

TABLE I. Physical Properties of the Synthetic Nucleosides and Nucleotides

Compound ^{a)}	m.p. (°C) ^{b)}	$[\alpha]_D^{20}$	Rf ^{c)}	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{pH7}}$ m μ (H ₂ O)
9- β -DL-Ribofuranosyladenine	245	0	0.58	260
9-(2,3,5-Tri-O-acetyl- β -DL-ribofuranosyl)hypoxanthine	218	0		
9- β -DL-Ribofuranosylhypoxanthine	210	0	0.36	249
Barium-9- β -DL-ribofuranosyladenine-5' phosphate	—	0	0.19	260
Barium 9- β -DL-ribofuranosylhypoxanthine-5' phosphate	—	0	0.12	249
9- β -L-Ribofuranosyladenine	230	+59	0.58	260
9- β -L-Ribofuranosylhypoxanthine	218	+48.7	0.36	249
Barium 9- β -L-ribofuranosyladenine-5' phosphate	—	+50 ^{d)}	0.19	260
Barium 9- β -L-ribofuranosylhypoxanthine-5' phosphate	—	+18	0.12	249

a) Satisfactory elemental analyses (CHNP) were obtained for each compound except DL-IMP and L-IMP, which were not analyzed.

b) Melting points are uncorrected.

c) Solvent system: *t*-butanol-methylethylketone-acetic acid-water (5:5:6:4), using Toyo Roshi No. 50, ascending at 20°.

d) Free nucleotide (pH 13).

As shown in Table I, all of the nucleosides and nucleotides thus obtained showed many of the properties characteristic of the corresponding natural D-series and were identical with the latter except that the specific rotations, while of the same numerical values, were opposite in sign.

Research Laboratories
Sankyo Co., Ltd.,
2-58, 1-chome, Hiromachi,
Shinagawa-ku, Tokyo

Bunji Shimizu (清水文治)
Motoji Asai (浅井素次)
Harukiyo Hieda (稗田治清)
Michiko Miyaki (宮木美知子)
Hiroshi Okazaki (岡崎浩)

Received December 11, 1964

[Chem. Pharm. Bull.]
13(5) 618~622 (1965)

UDC 547.759.3.07

Ableitung von *trans*-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-Octahydroindolo- [2,3-*a*]chinolizin aus Chinolin

In der Fortsetzung der Versuche zur Ableitung von Derivaten der Indol-3-essigsäure aus Chinolin haben wir nun Chinolin nach unten mit Formeln angegebenen Reaktionsstufen in *trans*-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-Octahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin übergeführt.

Chinolin wurde nämlich nach Takahashi¹⁾ über α -(2-Pyridyl)-4-chinolinacetonitril-1-oxyd in 4-Picolinoylcarbostyryl (I) übergeführt. Die Druckhydrierung von I mittels Raney-Nickels in Methanol-Lösung unter Zusatz von geringer Menge konz. Ammoniak bei 150° und bei 100 kg/cm² H₂-Druck ergab zwei isomere Dekahydroderivate (II) und (II') (II: Prismen vom Schmp. 246~248°. C₁₅H₂₀O₂N₂—Ber.: C, 69.20; H, 7.74; N, 10.76. Gef.: C, 69.53; H, 7.62; N, 10.65. II': Blättchen vom Schmp. 227~228°. Gef.: C, 69.11; H, 7.56; N, 10.90) in fast gleicher Menge.

Die beiden zeigen die Diazoreaktion des aromatischen Primäramins und bilden je ein Diacetat (II-Diacetat: Nadeln vom Schmp. 179~181°. C₁₅H₁₈O₂N₂(COCH₃)₂—Ber.: C, 66.26; H, 7.02; N, 8.13. Gef.: C, 66.06; H, 6.67. II'-Diacetat: Blättchen vom Schmp.

1) M. Takahashi: Ann. Rept. ITSUU Lab. (Tokyo), 13, 25 (1963).

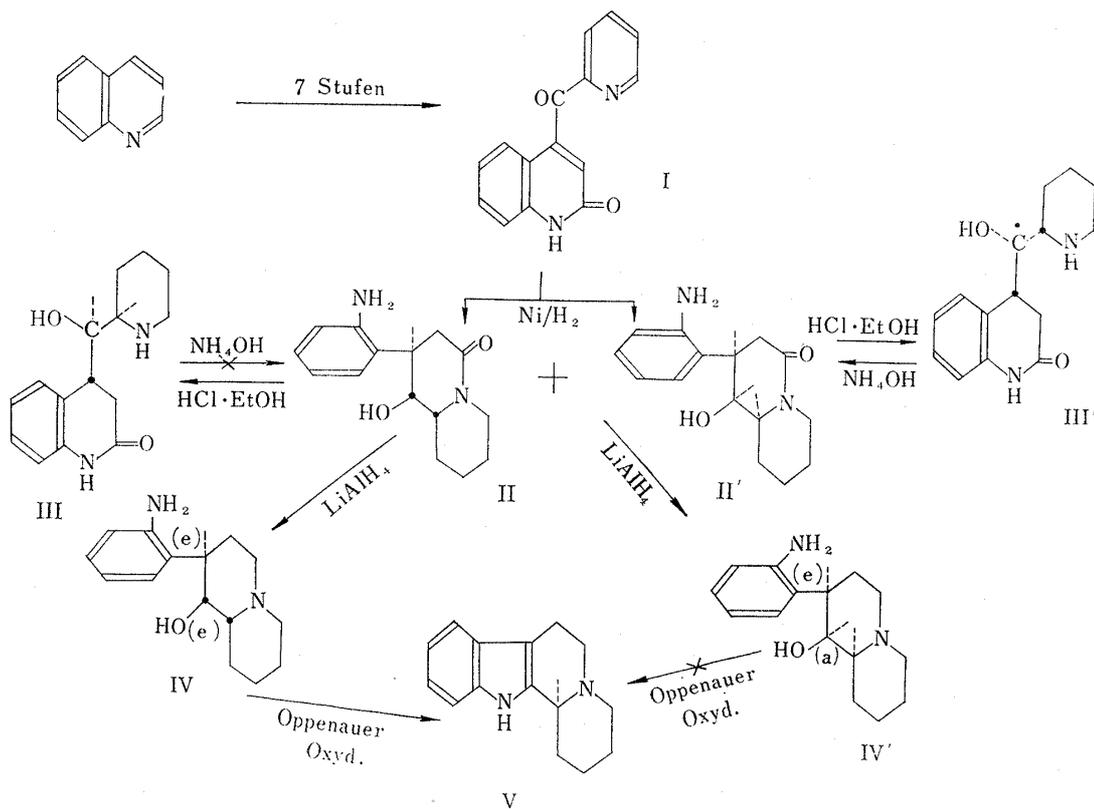


Chart 1.

210~212°. Gef.: C, 66.13; H, 6.60; N, 8.03). Ihre Ultraviolett-Spektren, die mit einander übereinstimmen ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 235 (3.891), 287 (3.391)), sind mit demjenigen von *o*-Aminobenzylalkohol sehr ähnlich und in ihren Infrarot-Spektren ist eine Laktam-Bande bei 1600 cm⁻¹ vorhanden. Hieraus geht klar hervor, daß II und II' je ein diastereomeres 1-Hydroxy-2-(*o*-aminophenyl)-4-chinolizidin darstellen. II ging beim Stehenlassen über Nacht in äthanolischer Chlorwasserstoff-Lösung in eine isomere Base (III: Nadeln vom Schmp. 234~236°. C₁₅H₂₀O₂N₂-Ber.: C, 69.20; H, 7.74; N, 10.76. Gef.: C, 69.36; H, 7.53; N, 10.89) über, die die Diazoreaktion nicht mehr zeigte und in deren Infrarot-Spektrum statt einer Bande bei 1600 cm⁻¹ eine Bande bei 1695 cm⁻¹ neu aufgetreten ist, die der Laktam-Bande eines Hydrocarbostyrils zuzuschreiben ist. III stellt daher 4-[Hydroxy(2-piperidyl)methyl]-3,4-dihydrocarbostyril dar, das durch Ringspaltung von II und darauffolgenden Umringschluß entstanden ist. Dieser umkehrbare Ringschluß fand bei II' noch weit leichter statt. II' bildete ein kristallinisches Chlorhydrat (III'-HCl: Blättchen vom Schmp. über 280°. C₁₅H₂₀O₂N₂·HCl-Ber.: C, 61.15; H, 7.13; N, 9.44. Gef.: C, 60.75; H, 6.99; N, 9.51), das die Diazoreaktion nicht mehr zeigte und in dessen Infrarot-Spektrum auch eine Laktam-Bande eines Hydrocarbostyrils bei 1685 cm⁻¹ bemerkbar war. Zersetzte man das letztere mit Ammoniak, so regenerierte man II' sofort als freie Base, während III aus seiner Lösung in Salzsäure beim Zusatz von Ammoniak ganz unverändert regeneriert wurde. II sowie II' ergab bei der Reduktion mit LiAlH₄ den entsprechenden Chinolizidin-Alkohol (IV) bzw. IV' (IV: Nadeln vom Schmp. 137~138°. C₁₅H₂₂ON₂-Ber.: C, 73.13; H, 9.00; N, 11.37. Gef.: C, 73.25; H, 8.74; N, 11.21. IV': Nadeln vom Schmp. 160~161°. Gef.: C, 73.28; H, 8.56; N, 11.46), welcher noch die positive Diazoreaktion zeigte. Im Infrarot-Spektrum von IV' sind die charakteristischen Banden eines *trans*-Chinolizidins²⁾ bei 2960, 2870, 2800 und 2760 cm⁻¹ vorhanden, während sie beim IV außer einer Bande bei 2960 cm⁻¹ und einer schulterartigen Bande

2) F. Bohlmann: Ber., 91, 2157 (1958).

bei 2860 cm^{-1} nicht vorhanden sind. IV stellt daher ein *cis*- und IV' ein *trans*-Chinolizidin-Derivat dar.

Die Oppenauer-Oxydation von IV mit Li-*tert*-butoxyd und Benzophenon in Benzol ergab rhombische Blättchen vom Schmp. $152\sim 153^\circ$ (V: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2$ —Ber.: C, 79.60; H, 8.02; N, 12.38. Gef.: C, 79.71; H, 7.86; N, 12.22), die durch direkten Vergleich mit dem anderweitig hergestellten Präparat*¹ von *trans*-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-Octahydroindolo[2,3-*a*]-chinolizin identifiziert wurden. Andererseits zeigte IV' gegen diese Oxydation einen Widerstand und ergab bei der Reaktion unter ganz analoger Bedingung nur das Ausgangsmaterial fast vollständig. Denkt man an die Tatsache, daß die Oppenauer-Oxydation der äquatorialen Hydroxylgruppe im Vergleich zu derjenigen der axialen Konfiguration leichter erfolgt und daß von den beiden Substituenten auf dem chinolizidin-Ring die größere Anilylgruppe die äquatoriale Lage bevorzugt einnehmen soll, kann man für IV und IV' sowie II und II' und dementsprechend für III und III' die oben gezeigten Konfigurationsformeln angeben.

Das experimentelle Ergebnis hat gezeigt, daß der Laktam-Ring von III' im Vergleich zu demjenigen von III leichter hydrolytisch spaltbar ist. Ein solcher Unterschied der Ringspaltung und des Umringschlusses wurde schon von Kobayashi³⁾ bei beiden epimeren 2'-Oxohexahydronichinen (VI) und (VI') noch deutlicher bemerkt. VI geht nämlich in das entsprechenden Chinolizidin-Laktam (VII) über, wenn man dasselbe in 10% iger äthanolischer Soda-Lösung 3 Stunden lang im Sieden hält, während VI' dabei unverändert bleibt und erst bei 20 stündigem Kochen in einer Lösung von 10% iger alkoholischer Kali-Lösung in das entsprechende isomere Chinolizidin-Laktam (VII') übergeht. Umgekehrt ging VII in einer Lösung von äthanolischem Chlorwasserstoff schon nach mehreren Minuten in VI über, während VII' selbst bei 24 stündigem Stehenlassen in einer gesättigten äthanolischen Chlorwasserstoff-Lösung keine Neigung zur Verwandlung in VI' zeigte. Ferner wurde gezeigt, daß von den beiden Chinolizidin-Alkoholen (VIII) und (VIII'), die durch Reduktion von VII bzw. VII' mittels LiAlH_4 entstanden, die Oppenauer-Oxydation von VIII im Vergleich zum VIII' weit glatter verläuft. Mittels der konformationalen Analyse, die hier nicht beschrieben wird, hat Kobayashi versucht, diesen Unterschied mit der Annahme zu erklären, daß VII' *trans*- und VII wahrscheinlich auch *trans*-Chinolizidin-Derivate seien. Die Nachprüfung der Infrarot-Spektren von VIII und VIII' hat nun jedoch gezeigt, daß beide *cis*-Chinolizidin-Derivate sind, sodaß die Argumente von Kobayashi ihren Grund verloren haben. Aus der Tabelle I, die die mögliche Lage der Substituenten auf dem Chinolizidin-Ring zeigt, ist jedoch klar, daß das Isomer, dessen drei Substituenten auf dem Ring alle äquatorial liegen, im Vergleich zum anderen stabiler ist und nach Oppenauer leichter oxydiert wird. Die Konfigurationsformeln dieser 2'-Oxonichin-Derivate kann man daher in Berücksichtigung der Konfiguration des Chinins nach Prelog⁴⁾ wie folgt angeben.

TABELLE I. Chinolizidin-Laktame

	Substituent	II	II'	VII	VII'
<i>cis</i>	OH	e (a)		e (a)	e a
	Ar·NH ₂	e (a)		e (a)	a e
	C ₃ H ₇	— —		e (a)	e a
<i>trans</i>	OH		a	$\begin{bmatrix} e \\ e \\ a \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} a \\ e \\ a \end{bmatrix}$
	Ar·NH ₂		e		
	C ₃ H ₇		—		

e: äquatorial a: axial

*¹ Herrn Prof. Y. Ban in Sapporo danken wir verbindlichst für die Überlassung des Präparates.

3) Y. Kobayashi: Diese Bulletin, 7, 472 (1959).

4) V. Prelog, E. Zahn: Helv. Chim. Acta, 27, 535 (1944).

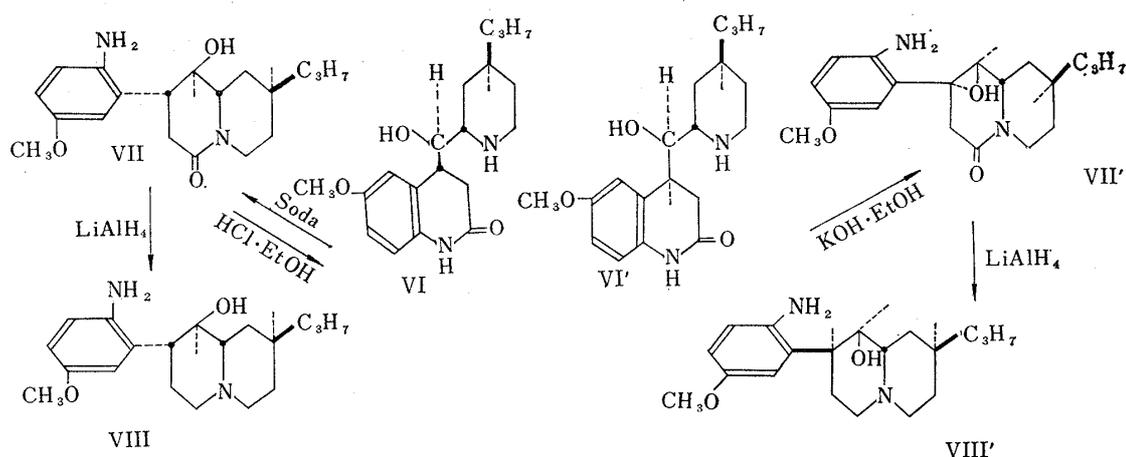


Chart 2.

Anschliessend an diese Synthese wurde nun weiter versucht, die Carbonyl-Gruppe von I vor der Hydrierung durch ketalisierung zu schützen, um damit die Reaktionsstufen zu verkürzen. I wurde nämlich mit Äthylenglycol bei Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure ketalisiert. Das mit guter Ausbeute erhaltene Äthylenketal (K : Nadeln vom Schmp. 174~176°. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ —Ber. : C, 65.37; H, 5.16; N, 8.97. Gef. : C, 65.28; H, 5.06; N, 8.95) wurde mittels Raney-Nickels in einer mit einer geringen Menge Ammoniak zugesetzten Methanol-Lösung bei 120~130° und bei 130 kg/cm² H₂-Druck katalytisch reduziert und das entsprechende 3,4-Dihydrocarbostyryl (X : Prismen vom Schmp. 253~255°. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$ —Ber. : C, 68.90; H, 5.44; N, 9.45. Gef. : C, 68.64; H, 5.17; N, 9.56) wurde in einer Ausbeute von 61% erhalten. Die weitere analoge Druckhydrierung von X bei 160° ergab ein Hexahydroderivat (XI : Prismen vom Schmp. 158~160°. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ —Ber. : C, 65.57; H, 7.44; N, 9.00. Gef. : C, 65.37; H, 7.37; N, 8.77), welches die Diazoreaktion zeigte und in dessen Infrarot-Spektrum eine Laktam-Bande bei 1613 cm⁻¹ vorhanden war, sodaß seine Konstitution als 1-Äthylendioxy-2-(*o*-aminophenyl)-4-chinolizidinon festgestellt wurde. Die Ketalbindung von XI ist merkwürdigerweise gegen die säurige Hydrolyse sehr beständig und beim Stehenlassen über Nacht in einer gesättigten äthanolischen Chlorwasserstoff-Lösung fand keine Hydrolyse der Ketal Gruppe, sondern diejenige der Laktam-Gruppe statt, unter Umringschluß zum entsprechenden Hydrocarbostyryl (XII : Prismen vom Schmp. 206~207°. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$ —Ber. : C, 67.52; H, 7.33. Gef. : C, 66.94; H, 6.84). Die Konstitution von XII wurde durch die Neuauftretung

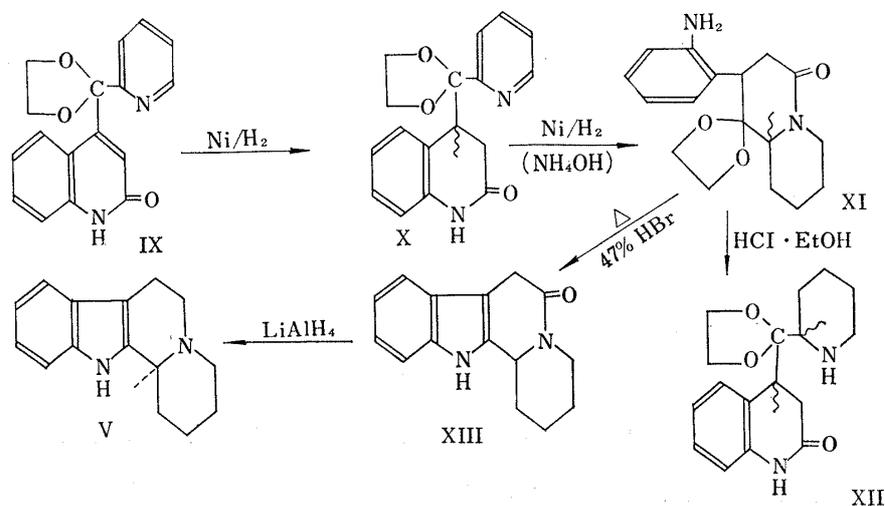


Chart 3.

einer Laktam-Bande bei 1680 cm^{-1} bestätigt. Erhitzte man jedoch XI mit 47% iger Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß, spaltete die Ketal-Gruppe voraus und ergab unter Indolringschluß 1,2,3,4,12,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin-6(7*H*)-on (XIII : Blättchen vom Schmp. $254\sim 255^\circ$ u. Zers. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ON}_2$ —Ber. : C, 74.97; H, 6.71; N, 11.66. Gef. : C, 74.52; H, 6.46; N, 11.87. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1605), welches durch Reduktion mittels LiAlH_4 in V übergeführt wurde. Die Konstitution von XIII wurde damit auch bestätigt.

ITSUU Laboratory,
Shibuya, Konno-cho 27, Tokyo

Eiji Ochiai (落合英二)
Makoto Takahashi (高橋 誠)

Eingegangen am Dezember 23, 1964

[Chem. Pharm. Bull.]
13(5) 622~625 (1965)

UDC 547.759.3.07

Synthesis of 12-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydro-2,6-methanoindolo[2,3-*a*]quinolizine

In the present communication, the author wishes to report a synthesis of 12-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydro-2,6-methanoindolo[2,3-*a*]quinolizine (I), which possesses the fundamental skeleton of sarpagine (III).^{1,2)}

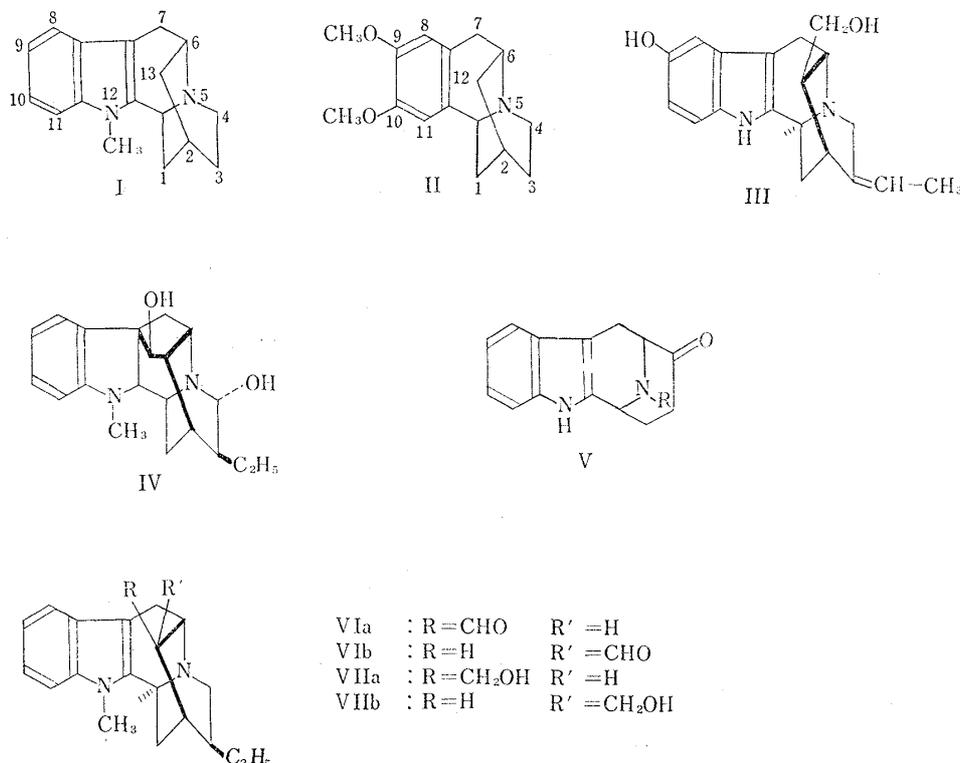


Chart 1.

1) J.E. Saxton, in "The Alkaloids," ed. Manske, Vol. VII, p. 103 (1960). Academic Press, Inc., New York.

2) M.F. Bartlett, R. Sklar, W.I. Taylor, E. Schlittler, R.L.S. Amai, Peter Beak, N.V. Bringi, Ernest Wenkert: J. Am. Chem. Soc., 84, 622 (1962).