

### Ableitung einer Verbindung mit dem Tetrahydro- $\beta$ -cartolin-Ring aus Chinin

Neulich habe ich 2'-Hydroxydihydronichin (I) aus Chinin über Dihydronichin abgeleitet.<sup>1)</sup> (I) wurde nun mit Raney-Nickel als der Katalysator in einer Methanol-Lösung unter initialem Druck von 100 Atm. und bei 90~100°, 15 Stunden lang reduziert. Von der Reaktionslösung konnte man einen prismatischen Kristall (IIIa) vom Schmp. 194° und von der Drehung  $[\alpha]_D^{10} +92.90^\circ$  (EtOH) in einer Ausbeute von ca. 40% und nebenbei einen ebenso geformten Kristall (IIb) vom Schmp. 237° mit der Drehung von  $[\alpha]_D^{15} -13.6^\circ$  (EtOH) bzw.  $-22.94^\circ$  (N HCl) in geringer Menge isolieren.

Das UV-Spektrum von (IIb) ( $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} m\mu$  (log  $\epsilon$ ): 258 (4.04), 291 (3.44)) ist sehr ähnlich mit demjenigen von 2'-Oxohexahydrochinin und eine Bande bei 1686  $\text{cm}^{-1}$  in seinem IR-Spektrum (in KBr) zeigt das Vorliegen einer *sek*-Laktamgruppe. Es bildet ein Chlorhydrat vom Schmp. 170° ( $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 60.49; H, 7.94; N, 7.41. Gef.: C, 60.40; H, 8.18; N, 6.76). (IIb) stellt also ein Stereoisomer des erwarteten 2'-Oxohexahydronichins dar. (IIIa) ( $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 67.75; H, 8.49; N, 8.32. Gef.: C, 68.17; H, 7.92; N, 8.02) zeigt eine deutliche Diazoreaktion einer aromatischen Aminogruppe. Sein UV-Spektrum ( $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} m\mu$  (log  $\epsilon$ ): 235 (3.88), 300 (3.51)) ist sehr ähnlich mit demjenigen des *p*-Anisidins ( $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} m\mu$  (log  $\epsilon$ ): 233 (3.96), 296 (3.32)). In seinem IR-Spektrum (in KBr) ist eine Bande bei 1608  $\text{cm}^{-1}$  vorhanden, die einer *tert*-Laktambande zuzuschreiben ist. Ihrer Konstitution kommt daher die Formel (III) zu. Die Entstehung von (III) ist auf die Weise zu erklären, dass das bei der Druckhydrierung von (I) zuerst entstandene 2'-Oxohexahydronichin oder sein Epimer auf der 4'-Stellung, wegen einer Spur von am Raney-Nickel anhaftenden Alkali, seinen *sek*-Laktamring gespalten und mit dem Piperidinring einen neuen *tert*-Laktamring gebildet hat. Obwohl das Raney-Nickel bis die Waschlösung neutral gereinigt wurde, war es gegen Lackmus-Papier alkalisch.

(IIb) ergab beim Erhitzen mit 10-proz. äthanolischer Kali-Lösung und darauffolgenden Ansäuern ein Isomer vom (IIIa) als Blättchen (IIIb) vom Schmp. 176° ( $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$ —Ber.: C, 68.68; H, 8.49; N, 8.43. Gef.: C, 68.97; H, 8.12; N, 8.07.  $[\alpha]_D^{20} -36.9^\circ$  (EtOH)). Sein UV-Spektrum ( $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} m\mu$  (log  $\epsilon$ ): 235 (3.93), 301 (3.53);  $\lambda_{\max}^{10\% \text{HCl}} 274 m\mu$  (log  $\epsilon$  3.25)) stimmte mit demjenigen von (IIIa) gut überein und in seinem IR-Spektrum (in KBr) ist eine *tert*-Laktambande bei 1592  $\text{cm}^{-1}$  bemerkbar. Ferner wurde es bemerkt, dass es eine positive Diazoreaktion zeigt. (IIIb) stellt also ein Stereoisomer von (IIIa) dar, dessen Konfiguration auf der 4'-Stellung mit demjenigen von (IIb) übereinstimmt. (IIIb) konnte man noch aus der Mutterlauge von (IIb) und (IIIa) isolieren, wenn man die letztere mit äthanolischer Kali-Lösung analoger Weise behandelte.

(IIIa) bildet ein nadelförmiges Chlorhydrat vom Schmp. 205° ( $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 60.49; H, 7.94; N, 7.41. Gef.: C, 60.40; H, 7.75; N, 7.36.  $[\alpha]_D^{25} +27.57^\circ$  (EtOH)), dessen UV-Spektrum ( $\lambda_{\max} m\mu$ : 275, 300 (Schulter)) mit demjenigen der *p*-Anisidin-Chlorhydrat ähnlich ist. Die spektrographische Untersuchung hat jedoch gezeigt, dass sich (IIIa) im Gegensatz zu (IIIb) beim Stehenlassen in einer Lösung von gesättigter äthanolischer Salzsäure ziemlich leicht in eine Verbindung mit der Formel (II) verändert. Die Absorptionskurve verschob sich dabei schon nach 5 Minuten nach derjenigen von (IIb) (Fig. 1.) und nach 24 stündigem Stehenlassen konnte man ein nadelförmiges Chlorhydrat (IIa) vom Schmp. 242° ( $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$ —Ber.: C, 61.87; H, 7.87; N, 7.59. Gef.: C, 61.81; H, 7.89; N, 7.56.  $[\alpha]_D^{26} -37.16^\circ$  (EtOH)) erhalten, dessen UV-Spektrum mit demjenigen von (IIb) übereinstimmt und in dessen IR-Spektrum (in Nujol) eine *sek*-Laktambande bei 1657  $\text{cm}^{-1}$  bemerkbar ist. Seine freie Base (IIa) bildet Prismen vom Schmp. 150° ( $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 66.83; H, 8.56;

1) Y. Kobayashi: Dieses Bulletin, 6, 273 (1958).

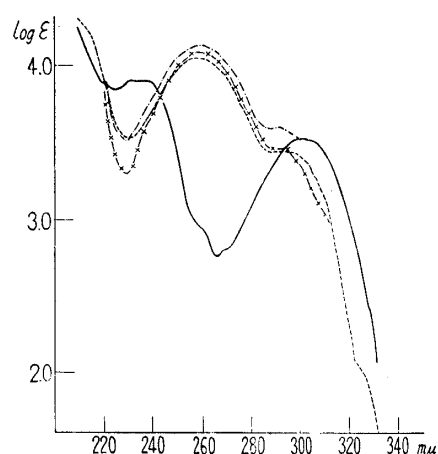


Fig. 1. Veränderung des Spektrums von (IIIa)

— IIIa in EtOH  
 - - - - IIIa in *N* HCl, 20 Min. nach dem Auflösen  
 - x - x - IIIa in *N* HCl, 24 Std. nach dem Auflösen  
 ····· IIa in EtOH

N, 8.21. Gef.: C, 67.20; H, 8.53; N, 7.88.  $[\alpha]_D^{25} -68.76^\circ$  (EtOH). UV  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  m $\mu$ : 258, 297 (Schulter) und zeigte die Diazoreaktion nicht mehr. (IIa) stellt also ein Stereoisomer von (IIb) dar, welches durch Aufspaltung des *tert*-Laktamringes von (IIIa) und durch Neubildung eines Hydrocarbostyryl-Ringes entstanden ist.

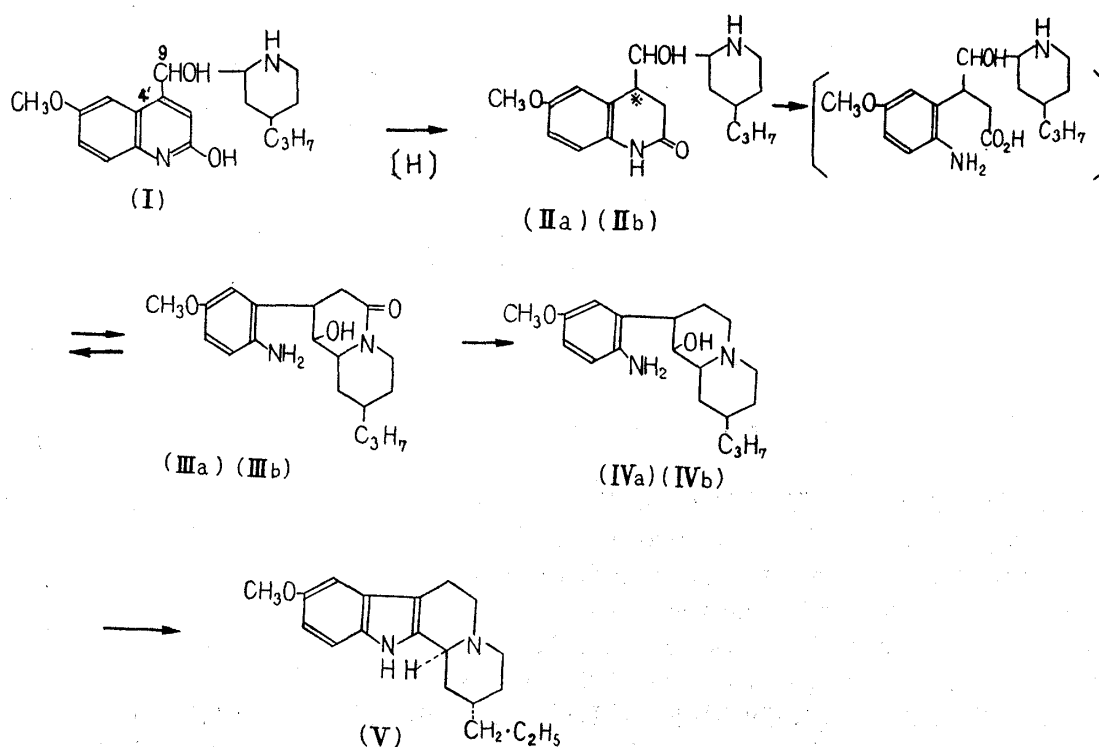
(IIIa) wurde nun durch Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  in Tetrahydrofuran in das entsprechende Chinolizidin-Derivat (IVa) ( $\text{Sdp}_{0.001}$  200~210° bei Badtemperatur; Chlorhydrat: Prismen, Schmp. 272~273°;  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 57.64; H, 8.21; N, 7.08. Gef.: C, 57.30; H, 8.27; N, 7.61) übergeführt, dessen Konstitution durch Verschwinden der Laktambande in seinem IR-Spektrum bestätigt wurde. Die Oppenauer-Oxydation von (IVa) nach Ishikawa<sup>2)</sup> durch langes Erhitzen mit Li-*tert*-butoxyd und Benzophenon in Benzol unter Stickstoff-Atmosphäre ergab das entsprechende Indolderivat (V) (Nadeln, Schmp. 108°.  $[\alpha]_D^{25} +14.94^\circ$  (EtOH)  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ON}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 74.23; H, 8.85; N, 9.11. Gef.: C, 74.18; H, 8.66; N, 8.95). (V) bildet noch ein nadelförmiges Pikrat vom Zers. Pkt. 228° ( $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ON}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ —Ber.: C, 56.92; H, 5.54; N, 13.28. Gef.: C, 57.21; H, 5.60; N, 12.78) und ein nadelförmiges Chlorhydrat vom Zers. Pkt. 219~220°. (V) zeigt die dem Tetrahydro- $\beta$ -carbolin-Derivat spezifische Farbreaktion nach Kaneko.<sup>3)</sup> Sein UV-Spektrum ( $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  281~282° m $\mu$  ( $\log \epsilon$ : 3.96)) stimmt fast mit demjenigen des 5'-Methoxydihydrocinchonamins überein, sodass sie ein Isomer von 2-Propyl-9-methoxy-1,3,4,6,7,12b-hexahydro-2*H*,12*H*-indolo[2,3-*a*]chinolizin vorstellt. In seinem IR-Spektrum sind ausser den Banden der NH-Gruppe\* bei 3250 und 3186  $\text{cm}^{-1}$  noch eine Bande bei 2783  $\text{cm}^{-1}$  vorhanden, die höchstwahrscheinlich von einem *trans*-Chinolizidin herrührt und dementsprechend die *trans*-Verknüpfung der C- und D-Ringe in (V) hinweist. Genau so wurde (IIIb) durch Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  in das entsprechende Chinolizidin (IVb) ( $\text{Sdp}_{0.001}$  220~230°) übergeführt und das letztere durch Erhitzen mit Li-*tert*-butoxyd und Benzophenon in Benzol unter Stickstoff-Atmosphäre oxydiert. Die entstandene Base wurde als das Pikrat vom Zers. Pkt. 229~231° mit (V) identifiziert. Die Überführung von Chinin in eine Verbindung mit dem Tetrahydro- $\beta$ -carbolin-Ring wurde hiermit erzielt.

Wie oben bemerkt wurde, erfolgt die Veränderung von (IIIa) in (IIa) und *vice versa* im Vergleich mit der entsprechenden Veränderung zwischen (IIb) und (IIIb) weit leichter. Denkt man die Konfiguration um die 4'-9 Bindung der Aminosäure, die bei der Spaltung des Laktamringes von (IIa) bzw. (IIb) entsteht, sind eine Racemoide und eine Mesoide möglich. Ein Modell-Versuch zeigt, dass bei der mesoiden Konfiguration die Bildung des *trans*-Chinolizidin-Ringes (Tafel 2 (a)) mit der minimalen Wechselwirkung zwischen den beiden grössten Atomgruppen möglich ist. Bei der racemoiden Konfiguration würde der Ringschluss nach der Bildung des *cis*-Chinolizidin-Ringes (Tafel 2 (c)) abgelenkt werden, weil der *trans*-Chinolizidin-

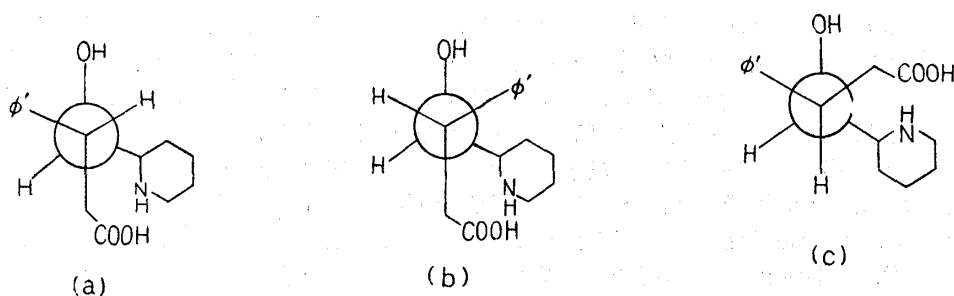
2) M. Ishikawa: *Ibid.*, **6**, 72 (1958).

3) H. Kaneko: *Ibid.*, **6**, 318 (1958).

\*) Diese Banden könnten auch etwa von seinem Kristallwasser herrühren.



Tafel 1.



Tafel 2.

Ringschluss (Tafel 2 (b)) eine weit grössere Wechselwirkung zwischen beiden grössten Atomgruppen begleiten würde. Vergleicht man nun die Konstellation (a) und (c), ist die Wechselwirkung der beiden grössten Atomgruppen bei der Konstellation (a) geringer als bei (c). Bei (a) sollte der Ringschluss und somit auch die Ringaufspaltung leichter erfolgen. Daraus lässt sich schliessen, dass die Konfiguration von (IIa) und (IIIa) die Mesoide und dementsprechend die Konfiguration von (IIb) und (IIIb) die Racemoide ist.

Pharmazeutische Fakultät  
Universität Tokyo  
Hongo, Tokyo

Yoshiro Kobayashi (小林義郎)

den 1. November, 1958