

## Communications to the Editor

UDC 547.837.2.07

## Ableitung von Dihydrocorynanthean und 3-Epidihydrocorynanthean aus Cinchonin.

9-Benzoylderivat von 2'-Oxo-hexahydrocinchonin<sup>1)</sup> (I) (Prismen, Schmp. 225~227°) ergab bei der Spaltung mit Bromcyan ein nadelförmiges Bromcyanid (II) vom Schmp. 185~187° (C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>Br—Ber.: C, 63.02; H, 5.73; N, 8.02. Gef.: C, 62.90; H, 4.90; N, 7.55. IR  $\nu^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3290(NH), 2215(C≡N), 1740(COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 1690(NHCO)) in einer Ausbeute von 85% der Theorie. (II) wurde mit Raney-Nickel bei Gegenwart von 1.1 Moläquiv. KOH katalytisch reduziert und das Rohprodukt sofort mit 10-proz. äthanolischer Kalilauge erhitzt. Als Reaktionsprodukt konnte man eine schuppenförmige Substanz (III) vom Schmp. 190~191°(C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>—Ber.: C, 72.11; H, 8.92; N, 8.35. Gef.: C, 71.53; H, 8.65; N, 8.80) erhalten. (III) zeigte eine positive Diazoreaktion eines aromatischen Primäramins und in ihrem IR-Spektrum (Nujol) ist eine Laktam-Bande bei 1600 cm<sup>-1</sup> vorhanden. Die Selen-Dehydrierung von (III) ergab 3,4-Diäthyl- und 2-Methyl-4,5-diäthylpyridin (Pikrat: Schmp. 139° u. 165~166.5° bzw.),<sup>5)</sup> sodass ihre Konstitution als Formel (III) festgestellt wurde.

(III) wurde in einer Tetrahydrofuran-Lösung mit LiAlH<sub>4</sub> reduziert und die entstandene syrupöse Base sofort der Oppenauer-Oxydation nach Ishikawa<sup>2)</sup> mit Li *tert*-butoxyd und Benzophenon unterworfen. Hierdurch wurde eine flüssige Base (IV) vom Sdp. 180~190°/10<sup>-3</sup> mm (Pikrat: Schmp. 207~208°. C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub>—Ber.: C, 58.70; H, 5.71; N, 13.69. Gef.: C, 59.06; H, 5.76; N, 13.57) erhalten. Ihr UV-Spektrum ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  279 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3.83)) zeigte dass sie das erzielte Indol-Derivat ist. In ihrem IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>) konnte man ausser einer NH-Bande bei 3500 cm<sup>-1</sup> keine deutliche Bande eines *trans*-Chinolizidin-Ringes, sondern nur Schultern bei 2795 und 2760 cm<sup>-1</sup> bemerken, sodass sie ein Stereoisomer von Dihydrocorynanthean mit einer  $\beta$ -Konfiguration des C-3-Wasserstoffs darstellt.<sup>3)</sup> Zur weiteren Bestätigung wurde sie nach Prelog, *et al.*<sup>4)</sup> mit Bleitetraacetat dehydriert. Das entstandene Tetradehydroderivat bildete ein Perchlorat (VI) vom Schmp. 209~210°(C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>·ClO<sub>4</sub>—Ber.: C, 60.16; H, 6.07; N, 7.39. Gef.: C, 60.41; H, 5.93; N, 6.95), welches mit der Beschreibung von Tetradehydrodihydrocorynanthean-Perchlorat<sup>4)</sup> gut übereinstimmte. Ferner wurde es bemerkt, dass (IV) im Vergleich mit dem entsprechenden Derivat (V)<sup>5)</sup> aus Chinin weit langsamer dehydriert wird, in Übereinstimmung mit der Annahme der  $\beta$ -Konfiguration des C-3 Wasserstoffs von (IV).<sup>6)</sup> (V) zeigte nämlich bei der Einwirkung von Merkuriacetat bei Wasserbadtemperatur eine ziemlich rasche Abscheidung von Merkuroacetat, während bei (IV) selbst nach 2 Stündigen analogen Erhitzen fast keine Abscheidung beobachtet wurde. (IV) konnte man jedoch durch Erhitzen mit Merkuriacetat in einem Rohr auf 120° in ein Didehydroderivat oxydieren, welches ein nadelförmiges Perchlorat (VII) vom Schmp. 257~259°(C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>·ClO<sub>4</sub>—Ber.: C, 59.91; H, 6.62; N, 7.35. Gef.: C, 60.33; H, 5.76; N, 7.29) bildete. In seinem IR-Spektrum (Nujol) sind Banden einer konjugierten C=N-Bindung vorhanden, sodass seine

1) E. Ochiai, Masayuki Ishikawa: Dieses Bulletin, **6**, 208(1958).

2) Masayuki Ishikawa: *Ibid.*, **6**, 67(1958).

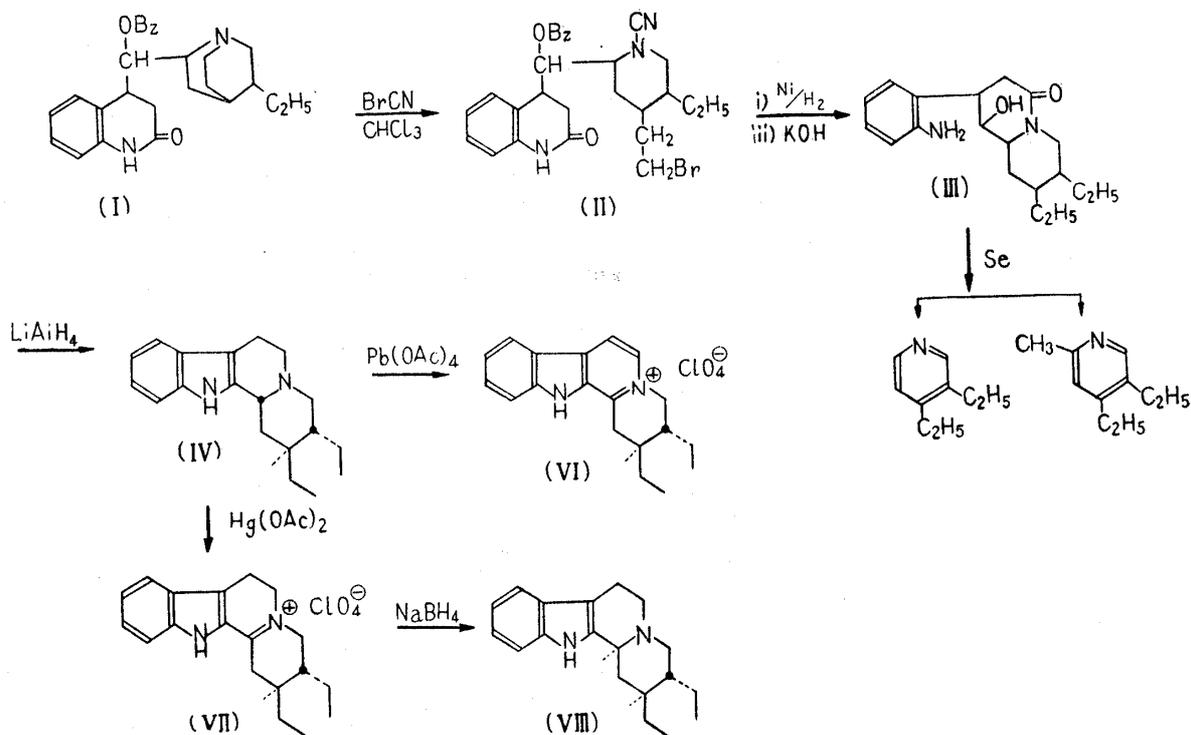
3) E. Wenkert, D. K. Roychaudhuri: J. Am. Chem. Soc., **78**, 6417(1956); F. Bohlmann: Angew. Chem., **69**, 641(1957).

4) M. M. Janot, R. Goutarel, A. Le Hir, G. Tsatsas, V. Prelog: Helv. Chim. Acta, **38**, 1073(1955).

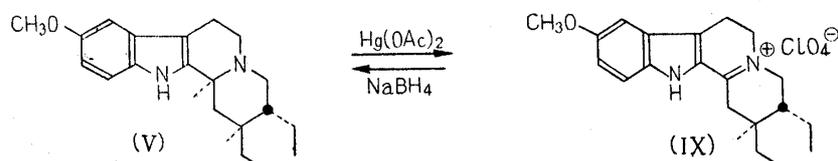
5) E. Ochiai, Masayuki Ishikawa: Dieses Bulletin, **7**, 256(1959).

6) N. J. Leonard, A. S. Hay, R. W. Fulner, V. W. Gash: J. Am. Chem. Soc., **77**, 439(1955); E. Wenkert, D. K. Roychaudhuri: *Ibid.*, **80**, 1613(1958).

Konstitution bestätigt wurde. (VII) ergab bei der Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  eine nadelförmige Substanz (VIII) vom Schmp.  $185.5\sim 186^\circ$  ( $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2$ —Ber.: C, 80.80; H, 9.27; N, 9.93. Gef.: C, 81.27; H, 8.95; N, 9.90.  $[\alpha]_D -38^\circ(\text{MeOH})$ ), welche mit dem Dihydrocorynanthean<sup>7)</sup> durch eine Mischprobe sowie durch Vergleich des IR-Spektrums  $\nu^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3280(NH); 2840, 2780 (*trans*-Chinolizidin) identifiziert wurde. (IV) stellt also 3-Epidihydrocorynanthean dar.



Zur Kontrolle wurde (V) mit Mercuriacetat analogerweise oxydiert und ein Didehydroderivat als Perchlorat (IX) vom Zers. Pkt.  $256\sim 258^\circ$  ( $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ON}_2\cdot\text{ClO}_4$ —Ber.: C, 58.59; H, 6.62; N, 6.82. Gef.: C, 58.50; H, 6.09; N, 6.62. IR  $\nu^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3210(NH); 1645, 1555(C=N) erhalten, welches bei der Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  das ursprüngliche (V) vom Schmp.  $153\sim 154^\circ$  regenerierte. Die Konstitution von (V) wurde somit als 10-Methoxydihydrocorynanthean festgestellt.

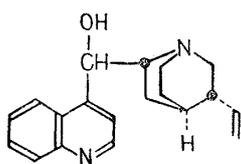


Aus diesen Feststellungen folgt, dass bei der Oppenauer-Oxydation die Konfiguration vom C-8 in Chinin bzw. Cinchonin erhalten bleibt, weil die Konfiguration von Chinin bzw. Cinchonin nach Prelog, *et al.*<sup>8)</sup> wie die Formel (X) bzw. (XI) festgestellt wurde.

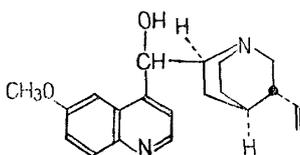
Man muss jedoch hierbei beachten, dass der Loiponteil von (IV) und (V) vor der Oppenauer-Oxydation keinen Chinolizidin-Ring mit bootförmigem Piperidin sondern einen solchen mit sesselförmigem Piperidin bildet. Das ist sehr merkwürdig, weil wie schon bekannt ist, Chinin und Chinidin bzw. Cinchonin und Cinchonidin bei der Oxydation

7) Herrn Prof. Dr. V. Prelog in Zürich danken wir verbindlichst für die Überlassung des wertigen Präparates des Dihydrocorynantheans.

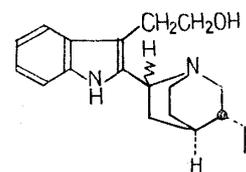
8) V. Prelog, E. Zalán: *Helv. Chim. Acta*, **27**, 535(1944).



(XI)

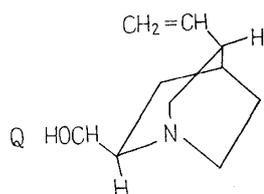
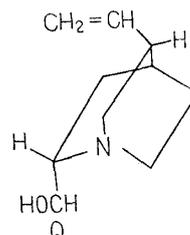


(X)



(XII)

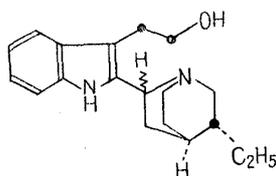
dasselbe Chininon bzw. Cinchoninon ergeben. Hierbei hat also eins von jedem der isomeren Paare auf der C-8-Stellung sicher epimerisiert. Darüber, welches Isomer dabei epimerisiert hat, weiss man noch kaum etwas sicheres. Woodward und seine Forschungsgruppe,<sup>9)</sup> die durch die Oppenauer-Oxydation von Chinin Chininon herstellen, haben vermutet, dass das letztere die Chinidin-Konfiguration besitzt, weil das letztere wie Chinidin rechtsdrehend ist und bei der Reduktion mehr Chinidin als Chinin ergibt. Denkt man andererseits jedoch an den gegenseitigen sterischen Einfluss zwischen der Vinylgruppe und derjenigen mit der C-8-C-9-Bindung, so scheint Chinin mit der *trans*-Konfiguration sogar stabiler als Cinchonin mit der *cis*-Konfiguration zu sein.

*cis* (cinchonin)*trans* (chinin)

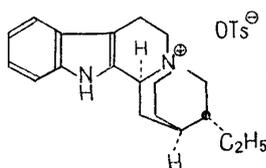
Daher kann man, obwohl Dihydrocinchonamin aus Cinchonin abgeleitet wurde,<sup>1)</sup> noch nicht sicher sagen, dass Cinchonamin (XII) an der Konfiguration vom C-8 diejenige von Cinchonin behält.

Im Zusammenhang mit diesem Schluss wollen wir auf die Arbeit von Wenkert und Bringi<sup>10)</sup> aufmerksam machen. Diese haben aus Dihydrocinchonamin (XIII) und Dihydrocorynantheol (XIV) dasselbe quaternäre Ammoniumtosylat (XV) abgeleitet. Aus dieser Tatsache haben sie geschlossen, dass Cinchonamin die Cinchonidin-Konfiguration besitzt.

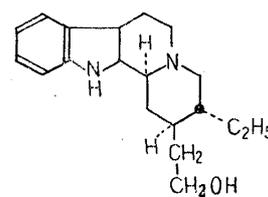
Nach diesem Schluss musste Cinchonin bei der Oppenauer-Oxydation an der C-8-Konfiguration epimerisiert haben.<sup>11)</sup> Andererseits ist es jedoch nicht ausgeschlossen, dass beim (XV) die Epimerisierung von C-3-Wasserstoff in die stabilere Lage möglich ist,



(XIII)



(XV)



(XIV)

9) R.B. Woodward, N.L. Wender, F.J. Brutschy: J. Am. Chem. Soc., **67**, 1425(1945).

10) E. Wenkert, N.V. Bringi: J. Am. Chem. Soc., **80**, 3484(1958).

11) Hierbei haben sie leider verkannt, dass wir (XIII) nicht aus Cinchonin sondern aus Cinchonidin abgeleitet hätten.

weil der mit der Quaternisierung verstärkte induktive Effekt des Chinuclidinium-Stickstoffs den benachbarten C-3-Wasserstoff beweglicher machen würde.

Pharmazeutische Fakultät,  
Universität Tokyo,  
Hongo, Tokyo.

Eiji Ochiai (落合英二)  
Masayuki Ishikawa (石川正幸)

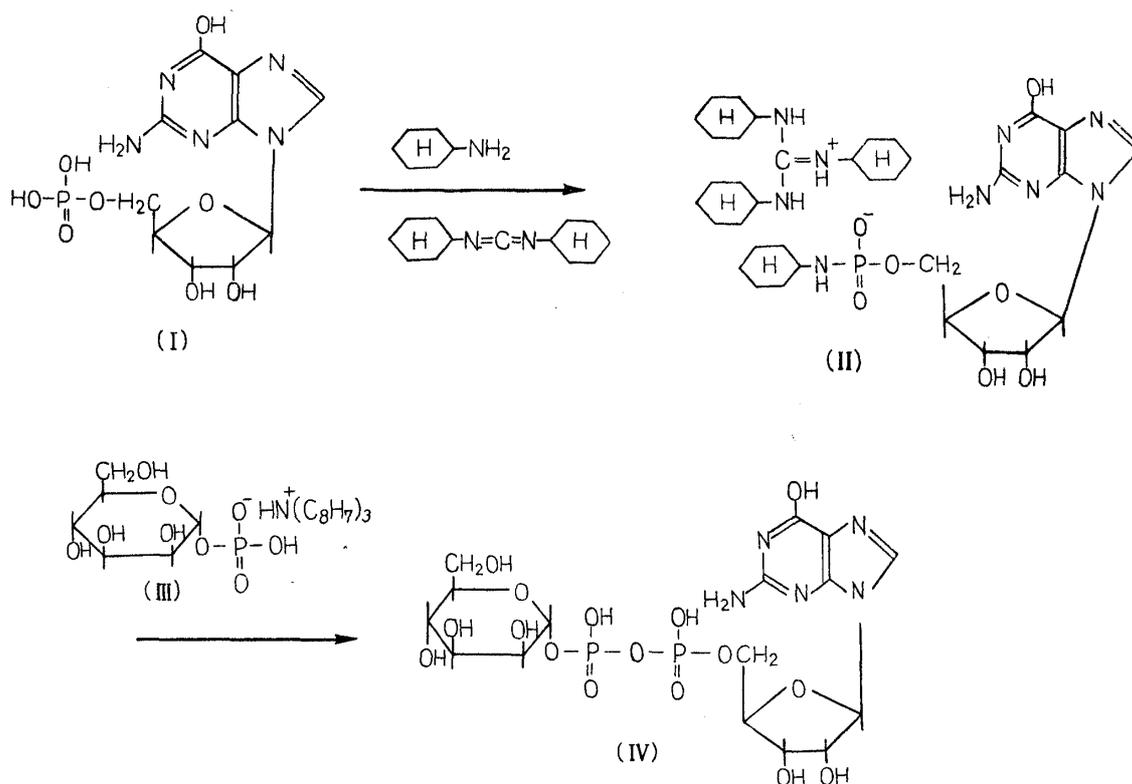
den 13. Januar, 1959

UDC 547.857.7-456-457-118.5.07

### Synthesis of Guanosine Diphosphate Mannose

Quite recently, knowledge about coenzymes of the constitution of nucleoside diphosphate sugar has greatly accumulated. Among these, UDPG\* was first synthesized by Todd, *et al.* with the aid of DCC method<sup>1)</sup> and later by phosphorochloridate method.<sup>2)</sup> In 1958, Khorana<sup>3)</sup> developed an elegant method for synthesis of substances such as UDPG, utilizing nucleoside phosphoramidate as an important intermediate.

Earlier report<sup>4)</sup> from this laboratory showed a new synthesis of GDP by means of



\* Following abbreviations are used: UDPG uridine diphosphate glucose, DCC dicyclohexyl carbodiimide, GMP guanosine monophosphate, GDP guanosine diphosphate, GDPM guanosine diphosphate mannose, R<sub>Ad</sub> R<sub>Adenosine</sub>.

- 1) G. W. Kenner, A. R. Todd, K. F. Webb: J. Chem. Soc., 1954, 2843.
- 2) A. M. Michelson, A. R. Todd: *Ibid.*, 1956, 3459.
- 3) J. G. Moffatt, H. G. Khorana: J. Am. Chem. Soc., 80, 3756(1958).
- 4) Presented at the 2nd Hokkaido Local Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, October, 1958.