

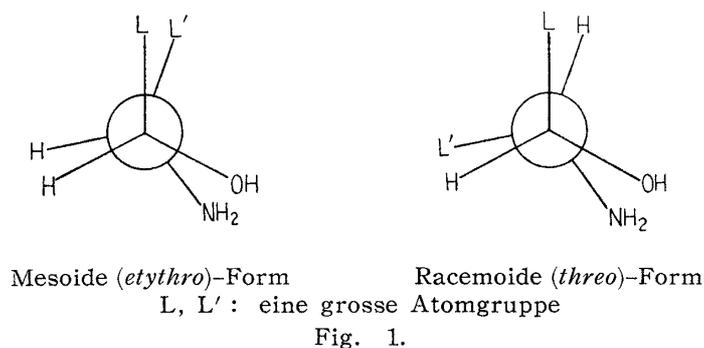
42. **Yoshiro Kobayashi**: Synthese von Derivaten der Cinchona-Alkaloide. XXIX.<sup>1)</sup>  
Über Dihydroepinichin und seine Acylwanderung.

(Pharmazeutische Fakultät, Universität Tokyo\*)

Über die relative Konfiguration an den Kohlenstoffatomen bei 8 und 9 der Alkaloide der Chinin-Reihe haben Prelog und Häfliger<sup>2)</sup> auf Grund der vergleichenden Messung ihrer Dissoziationskonstanten mit denjenigen des (–)-Ephedrins, (+)-Pseudoephedrins sowie ihrer N-Methyl-derivate geschlossen, dass Chinin und Chinidin die Mesoide (*erythro*) und ihre 9-Epimeren die Racemoide (*threo*) sind.

Diese Ansicht, die neulich von Földi und seiner Forschungsgruppe<sup>3)</sup> durch den Unterschied der Innerekomplex-Bildung mit Kupfersulfat gestützt wurde, habe ich nun auch durch die chemische Umwandlung von N-Benzoyldihydronichin (I) bestätigt und gezeigt, dass die Konfiguration des Dihydronichins und dementsprechend des Chinins Mesoid ist.

Die stereochemischen Untersuchungen der  $\alpha$ -Aminoalkohole der Ephedrin-Reihe<sup>4)</sup> haben gezeigt, dass das mesoide (–)-Ephedrin durch die Einwirkung von Thionylchlorid in das racemoide (+)-Pseudoephedrin übergeht. Ferner wurde noch gezeigt, dass das N-Acylderivat des racemoiden  $\alpha$ -Aminoalkohols bei der Einwirkung von Salzsäure ziemlich leicht über eine Zwischenstufe mit einem Oxazolinring in das O-Acylderivat übergeht, während diese Umwandlung beim mesoiden  $\alpha$ -Aminoalkohol nur sehr langsam stattfindet. Als Ursache dieses Unterschiedes nimmt man die Tatsache an, dass die Annäherung der Aminogruppe und der Hydroxylgruppe bei der racemoiden Konfiguration im Vergleich mit der mesoiden weniger gehindert ist, wie in der Fig. 1 schematisch gezeigt wird.



Wendet man diese Gedanken bei Dihydronichin an, bei welchem die relative Konfiguration an dem Kohlenstoffatom bei 8 und 9 mit dem mesoiden Chinin identisch ist, so könnte man erwarten, dass es sich bei analogen Reaktionen wie beim Ephedrin verhält.

Es wurde daher die von dem kristallinen Benzoat des N-Benzoyldihydronichins befreite amorphe Base (I) ( $[\alpha]_D^{25} +92.8^\circ(\text{EtOH})$ ) mit Thionylchlorid 3 Stunden lang bei  $0^\circ$  in Einwirkung gebracht und das Produkt nach dem Behandeln mit Soda-Lösung aus

\* Hongo, Tokyo (小林義郎).

1) XXVIII. Mitt.: Dieses Bulletin, **6**, 273(1958).

2) V. Prelog, O. Häfliger: Helv. Chim. Acta, **33**, 2021(1950).

3) Z. Földi, T. Földi, A. Földi: Chem. & Ind. (London), **1957**, 465.

4) L. H. Welsh: J. Am. Chem. Soc., **69**, 128(1947); **71**, 3500(1949); S. Ikuma, M. Nagawa: Yaku-gaku Zasshi, **72**, 310(1952), *et seq.*

Aceton-Äther umkristallisiert. Auf diese Weise konnte man eine isomere in Nadelchen kristallisierende Base (II) vom Schmp. 170° und von einer Drehung von  $[\alpha]_D^{15} +125^\circ$  (EtOH) erhalten. In ihrem IR-Spektrum\*<sup>1</sup> ist eine Bande bei 1620 cm<sup>-1</sup> vorhanden, die einer N-Benzoylgruppe zuzuschreiben ist,\*<sup>2</sup> sodass ihre Konstitution als das racemoide N-Benzoyldihydroepinichin festgestellt wurde. Das letztere bildet ein nadelförmiges Monochlorhydrat vom Schmp. 190~191°, in dessen IR-Spektrum eine N-Benzoyl-Bande bei 1623 cm<sup>-1</sup> bemerkbar ist. Erhitzt man (II) mit 25-proz. äthanolischer Salzsäure unter Zusatz einer kleinen Menge Chloroform 30 Minuten lang auf 50° und lässt es dann bei Zimmertemperatur über Nacht stehen, so erhält man beim Abdampfen des Lösungsmittels ein pulveriges Chlorhydrat (III) vom Schmp. 60~70° und einer Drehung von  $[\alpha]_D^{25} -193^\circ$  (EtOH) erhalten, dessen Zusammensetzung mit der Formel C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>·2HCl·2H<sub>2</sub>O beinahe übereinstimmt. In seinem IR-Spektrum ist die N-Benzoyl-Bande verschwunden und eine neue Bande ist bei 1723 cm<sup>-1</sup> bemerkbar, die einer O-Benzoyl-Bande zuzuschreiben ist. (III) stellt also das Dichlorhydrat des O-Benzoyldihydroepinichins dar. Das letztere geht beim Befreien mit Ammoniak in die N-Benzoylbase (II) zurück.

Diese Acylwanderung wurde beim N-Benzoyldihydronichin (I) nicht bemerkt. Bei analoger Aufarbeitung von (I) mit äthanolischer Salzsäure konnte man nur das (I)-Monochlorhydrat vom Schmp. 195°<sup>1)</sup> erhalten, dessen Konstitution durch eine Bande bei 1610 cm<sup>-1</sup> in seinem IR-Spektrum bestätigt wurde.

Dihydronichin bzw. Dihydroepinichin verhält sich also bei diesen Reaktionen ganz analog wie beim Ephedrin bzw. Pseudoephedrin, in der Bestätigung seiner mesoiden bzw. racemoiden Konfiguration. Zu bemerken ist nur, dass beim Dihydronichin die N→O Acylwanderung weit schwieriger als beim Ephedrin stattfindet, weil die NH-Gruppe in ihm sich mit einer sehr grossen Atomgruppe bindet (vgl. Fig. 2). Der Reak-

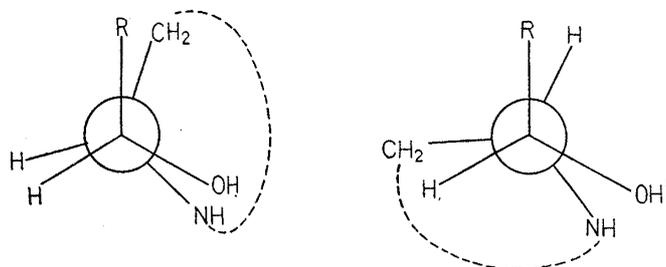


Fig. 2.

tionsverlauf wurde unten mit Formeln gezeigt.

Diese Arbeit wurde unter der gütigen Leitung von Herrn Prof. E. Ochiai durchgeführt, wofür ich mich zu grossem Dank verpflichtet fühle.

### Experimentell.

**N-Benzoyldihydronichin-Benzoat (I)<sup>1)</sup>**—pKa 5.41 bei 19° in 50-proz. wässriger Methylcellosolve-Lösung. IR  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 1612 (NCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3397 (OH).

**N-Benzoyldihydroepinichin (II)**—Eine Lösung von (I) in Benzol wurde durch eine Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand:  $[\alpha]_D^{15} +92.8^\circ$  (EtOH, c=3.05,  $\alpha = +2.83$ ). 2.2 g der so gewonnene freie Base wurden auf 4 ccm bei 0° gehaltenem SOCl<sub>2</sub> portionsweise zugesetzt, noch 3 Stdn. lang bei 0° gehalten und dann bei Zimmertemperatur im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 8 ccm CHCl<sub>3</sub> gemischt, unter Eiskühlung mit 15-proz. Soda-Lösung alkalisch gemacht und mit AcOEt extrahiert. Die AcOEt Lösung wurde nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> eingedampft, der Rückstand mit Äther behandelt und die hierdurch kristallinisch gewordene Masse aus Aceton-Äther umkristallisiert. 1.5 g Nadelchen vom Schmp. 170°;  $[\alpha]_D^{15} +125^\circ$  (95% EtOH, c=2.69,  $\alpha = +3.38$ ). C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>—Ber.: C, 74.64; H, 7.17; N, 6.69. Gef.: C, 74.21; H, 6.84; N, 6.68.

\*<sup>1</sup> Alle IR-Spektren in dieser Abhandlung wurden in einer Nujol Suspension aufgenommen.

\*<sup>2</sup> Im IR-Spektrum des N-Benzoylpiperidins wurde eine N-Benzoyl-Bande bei 1642 cm<sup>-1</sup> bemerkt.

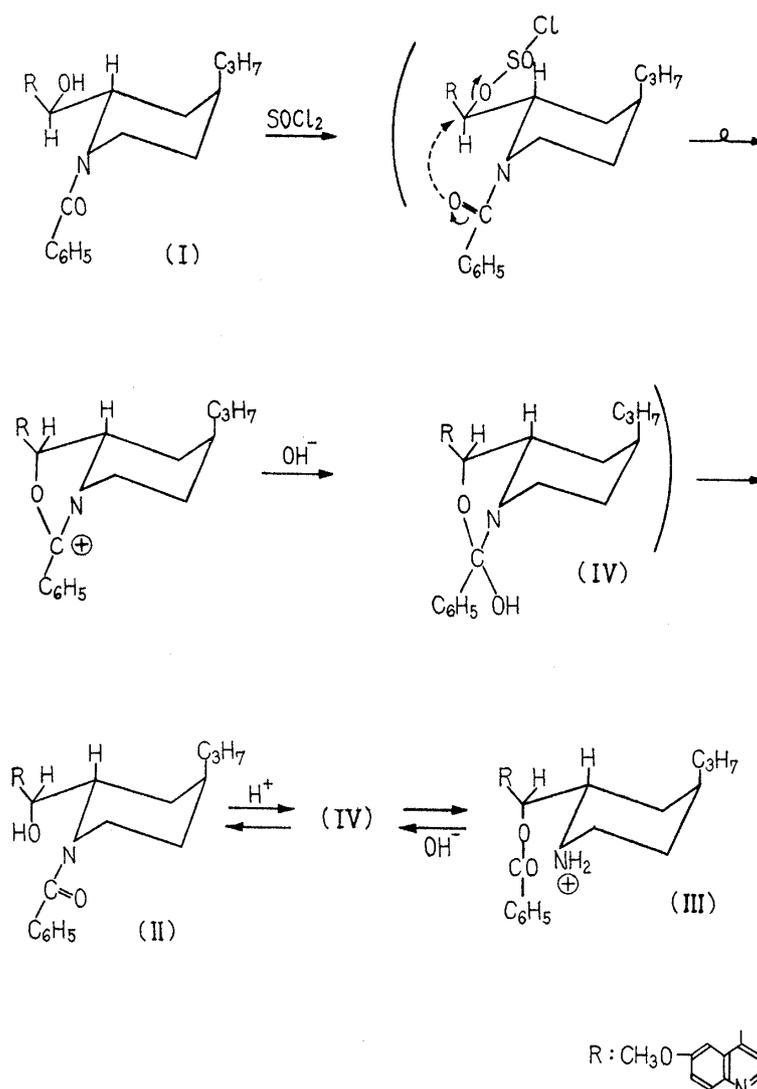


Fig. 3.

Monochlorhydrat : Nadeln aus Aceton, Schmp.  $190\sim 191^\circ$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$ —Ber. : C, 67.97; H, 6.84; N, 6.10. Gef. : C, 67.98; H, 6.94; N, 5.90.

**O-Benzoyldihydroepinichin (III)**—0.28 g (II) wurden mit 0.3 g gesättigter äthanolischer HCl (ca. 25%) und dann 1.2 ccm  $\text{CHCl}_3$  zugesetzt, 30 Min. auf dem Wasserbad bei  $50^\circ$  erhitzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Reaktions-Lösung wurde bei Zimmertemperatur im Vakuum eingedampft, der syrupöse Rückstand mit AcOEt und Äther behandelt und im Vakuum getrocknet. 0.2 g pulverige Substanz vom Schmp.  $60\sim 70^\circ$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ —Ber. : C, 60.34; H, 5.02; N, 5.52. Gef. : C, 59.41; H, 7.35; N, 5.51.  $[\alpha]_D^{25} -193^\circ$  (EtOH,  $c=2.03$ ,  $\alpha=-3.92$ ).

Eine kleine Probe wurde mit konz. Ammoniak behandelt und mit  $\text{CHCl}_3$  ausgezogen. Die  $\text{CHCl}_3$ -Lösung wurde nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  eingedampft und der Rückstand aus Äther-Petrolbenzin umkristallisiert. Nadeln vom Schmp.  $170^\circ$ . Eine Mischprobe mit (II) schmolz bei  $170^\circ$ .

**Behandlung von N-Benzoyldihydronichin mit äthanolischer Salzsäure**—0.1 g (I) wurde mit 0.1 g gesättigter äthanolischer HCl und 0.4 ccm  $\text{CHCl}_3$  30 Min. bei  $50^\circ$  erwärmt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Reaktionslösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. 0.07 g Nadeln vom Schmp.  $195^\circ$ . Eine Mischprobe mit dem (I)-Monochlorhydrat<sup>1)</sup> vom Schmp.  $193\sim 194^\circ$  zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

### Zusammenfassung

N-Benzoyldihydronichin (I) geht beim Behandeln mit Thionylchlorid in das epimere N-Benzoyldihydroepinichin (II) über. (II) ergab beim Erhitzen mit Salzsäure das Dichlorhydrat des O-Benzoyldihydroepinichins (III), welches beim Befreien der Base

mit Ammoniak wieder in (II) zurückgeht. Diese Eigenschaften stimmen mit der mesoiden bzw. racemoiden Konfiguration bei 8 und 9 Kohlenstoffatomen des Dihydro-nichins bzw. Dihydroepinichins überein.

(Eingegangen am 3. September 1958)

UDC 547.918 : 582.951.6

**43. Atsuji Okano, Kazuhiko Hoji, Tosaku Miki, and Akio Sakashita :**

Studies on the Constituents of *Digitalis purpurea* L. X.<sup>1)</sup>  
Isolation of Several New Glycosides from the Water-soluble  
Fraction of Digitalis Seeds.

(Research Laboratory, Daiichi Seiyaku Co., Ltd.\*)

It was previously reported in this series, that digitalinum verum,<sup>2)</sup> gitostin,<sup>3)</sup> gluco-digifucoside,<sup>4)</sup> and neogitostin<sup>5)</sup> had been isolated from the seeds of *Digitalis purpurea*, and the structures of these three new glycosides had been established. Further many unknown glycosides were contained in the easily water-soluble fraction, i.e., fraction Nos. 8~16 in Table I in Part II,<sup>2)</sup> which was considered to possess Subst. A-VI, A-VII, B-II, B-III, B-IV, C-II, and C-III besides gitostin (Subst. A-VIII) and neogitostin (Subst. A-IX). Their presence was already indicated by paper chromatography with water-saturated methyl ethyl ketone, as shown in Fig. 1 in Part II.<sup>2)</sup>

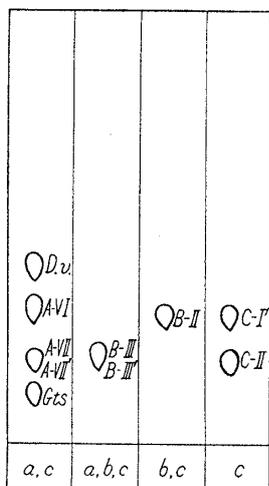


Fig. 1. Paper Partition Chromatography of Easily Water-soluble Fraction

Moving phase : Water-saturated MeCOEt.  
(solvent system 1)  
Paper : Impregnated, with acetone-H<sub>2</sub>O(4:1) and acetone evaporated.  
Coloring agent : a, 20% SbCl<sub>3</sub>-CHCl<sub>3</sub> solution.  
b, 1% HCl-MeOH solution.  
c, Raymond reaction.

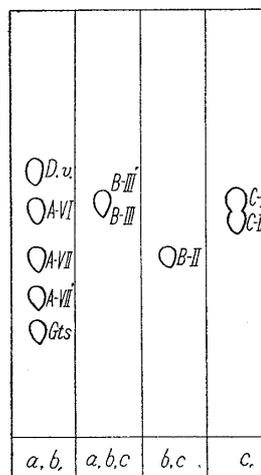


Fig. 2. Paper Partition Chromatography of Easily Water-soluble Fraction

Moving phase : BuOH-toluene-H<sub>2</sub>O(6:3:1).  
(solvent system 2)  
Paper : Impregnated, with acetone-H<sub>2</sub>O(1:1) and acetone evaporated.

\* Hirakawabashi, Sumida-ku, Tokyo (岡野淳二, 傍士和彦, 三木藤作, 坂下昭夫).

- 1) Part IX. A. Okano : This Bulletin, **6**, 178(1958).
- 2) Part II. K. Miyatake, *et al.* : *Ibid.*, **5**, 157(1957).
- 3) Part III. K. Miyatake, *et al.* : *Ibid.*, **5**, 163(1957).
- 4) Part VI. A. Okano : *Ibid.*, **5**, 272(1957).
- 5) Part VIII. A. Okano : *Ibid.*, **6**, 173(1958).