

While the products formed by reductive cleavage of the azo bond were excreted mainly in the urine, the present result indicates that such compounds are hardly found in the bile and that metabolites retaining the azo bond are mainly excreted in the bile. The present result has also shown that a large quantity of the glucuronides of hydroxylated amino azo dyes are excreted in the bile although such compounds were not detected in the urine.³⁾

Details of this experiment will be reported in the near future.

Faculty of Pharmaceutical Sciences,
University of Tokyo,
Hongo, Tokyo.

Morizo Ishidate (石鎭 守三)
Zenzo Tamura (田村 善蔵)
Terumi Nakajima (中島 暉躬)
Keiji Samejima (鮫島啓二郎)

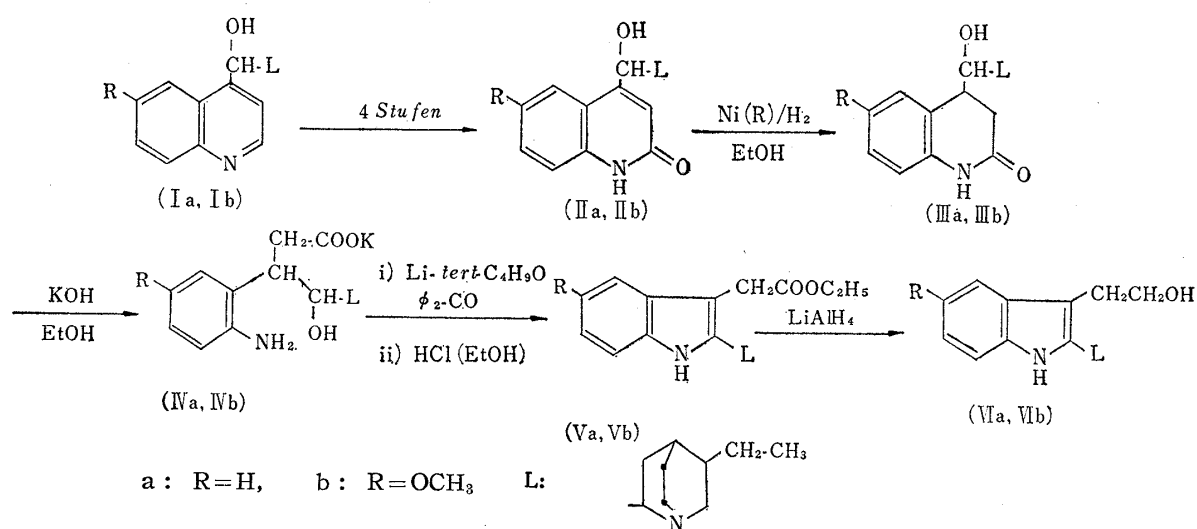
December 4, 1961.

UDC 547.75 : 547.94

Eine verbesserte Überführung der Cinchona-Alkaloide der Chinolin-Reihe in diejenigen der Indol-Reihe

Ochiai und Ishikawa^{1~4)} haben die Cinchona-Alkaloide der Chinolin-Reihe in diejenigen der Cinchonamin-Reihe nach den unten in Formeln ausgedrückten Reaktionsstufen übergeführt.

Diese Methode hat jedoch in der Stufe der Oppenauer-Oxydation der Aminosäure (IV) einen grossen Nachteil für präparative Zwecke. Die Hydroxylgruppe in (IV), die auf der



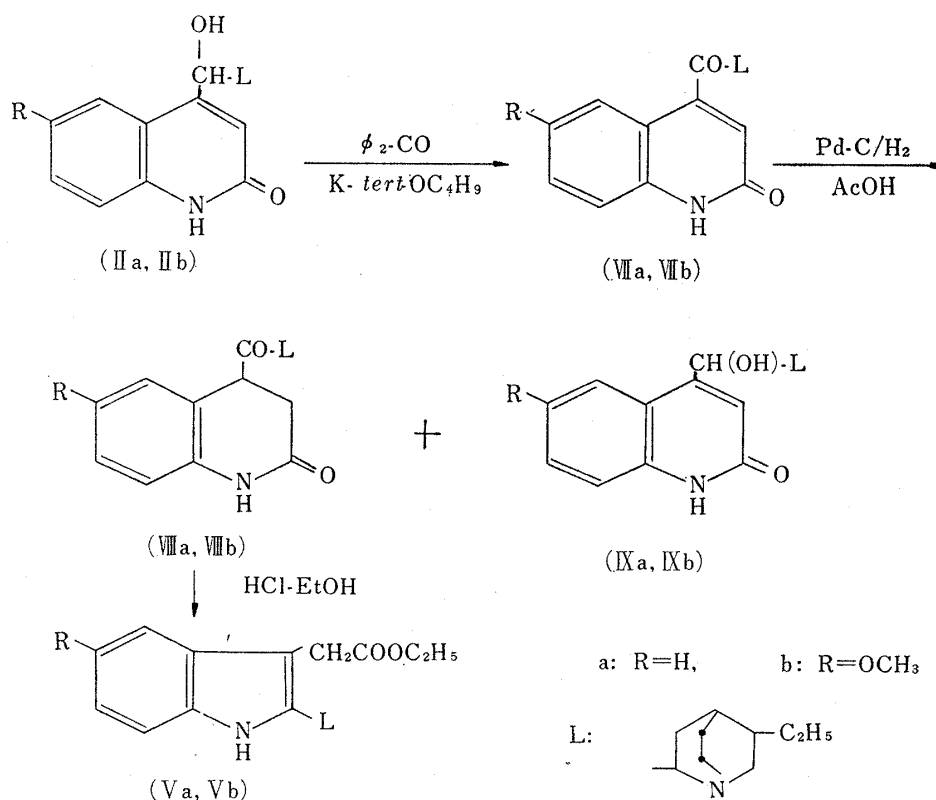
- 1) Masayuki Ishikawa : Dieses Bulletin, 6, 67 (1958).
- 2) *Idem* : *Ibid.*, 6, 71 (1958).
- 3) M. Ishikawa, E. Ochiai : *Ibid.*, 6, 208 (1958).
- 4) M. Ishikawa, E. Ochiai, Y. Oka : *Ibid.*, 7, 744 (1959).

β,γ -Stellung keine Doppelbindung mehr trägt, ist im Vergleich zu derjenigen im Chinin⁵⁾ gegen die Oxydation so reaktionsträg, dass sie erst bei Anwendung von Lithium-*tert*-butoxyd als Katalysator wirken kann. Noch dazu besitzt die Aminosäure eine grosse Neigung in (III) zurückzucyclisieren, so dass die Ausbeute an (V) um so niedriger wird.

Unter Berücksichtigung dieser Nachteile haben wir versucht, diese Reaktionsstufe in der Weise abzuändern, dass man den Weg über die Stufe der Aminosäure vermeidet, und vielmehr die Oppenauer-Oxydation der Hydroxylgruppe an der Stufe durchführt, die noch eine Doppelbindung auf ihrer β,γ -Stellung trägt.

Zu diesem Zweck wurde die Oppenauer-Oxydation von (IIa) untersucht, in dem die C_9 -Hydroxylgruppe durch die Δ^8 -Doppelbindung im Carbostyryl-Ring aktiviert ist. (IIa) wurde nämlich nach der Methode von Woodward und seiner Forschungsgruppe⁵⁾ mit Kalium-*tert*-butoxyd und Benzophenon der Oppenauer-Oxydation unterworfen und es wurde als Reaktionsprodukt ausser dem erwarteten 2-Hydroxydihydrocinchoninon (VIIa, gelbe Blättchen vom Schmp. 192~193.5°. $C_{19}H_{22}O_2N_2$ -Ber.: C, 73.52; H, 7.14; N, 9.03. Gef.: C, 73.78; H, 7.58; N, 8.98) eine geringe Menge von 2-Hydroxycinchoninsäure⁶⁾ (seidenartige Nadeln vom Schmp. 338°. $C_{10}H_7O_3N$ -Ber.: C, 63.49; H, 3.73. Gef.: C, 63.08; H, 4.28) erhalten. Die Ausbeute an (VIIa) war jedoch nach der Vorschrift von Woodward mit der Anwendung von 2.5 atomäquivalentem Kalium sehr gering, und erst bei Anwendung von 3.5 atomäquivalentem Kalium und mit 18 stündiger Reaktionsdauer konnte man (VIIa) mit 55.2-proz. Ausbeute erhalten. Ferner wurde gezeigt, dass sich die Ausbeute an (VIIa) bis auf 75-proz. erhöhte, als man die Reaktion bei Anwendung von 4.0 atomäquivalentem Kalium unter guter Einleitung von Stickstoff und kräftigem Umrühren durchführte.

Ganz analog ergab (IIb) bei der Oppenauer-Oxydation mit Kalium-*tert*-butoxyd und Benzophenon 2'-Hydroxydihydrochinoninon (VIIb, gelbe Nadeln vom Schmp. 185~186°. $C_{20}H_{24}O_3N_2$ -Ber.: C, 70.59; H, 7.11; N, 8.23. Gef.: C, 70.72; H, 7.21; N, 8.60) in einer



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

6) W. Borsche, W. Jacobs: Ber., **47**, 359 (1914).

Ausbeute von 72.5 % und nebenbei eine geringe Menge von 2-Hydroxychininsäure (gelbe Nadeln vom Zers. Pkt. 332°. $C_{11}H_9O_4N$ —Ber. : C, 60.27; H, 4.14; N, 6.40. Gef. : C, 60.31; H, 4.44; N, 6.4). (VIIb) wurde direkt und die Säure als Äthylester vom Schmp. 190~191° je mit dem anderweitig erhaltenen entsprechenden Präparat von Ishikawa¹⁾ durch eine Mischprobe identifiziert.

Der nächste Versuch, der ohne die Ketogruppe anzugreifen durchgeführt wurde, war die Hydrierung des 2(1*H*)-Pyridon-Ringes in (VII). Eine Vorprüfung, bei der die katalytische Reduktion von (VIIa) nach Tsuda und Sakamoto gemessen wurde, zeigte, dass bei der katalytischen Reduktion mit 40-proz. Pd-Kohle als Katalysator und Eisessig als Lösungsmittel gerade 1 Mol Wasserstoff aufgenommen wird. Das syrupöse Reduktionsprodukt wurde mit einer Al_2O_3 -Säule chromatographisch gereinigt. Von den weniger adsorbierbaren Fraktionen wurden Prismen vom Schmp. 173~174° und von der Drehung $[\alpha]_D^{30} +76.5^\circ$ (EtOH) (VIIIa: $C_{19}H_{24}O_2N_2$ —Ber. : C, 73.04; H, 7.74; N, 8.97. Gef. : C, 73.10; H, 7.88; N, 9.06) erhalten, und die nachher ausgeflossenen Fraktionen ergaben Nadeln vom Schmp. 279~280° und von der Drehung $[\alpha]_D^{25} +62.2^\circ$ (EtOH) (IX, $C_{19}H_{24}O_2N_2$ —Ber. : C, 73.04; H, 7.74; N, 8.97. Gef. : C, 73.28; H, 7.94; N, 8.37), die in Äther schwer löslich sind. (VIIIa) zeigte in seinem IR-Spektrum eine Carbonyl-Bande bei 1715 cm^{-1} und wurde mit dem von Ochiai und Ishikawa anderweitig erhaltenen Präparat von 2'-Oxohexahydrocinchonin³⁾ identifiziert. Die Ausbeute betrug ca. 41 % (IXa) ist mit (IIa) isomer und zeigte in seinem IR-Spektrum die Carbonyl-Bande bei 1715 cm^{-1} nicht mehr, zeigte jedoch bei einer Mischprobe mit (IIa) eine Senkung des Schmelzpunktes. Sein UV-Spektrum stimmte mit demjenigen von (IIa) völlig überein, sodass es ein epimeres 2'-Hydroxyderivat des Dihydrocinchons oder Dihydrocinchonidins darstellt. Die Ausbeute betrug ca. 20 Proz. der Theorie.

Ganz analog ergab (VIIIb) bei der katalytischen Reduktion mit 40-proz. Pd-Kohle in Eisessig-Lösung 2'-Oxohexahydrochinon (VIIIb: $C_{20}H_{26}O_3N_2$ —Ber. : C, 70.15; H, 7.65. Gef. C, 70.15; H, 7.92) mit einer Ausbeute von 33.5 % und ein epimeres 2'-Hydroxyderivat des Dihydrochinins oder Dihydrochinidins (IXb, Nadeln vom Zers. Pkt. 278~280°. $C_{20}H_{26}O_3N_2$ —Ber. : C, 70.15; H, 7.65. Gef. : C, 69.66; H, 7.88) mit einer Ausbeute von ca. 28 %. Die Konstitution von (VIIIb) wurde durch eine Mischprobe mit dem von Ishikawa²⁾ anderweitig hergestellten Präparat identifiziert und diejenige von (IXb) wurde aus der Übereinstimmung seiner Analysenzahlen, sowie des UV-Spektrums mit demjenigen von 2'-Hydroxydihydrochinin bestätigt.

Hieraus ergibt sich klar, dass die katalytische Reduktion von (VIIa) bzw. (VIIb) mit Pd-Kohle in Eisessig-Lösung vorzüglich zur Sättigung seiner Δ^3 -Doppelbindung erfolgt.

Es wurde schon von Ishikawa¹⁾ gezeigt, dass der Hydrocarbostyryl-Ring in (VIIIb) durch Verseifen mit alkoholischer Kali-Lösung nicht spaltbar war und 2'-Hydroxydihydrochinon, ein epimeres 2'-Hydroxyderivat des Dihydrochinins oder Dihydrochinidins und 2-Hydroxychininsäure als Reaktionsprodukte erhalten wurden. Im Gegensatz dazu wurde nun auffallenderweise gefunden, dass 2'-Oxohexahydrochinon (VIIIb) beim Verseifen mit 20-proz. alkoholischer Chlorwasserstoff-Lösung unter Alkohololyse und gleichzeitigem Indol-Ringschluss in 2-(3-Äthylchinuclid-8-yl)-5-methoxy-3-indolessigsäure-äthylester (Vb: Schmp. 138~139°. $C_{22}H_{30}O_3N_2$ —Ber. : C, 71.32; H, 8.16. Gef. : C, 71.77; H, 8.60) mit einer Ausbeute von 52 % übergeht. Seine Konstitution wurde durch eine Mischprobe, sowie durch direkten Vergleich der IR- und UV-Spektren mit dem Präparat von Ishikawa¹⁾ als identisch festgestellt. Ferner ergab (Vb) bei der Reduktion mit $LiAlH_4$, 5-Methoxydihydrocinchonamin (VIb: Nadeln vom Schmp. 180~181°. $C_{20}H_{28}O_2N_2$ —Ber. : C, 73.13; H, 8.59. Gef. : C, 72.82; H, 8.72) mit einer Ausbeute von 85 %.

Ganz analog ergab 2'-Oxohexahydrocinchonin (VIIIa) beim Erhitzen in 26-proz. alkoholischer Chlorwasserstoff-Lösung und bei der darauffolgenden Reduktion des syrupösen rohen basischen Produkts mit $LiAlH_4$ Dihydrocinchonamin (VIa: Nadeln vom Schmp. 162~163°. $C_{19}H_{26}ON_2$ —Ber. : C, 76.47; H, 8.78. Gef. : C, 76.41; H, 8.99. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ):

224 (4.58), 283 (3.94)) mit einer Ausbeute von 43.0 %.

Da die Hydrocarbostyriilketone, die in ihrer 4-Stellung eine Carbonylgruppe tragen, aus Chinolin-Derivaten ableitbar sind, stellt diese Umwandlung der Cinchona-Alkaloide eine neue Methode zur Synthese der α -substituierten 3-Indolessigsäureestern dar.

Dieser Versuch wurde mit der Unterstützung des Unterrichtsministeriums für die Entwicklung wissenschaftlicher Versuche ausgeführt, wofür wir zu grossem Dank verpflichtet sind.

*Research Foundation ITSUU Laboratory,
27 Konno-cho, Shibuya-ku, Tokio.*

den 18. Oktober, 1961.

Eiji Ochiai (落合英二)
Hideyo Kataoka (片岡英世)
Toshiyuki Dodo (百々俊之)
Makoto Takahashi (高橋 誠)