3.91), λ_{max}^{EtOH} 332 m μ ($\log \epsilon$ 3.98). $C_{19}H_{24}O_2N_2$ —Ber. C, 73.04; H, 7.74; N, 8.97. Gef.: C, 73.07; H, 7.44; N, 9.15.

ii) 2 g Dihydrocinchonin wurden in 20 ccm AcOH gelöst und mit 4 ccm 30-proz. H_2O_2 (6 Mol-äquiv.) ganz analog wie bei (i) oxydiert. Die Reaktionslösung wurde ohne Behandlung mit SO_2 unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand nach dem Alkalisieren mit NaOH in $CHCl_3$ aufgenommen. Der $CHCl_3$ -Auszug ergab bei der Behandlung mit aktiver Kohle und dem Umkristallisieren aus MeOH-Aceton 500~600 mg Nadeln vom Schmp. $237\sim 238.5^\circ$, welche mit dem in (i) erhaltenen Dihydrocinchonin-*ar*-N-oxyd identifiziert wurden.

2'-Chlordihydrocinchonin (III)—10 g gut getrocknetes (II) wurden auf 20 ccm $CHCl_3$ suspendiert, und die Mischung mit getrocknetem HCl gesättigt. Hierauf wurden 10 g $POCl_3$ zugesetzt und auf dem Wasserbad 1 Std. bei $70\sim 75^\circ$ erhitzt. Die schwachgelbe Reaktionslösung wurde auf Eis gegossen, mit verd. NaOH alkalisch gemacht, mit $CHCl_3$ extrahiert und die $CHCl_3$ -Lösung nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 eingengt. Hieraus schieden sich 10 g Nadeln (III) vom Schmp. $230\sim 231^\circ$ aus. $C_{19}H_{23}ON_2Cl$ —Ber.: C, 68.99; H, 6.96; N, 8.47. Gef.: C, 68.92; H, 7.02; N, 8.15.

2'-Hydroxydihydrocinchonin (IV)—10 g (III) wurden auf 200 ccm 15-proz. HCl-Lösung zugesetzt und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, NH_3 -alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Base abgesaugt. Die letztere bildete beim Umkristallisieren aus MeOH 9.5 g Prismen vom Schmp. $261\sim 262^\circ$ (IV). $C_{19}H_{24}O_2N_2$ —Ber.: C, 73.04; H, 7.74; N, 8.97. Gef.: C, 72.63; H, 7.96; N, 8.52. UV λ_{max}^{EtOH} m μ ($\log \epsilon$): 230 (4.23), 270 (3.70), 327 (3.74).

2'-Oxo-hexahydrocinchonin (V und V')—22 g (IV) wurden in 400 ccm MeOH gelöst und mit 7.5 g Raney-Ni bei 90 Atm. und bei 80° unter Umschütteln katalytisch hydriert. Nach 9 Std. wurde der Katalysator abfiltriert, das MeOH abdestilliert, der syrupöse Rückstand in Äther gelöst und über Nacht stehengelassen. Hierbei schieden sich Kristalle aus, die abgesaugt und aus AcOEt umkristallisiert wurden. 5.1 g Nadeln (V) vom Schmp. $189\sim 190.5^\circ$. $[\alpha]_D^{25} + 148^\circ$ (EtOH, $c=1.55$). $C_{19}H_{26}O_2N_2$ —Ber.: C, 72.58; H, 8.34; N, 8.91. Gef.: C, 72.63; H, 8.25; N, 8.94. UV λ_{max}^{EtOH} 252 m μ ($\log \epsilon$ 4.03).

Acetat: Nadeln aus Äther-Petroläther, Schmp. $154\sim 156^\circ$. $[\alpha]_D^{25} + 113^\circ$ (EtOH, $c=2.13$). $C_{19}H_{25}O_2N_2 \cdot COCH_3$ —Ber.: C, 70.76; H, 7.92; N, 7.86. Gef.: C, 71.04; H, 7.89; N, 7.97.

Die Mutterlauge von (V) gab beim Abdestillieren des Äthers nicht kristallinische Base. Die letztere wurde mit 50 ccm Ac_2O , 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt, das überschüssige Ac_2O im Vakuum abdestilliert, der Rückstand NH_3 -alkalisch gemacht und mit $CHCl_3$ ausgezogen. Die $CHCl_3$ -Lösung gab gelben syrupösen Rückstand, der in Äther gelöst und stehengelassen wurde. Hierbei schieden sich Kristalle aus, die abgesaugt und aus MeOH umkristallisiert wurden. 4.9 g Prismen vom Schmp. $227\sim 228^\circ$ (V'-Acetat). $[\alpha]_D^{25} + 12^\circ$ (EtOH, $c=1.16$). $C_{19}H_{25}O_2N_2 \cdot COCH_3$ —Ber.: C, 70.76; H, 7.92; N, 7.86. Gef.: C, 70.59; H, 7.92; N, 7.86. UV λ_{max}^{EtOH} 252 m μ ($\log \epsilon$ 4.02).

Eine kleine Probe ergab beim Verseifen durch 1 stündiges Erhitzen mit 5-proz. äthanolischer Kali-Lösung eine syrupöse Base (V'), die als prismatisches Pikrat charakterisiert wurde.

Pikrat: Prismen aus MeOH, Schmp. $225\sim 226^\circ$. $C_{19}H_{26}O_2N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ —Ber.: C, 55.15; H, 5.51; N, 12.87. Gef.: C, 55.30; H, 5.51; N, 13.00.

Die Mutterlauge von (V')-Acetat wurde durch Destillieren vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand durch Erhitzen mit 5-proz. äthanolischer Kali-Lösung entacetyliert. Die so erhaltene syrupöse Base kristallisiert sich beim Behandeln mit AcOEt, die aus MeOH-AcOEt umkristallisiert wurde. 1.1 g Nadeln (VI) vom Schmp. $246\sim 247^\circ$. $C_{19}H_{28}O_2N_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ —Ber.: C, 70.15; H, 8.92; N, 8.62. Gef.: C, 69.82; H, 8.78; N, 8.89. UV λ_{max}^{EtOH} m μ ($\log \epsilon$): 231 (3.89), 312 (3.83). IR λ_{max}^{Nujol} : 1653, 1618 cm^{-1} .

Jodhydrat: Prismen aus MeOH, Zers. Pkt. $320\sim 325^\circ$. $C_{19}H_{28}O_2N_2 \cdot HJ \cdot \frac{1}{2} H_2O$ —Ber.: C, 50.33; H, 6.62; N, 6.18. Gef.: C, 50.27; H, 6.82; N, 5.94.

2'-(3-Äthyl-8-chinuclidyl)indolessigsäureäthylester (X)—i) 2.7 g (V) wurden in 30 ccm 10-proz. äthanolischer Kali-Lösung gelöst und 30 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die schwachgelbe Reaktionslösung wurde mit CO₂ gesättigt, die ausgeschiedene K₂CO₃ abfiltriert, das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand in CHCl₃ gelöst und die CHCl₃-Lösung mit Wasser ausgezogen. Von der CHCl₃-Lösung wurden 1.2 g Ausgangsmaterial (V) regeneriert. Die wässrige Schicht wurde mit einer berechneten Menge NaOH (200 mg) zugesetzt und im Vakuum zur Trockene verdampft. Der Rückstand (VII) wurde mit Benzol zugesetzt und destilliert, bis das überdestillierende Benzol nicht mehr trübt. Hierauf wurden 16 ccm abs. Benzol, 16 g Benzophenon und 2 g *tert*-C₄H₉OLi zugesetzt und 70 Std. lang unter Rückfluss bei 115~120° (Badtemperatur) erhitzt. Die gelbbraune Reaktionslösung wurde mit Wasser ausgezogen, die wässrige Schicht nach einmaligem Waschen mit Benzol mit CO₂ gesättigt und auf dem Wasserbad zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde mit abs. EtOH behandelt, vom Unlöslichen abfiltriert und das Filtrat nochmals abgedampft.

Der so erhaltene Rückstand (400 mg) wurde mit 10 ccm gesättigtem HCl-EtOH zugesetzt und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, NH₃-alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Der braune syrupöse Äther-Extrakt (200 mg) wurde nochmals in Äther gelöst und durch eine Al₂O₃-Säule chromatographiert. Der ziemlich leicht ausfließende Teil bildete beim Umkristallisieren aus Petroläther Prismen (X) vom Schmp. 79~80°; $[\alpha]_D^{25} + 57^\circ$ (EtOH, $c=1.07$). Die Ausbeute: 150 mg. C₂₁H₂₈O₂N₂—Ber.: C, 74.08; H, 8.29; N, 8.23. Gef.: C, 74.12; H, 8.12; N, 8.54. IR $\lambda_{\max}^{\text{Nujol}}$: 3375 (NH), 1728 cm⁻¹ (COOC₂H₅).

Die obige mit Wasser ausgezogene benzolische Reaktionslösung wurde mit verd. HCl ausgezogen, die HCl-Schicht nach einmaligem Waschen mit Benzol NH₃-alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Base in CHCl₃ aufgenommen. Die CHCl₃-Schicht gab 900 mg Rückstand, der in einer Lösung von Benzol-CHCl₃ (1:1) durch eine Al₂O₃-Säule chromatographisch gereinigt wurde. 400 mg Prismen (XII) aus Aceton, Schmp. 172~173°, $[\alpha]_D^{25} + 78^\circ$ (EtOH, $c=2.64$). IR $\lambda_{\max}^{\text{Nujol}}$: 1721 (CO), 1692 (NHCO) cm⁻¹. C₁₉H₂₄O₂N₂—Ber.: C, 73.04; H, 7.74; N, 8.97. Gef.: C, 73.45; H, 8.02; N, 9.01.

Der weiter beim Entwickeln mit CHCl₃ ausfließende Teil gab beim Umkristallisieren aus AcOEt 200 mg Prismen vom Schmp. 189~190.5°. Eine Mischprobe mit 2'-Oxohexahydrocinchonin (V) zeigte keine Depression.

ii) 4 g (V')-Acetat wurden ganz analog wie bei (i) mit 10-proz. äthanolischer Kali-Lösung verseift, die erhaltene Aminosäure mit 260 mg NaOH in das Na-Salz (VII') (2.1 g) übergeführt und mit Benzophenon und *tert*-C₄H₉OLi ganz analog wie bei (i) oxydiert. Der saurige Teil der Reaktionsprodukte wurde analoger Weise verestert und die erhaltene Ester-Fraktion (1.1 g) chromatographisch gereinigt. 200 mg Prismen aus Petroläther, Schmp. 79~80°. Eine Mischprobe mit (X) schmolz bei 79~80°. Von der Mutterlauge wurden noch 300 mg syrupöse Base erhalten, die sich nicht kristallinisch überführen liess.

Von dem nicht saurigen Teil der Reaktionsprodukte konnte man auch bei analoger Aufarbeitung wie bei (i) 800 mg Prismen (aus Aceton) vom Schmp. 172~173° erhalten. Eine Mischprobe mit 2'-Oxohexahydrocinchonin (XII) zeigte keine Depression.

Dihydrocinchonamin—Zu einer Lösung von 60 mg LiAlH₄ in 20 ccm Äther wurde eine Lösung von 200 mg (X) in 10 ccm Äther eingetropft und 30 Minuten unter Umrühren und unter Rückfluss im Sieden gehalten. Das überschüssige LiAlH₄ der Reaktionsmischung wurde mit wasserhaltigem Äther zersetzt, das hierbei ausgeschiedene Al(OH)₃ durch Zusatz von 10-proz. NaOH aufgelöst und mit Äther erschöpfend extrahiert. Die Äther-Lösung wurde nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ eingengt und die hierbei ausgeschiedenen Kristalle aus MeOH-Äther umkristallisiert. 160 mg Nadeln (XI) vom Schmp. 162~163°, $[\alpha]_D^{27.5} + 106^\circ$ (EtOH, $c=1.33$). C₁₉H₂₆ON₂—Ber.: C, 76.47; H, 8.78; N, 9.39. Gef.: C, 76.12; H, 8.92; N, 9.03. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 283 (3.91), 290 (3.81); $\lambda_{\min}^{\text{EtOH}}$: 244 m μ (log ϵ 3.16). Eine Mischprobe mit Dihydrocinchonamin vom Schmp. 156~161° schmolz bei 159~162°.

Chlorhydrat: Nadeln aus MeOH-AcOEt, Schmp. 225~227° (mit roter Färbung). C₁₉H₂₆ON₂·HCl—Ber.: C, 68.06; H, 8.06; N, 8.36. Gef.: C, 67.42; H, 7.81; N, 8.53.

Nitrat: Prismen aus MeOH-AcOEt, Schmp. 232~234° (mit roter Färbung). Schwer löslich in Wasser. C₁₉H₂₆ON₂·HNO₃—Ber.: C, 63.14; H, 7.53; N, 11.63. Gef.: C, 63.28; H, 7.86; N, 11.63.

Farbenreaktionen: Ehrlich-Probe, keine Färbung in der Kälte, langsam kirschrot beim Erhitzen im Wasserbad und tiefviolett bei weiterem Zusatz einer Spur NaNO₂. Vanillin-Salzsäure, keine Färbung in der Kälte, langsam rosarot beim Erhitzen im Wasserbad und tiefrot bei weiterem Zusatz einer Spur NaNO₂.

Zusammenfassung

Cinchonin wurde über 2'-Hyroxydihydrocinchonin und 2'-Oxohexahydrocinchonin in Dihydrocinchonamin übergeführt.

(Eingegangen am 10. Dezember, 1957)