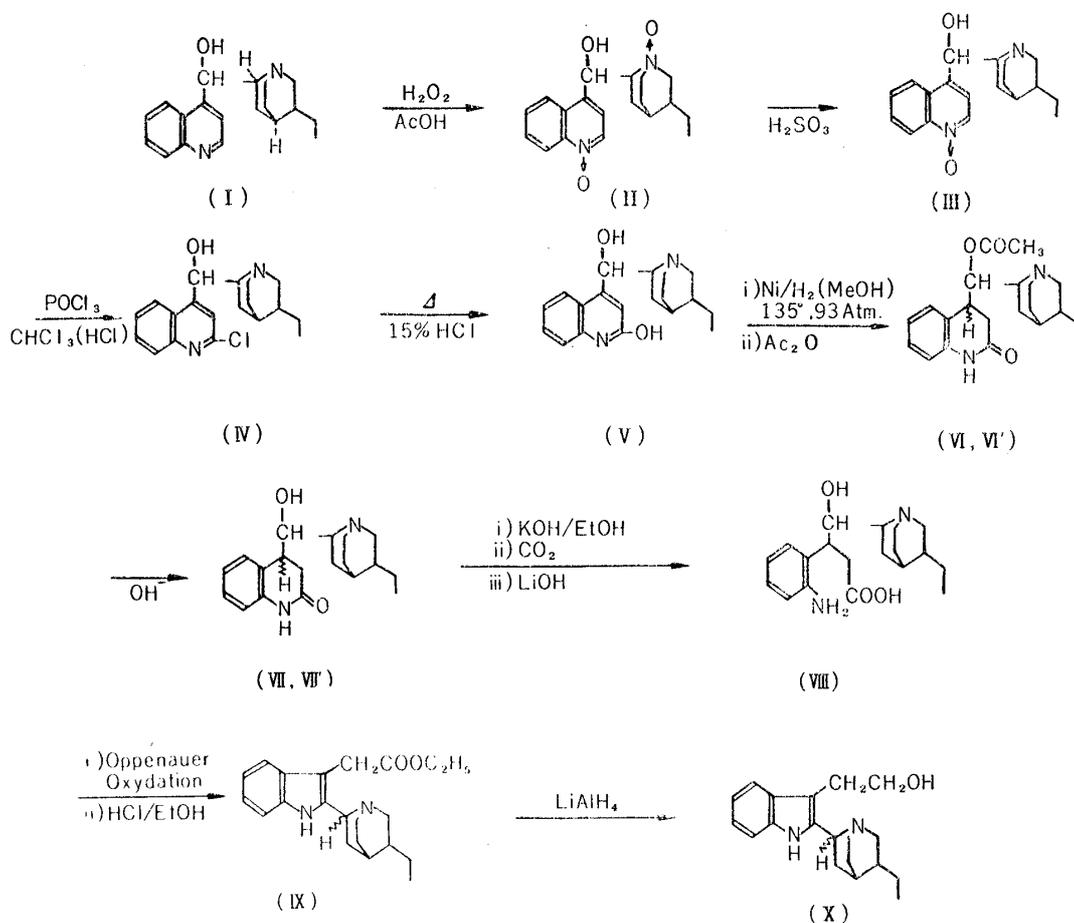


## Communications to the Editor

UDC 547.942

## Ableitung von Dihydrocinchonamin aus Cinchonidin

Kürzlich haben wir 3-Epidihydrocorynanthean und 10-Methoxydihydrocorynanthean aus Cinchonin<sup>1)</sup> bzw. Chinin<sup>2)</sup> abgeleitet. Bei der Reaktionsstufe in beiden Synthesen, bei welcher es sich um die Oppenauer-Oxydation der sekundären Hydroxylgruppe auf der 9-Stellung der beiden letzteren handelt, blieb jede Konfiguration des benachbarten Kohlenstoffs, die derjenigen von C-3 in den beiden ersteren entspricht, erhalten. Das ist sehr merkwürdig, weil, wie wir schon gezeigt haben,<sup>3)</sup> Dihydrocinchonamin aus Cinchonin nach einer Reihe von Reaktionsstufen, die ebenfalls die Oppenauer-Oxydation der sekundären Hydroxylgruppe begleiten, ableitbar ist. Falls dabei keine Epimerisierung der Konfiguration am betreffenden Kohlenstoff stattfindet, müsste die Konfiguration von C-8 im Loiponteil des Cinchonamins mit derjenigen des Cinchonins identisch sein und die analoge Synthese mit dem Cinchonidin würde in das Epidihydrocinchonamin überführen. Das war jedoch nicht der Fall. Diese Synthese aus Cinchonidin, die unten mit Formeln gezeigt wird, ergab kein Epidihydrocinchonamin sondern Dihydrocinchonamin. Das Cinchonin sowie das Cinchonidin hat also dasselbe Dihydrocinchonamin ergeben. Bei der Oppenauer'schen Oxydation in beiden Synthesen hat sicher eins von jedem der isomeren Paare an der 8-Stellung epimerisiert. Darüber, welches Isomere sich hierbei epimerisiert



1) E. Ochiai, Masayuki Ishikawa : Dieses Bulletin, 7, 386(1959).

2) *Idem.* : *Ibid.*, 6, 256(1959).3) *Idem.* : *Ibid.*, 6, 208(1959).

hat, weiss man noch nichts sicheres, sodass man über die Konfiguration am C-8 des Cinchonamins noch nicht einwandfrei sagen kann.<sup>4)</sup>

Dihydrocinchonidin (I) wurde nämlich ganz analog wie bei der Aufarbeitung mit Dihydrocinchonin über das N,N'-Dioxyd (II) (Prismen, Schmp. 208~209<sup>o\*</sup> (u. Schäume). C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>—Ber.: C, 69.47; H, 7.37; N, 8.53. Gef.: C, 69.70; H, 7.11; N, 8.87), das *ar*-Mono-N-oxyd (III) (Prismen, Schmp. 208~209<sup>o\*</sup> (u. Schäumen). C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>•½H<sub>2</sub>O—Ber.: C, 71.03; H, 7.78; N, 8.79. Gef.: C, 70.93; H, 7.12; N, 8.43), das 2'-Chlorderivat (IV) (Nadeln, Schmp. 221~221.5<sup>o</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ON<sub>2</sub>Cl—Ber.: C, 68.99; H, 6.96; N, 8.47. Gef.: C, 69.47; H, 6.73; N, 8.55.) in 2'-Hydroxydihydrocinchonidin (V) (Nadeln, Schmp. 250~251<sup>o</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>•½H<sub>2</sub>O—Ber.: C, 70.94; H, 7.78; N, 8.71. Gef.: C, 71.01; H, 7.72; N, 8.97) übergeführt. (V) ergab bei der katalytischen Reduktion mit Raney-Nickel in einer mit einer geringen Menge konz. Ammoniak<sup>\*2</sup> zugesetzten Methanol-Lösung bei 135<sup>o</sup> und unter 93 Atmosphären eine syrupöse Base, die als Acetat gereinigt in zwei kristallinische isomere Acetate getrennt wurde. Das eine vom Schmp. 213<sup>o</sup> (VI) (C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>•COCH<sub>3</sub>—Ber.: C, 70.76; H, 7.92; N, 7.86. Gef. C, 71.08; H, 7.92; N, 8.08. UV λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> 251 mμ (log ε 3.83). IR ν<sub>max</sub><sup>Nujol</sup> cm<sup>-1</sup>: 1690 (Laktam-CO), 1755 (Acetyl-CO), 1230~1250 (C-O)) ist linksdrehend ([α]<sub>D</sub><sup>15</sup> -5.6<sup>o</sup> in EtOH). Das andere vom Schmp. 179~181<sup>o</sup> (VI') (C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>•COCH<sub>3</sub>•½H<sub>2</sub>O—Ber.: C, 68.95; H, 7.94; N, 7.66. Gef.: C, 68.51; H, 7.81; N, 7.77. IR ν<sub>max</sub><sup>Nujol</sup> cm<sup>-1</sup>: 1680 (Laktam-CO), 1750 (Acetyl-CO), 1230~1260 (-C-O)) ist rechtsdrehend ([α]<sub>D</sub><sup>15</sup> +103.8<sup>o</sup> in EtOH). (VI) und (VI') ergaben beim Verseifen mit alkoholischer Kali-Lösung den entsprechenden Alkohol (VII) bzw. (VII'). (VII) stellt Nadeln vom Schmp. 168~169<sup>o</sup> dar (C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>—Ber.: C, 72.58; H, 8.34; N, 8.91. Gef.: C, 72.63; H, 7.93; N, 9.06. UV λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> 252 mμ (log ε 4.05)) und ist linksdrehend ([α]<sub>D</sub><sup>15</sup> -46.7<sup>o</sup> in EtOH), bildet ein Pikrat vom Schmp. 238~238.5<sup>o</sup>. (VII') stellt Nadeln vom Schmp. 174~175<sup>o</sup> dar (C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>—Ber.: C, 72.58; H, 8.34; N, 8.91. Gef.: C, 71.37; H, 7.93; N, 9.33) und ist rechtsdrehend ([α]<sub>D</sub><sup>15</sup> +115<sup>o</sup> in EtOH), bildet ein Pikrat vom Schmp. 118~120<sup>o</sup>.

Die syrupöse Aminosäure (VIII), die durch langes Erhitzen von (VI) in alkoholischer Kali-Lösung erhalten wurde, wurde in das Lithiumsalz übergeführt und mit Li-*tert*-butoxyd und Benzophenon der modifizierten Oppenauer-Oxydation nach Ishikawa<sup>5)</sup> unterworfen. Das entstandene säurige Produkt wurde sofort mit Äthanol-Chlorwasserstoff esterifiziert. Der so erhaltene Ester (IX), der 2-(3-Äthyl-8-chinuclidyl)indol-essigsäure-äthylester darstellt, bildet nadelförmiges Hydrochlorid vom Schmp. 230~232<sup>o</sup> (C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>•HCl—Ber.: C, 66.54; H, 7.28. Gef.: C, 66.93; H, 7.70). Obwohl der Schmelzpunkt des letzteren mit dem Hydrochlorid des entsprechenden Esters aus Cinchonin<sup>3)</sup> (Schmp. 188~190<sup>o</sup>) verschieden war und die IR-Spektren in KBr beider Verbindungen auch verschieden waren, stimmten ihre IR-spektren in Chloroform-Lösung völlig überein und eine Mischprobe der freien Base (prismen vom Schmp. 79~80<sup>o</sup>) mit der entsprechenden Base aus Cinchonin zeigte auch keine Depression des Schmelzpunktes. (IX) ergab bei der Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> den entsprechenden primären Alkohol vom Schmp. 161~162<sup>o</sup> (X), welcher durch eine Mischprobe sowie durch direkten Vergleich der IR-Spektren mit dem Dihydrocinchonamin aus Cinchonin identifiziert wurde.

Pharmazeutische Fakultät,  
Universität Tokio,  
Hongo, Tokio.

Eiji Ochiai (落合英二)  
Masayuki Ishikawa (石川正幸)  
Yoshikazu Oka (岡 良和)

den 27. Juni, 1959

\*1 Beide zeigten denselben Schmelzpunkt und eine Mischprobe zeigte auch eine Schmelzpunkt-erniedrigung von nur 1<sup>o</sup>. Die IR-Spektren beider Präparate waren jedoch sicher verschieden.

\*2 Über die Bedeutung des Ammoniak-Zusatzes wird in einer bald folgenden Abhandlung geschrieben.

4) Vgl. dazu E. Wenkert, N. V. Bringi: J. Am. Chem. Soc., 81, 1474(1959).

5) Masayuki Ishikawa: Dieses Bulletin, 6, 67(1958).