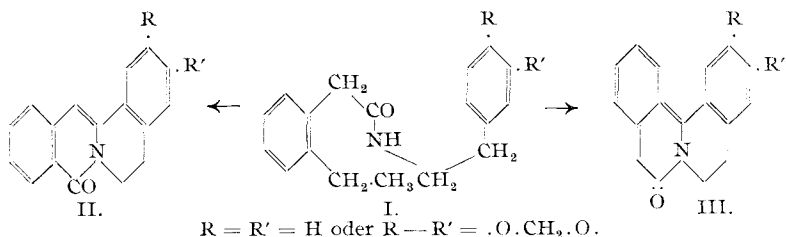


167. Shigehiko Sugawawa und Kiitiro Kakemi: Studien zur Synthese von Dibenzochinolizin-Derivaten (II). Synthese von 4'.5'-Dimethoxy-4''.5''-methylendioxy-3.4.5.6-tetrahydro-[1'.2':1.2; 1''.2'':7.8-dibenzo-chinolizin] und der entsprechenden Tetramethoxy-Verbindung*).

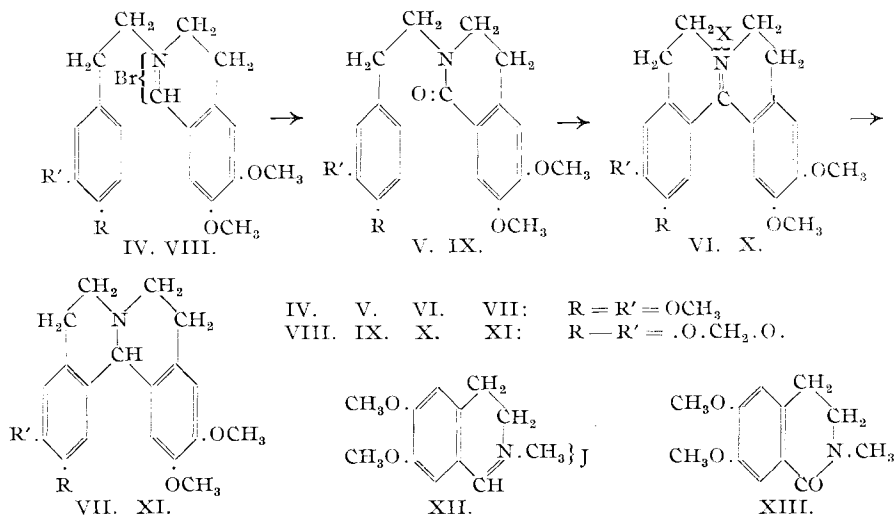
[Aus d. Pharmazent. Institut d. Kaiserl. Universität Tokio.]

(Eingegangen am 12. April 1939.)

In der I. Mitteilung dieser Reihe haben wir die Synthese von 4'.5':4''.5''-Tetramethoxy-1.2.5.6-tetrahydro-[1'.2':3.4; 1''.2'':7.8-dibenzo-chinolizin] beschrieben¹⁾. Unseres Wissens ist das Vorkommen einer Verbindung vom Typus des 1'.2':1.2; 1''.2'':7.8-Dibenzo-chinolizins (Grundskelett V der I. Mitteil.) im Pflanzenreich noch unbekannt. Haworth, Perkin und Rankin²⁾ haben aber die Entstehung einiger Verbindungen (III) dieser Art, welche sie Oxy-iso-protoberberin nannten, als Nebenprodukte vermutet, als sie *N*- β -Phenäthyl-homophthalamidosäure-ester (I) mittels Phosphoroxychlorids dem Ringschluß unterwarfen, wobei sie Oxyprotoberberine (II) als Hauptprodukte erhielten.



Zunächst haben wir die Synthese von 4'.5':4''.5''-Tetramethoxy-3.4.5.6-tetrahydro-[1'.2':1.2; 1''.2'':7.8-dibenzo-chinolizin] (VII) unternommen, welches Ziel wir nach folgendem Schema zu erreichen versuchten.



*) Sugawawa: XVI. Mitteilung über „Studien zur Synthese von *N*-haltigen Hetero-Ringen“.

¹⁾ B. **71**, 1860 [1938].

²⁾ Journ. chem. Soc. London **1925**, 1709.

Wider Erwarten erfolgte aber die Oxydation von *N*-[β -3.4-Dimethoxyphenäthyl]-6.7-dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolinium-bromid (IV) zu *N*-[β -3.4-Dimethoxy-phenäthyl]-6.7-dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolon-(1) (V) nicht glatt; als Oxydationsprodukte wurden unter verschiedenen Bedingungen nur braune teerige Substanzen erhalten, aus denen mit Benzol nichts zu extrahieren war. Da wir zunächst vermuteten, daß das Fehlen einer Doppelbindung in 3.4-Stellung des Isochinolinrings in IV dieses Mißlingen verursachen könnte, wurde 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin-methyljodid (XII) mit wäßrig-alkalischer Kaliumferricyanid-Lösung oxydiert, wobei 6.7-Dimethoxy-2-methyl-3.4-dihydro-isochinolon-(1) (XIII) leicht in guter Ausbeute erhalten wurde. Das letztere erwies sich als identisch mit der Verbindung, die Späth³⁾ aus XII mittels Kaliumpermanganats dargestellt hat.

Inzwischen haben der eine von uns (S.) und Sugimoto⁴⁾ zeigen können, daß β -Phenyläthyl-pyridinium- und -chinolinium-bromide, in welchen die *para*-Stellung zum C-Atom 6 des Benzolkerns durch Methoxyl substituiert ist, sich bei der Oxydation mit Ferricyankalium sehr ungewöhnlich verhalten und nur braune Harze als Oxydationsprodukte zu isolieren sind. Wir haben daher *N*-[β -3.4-Methylenedioxy-phenäthyl]-6.7-dimethoxy-3.4-dihydro-isochinoliniumbromid (VIII) dargestellt und es der Ferricyankalium-Oxydation unterworfen. Das Oxydationsprodukt war wieder eine braune teerartige Substanz, woraus aber ein benzol-lösliches Produkt in kleiner Menge isoliert wurde. Durch Erwärmen mit Phosphoroxychlorid lieferte dieser Stoff ein glänzend gelbes Produkt, das sich als 4'.5'-Dimethoxy-4''.5''-methylenedioxy-9.10-dehydro-3.4.5.6-tetrahydro-[1'.2':1.2;1''.2'':7.8-dibenzo-chinoliniziniumsalz] (X) (als Jodid identifiziert) erwies.

Die Oxydation wurde dann in Gegenwart von Benzol ausgeführt, um das Oxydationsprodukt sogleich ins Lösungsmittel aufzunehmen und es vor weiterer Oxydation zu schützen. Auf diese Weise konnten wir bedeutende Mengen des Oxydationsproduktes in Benzol ansammeln, welches beim Verdampfen des Lösungsmittels als gelbbrauner zäher Sirup zurückblieb und sich trotz aller Bemühungen nicht zur Krystallisation bringen ließ. Der Ringschluß dieses Sirups und die darauf folgende Reduktion gingen aber sehr glatt vonstatten, so daß 4'.5'-Dimethoxy-4''.5''-methylenedioxy-3.4.5.6-tetrahydro-[1'.2':1.2;1''.2'':7.8-dibenzo-chinolinizin] (XI) in guter Ausbeute erhalten wurde.

Diese Oxydationstechnik wurde dann auf die Tetramethoxy-Verbindung IV übertragen und, allerdings in geringerer Ausbeute, ein öliges Oxydationsprodukt erhalten. Durch Ringschluß und darauffolgende Reduktion wurde glatt 4'.5':4''.5''-Tetramethoxy-3.4.5.6-tetrahydro-[1'.2':1.2;1''.2'':7.8-dibenzo-chinolinizin] (VII) wieder in guter Ausbeute gewonnen.

Da die Richtigkeit der Konstitution der so erhaltenen Dibenzochinolinizin-Derivate kaum zu bezweifeln ist, sind wir jetzt mit der Synthese von Perkinischen Verbindungen nach unserer Methode beschäftigt.

Wir sind der Kaiserlichen Akademie von Japan für finanzielle Unterstützung zum Dank verpflichtet.

³⁾ B. 59, 2791 [1926].

⁴⁾ vergl. die voranstehende Abhandlung.

Beschreibung der Versuche.

N-Methyl-6.7-dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolon-(1) (XIII)⁵⁾.

Zu einer Lösung von 8 g Kaliumferricyanid in 60 ccm 10-proz Natronlauge ließ man eine Lösung von 1.5 g 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin-methyljodid in etwa 15 ccm Wasser unter Kühlung und Umrühren während 30 Min. zutropfen. Nach weiterem $\frac{1}{2}$ -stdg. Rühren wurde ausgeschiedene hellgelbe Substanz abgesaugt, mit wenig 10-proz. Natronlauge gewaschen und in Äther gelöst. Nach dem Trocknen und Verdampfen blieb ein gelblicher Rückstand (0.9 g), der, mehrmals aus Essigester-Petroläther umgelöst, farblose Säulen vom Schmp. 125—126° bildete und sich mit der nach Späth dargestellten Verbindung identisch erwies.

N-[β -3.4-Methylendioxy-phenäthyl]-3.4-dihydro-6.7-dimethoxy-isochinoliniumbromid (VIII).

1.9 g 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin und 2.3 g β -3.4-Methylendioxy-phenäthylbromid (farbloses Öl vom Sdp._{4.5} 131—132°) wurden 4 Stdn. unter trockenem Xylol (etwa 20 ccm) auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde das krystallinisch ausgeschiedene Additionsprodukt gesammelt (3.8 g) und aus etwas Bromwasserstoff enthaltendem Alkohol umgelöst. Es bildet glänzend rote Würfel vom Schmp. 153°, die nach 20-stdg. Trocknen bei 100° gelb werden und dann bei 187—188° schmelzen.

3.210 mg Sbst.: 6.580 mg CO₂, 1.520 mg H₂O. — 5.678 mg Sbst.: 0.156 ccm N (11°, 751 mm).

C₂₀H₂₂O₄NBr + $\frac{1}{2}$ H₂O. Ber. C 55.9, H 5.4, N 3.3. Gef. C 55.9, H 5.3, N 3.2.

4'.5'-Dimethoxy-4''.5''-methylendioxy-9.10-dehydro-3.4.5.6-tetrahydro-[1'.2':1.2; 1''.2'':7.8-dibenzo-chinolinizinium-jodid] (X, X = J).

2.1 g Bromid VIII in 100 ccm Wasser wurden mit 100 ccm Benzol überschichtet und unter Umrühren und Kühlung mit einer kalten Lösung von 3.3 g Kaliumferricyanid und 1.5 g Ätznatron in 100 ccm Wasser während 2 Stdn. versetzt. Nach weiterem 2-stdg. Schütteln wurde die Benzolschicht über Natriumsulfat getrocknet und im Vak. unterhalb von 30° verdampft. Da das so erhaltene braunrote zähe Öl (2.2 g) nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte, wurde es wieder in 30 ccm Benzol gelöst, mit 8 ccm frisch destilliertem Phosphoroxychlorid versetzt und auf dem Wasserbad 1 Stde. gekocht. Nach dem Erkalten wurde viel Petroläther zugesetzt und stehen gelassen. Die oben schwimmende klare Schicht wurde abgossen, der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit Kohle entfärbt und das klare Filtrat mit etwa 5 g Natriumjodid versetzt. Nach einigem Stehenlassen wurde das ausgeschiedene Jodid gesammelt (etwa 2.3 g) und aus Alkohol umgelöst. Es bildete gelbe gruppierte Nadelchen, welche nach 20-stdg. Trocknen bei 80° bei 188—189° schmolzen.

3.140 mg Sbst.: 5.824 mg CO₂, 1.325 mg H₂O. — 3.806 mg Sbst.: 0.099 ccm N (14°, 761 mm).

C₂₀H₂₀O₄NJ + $\frac{1}{2}$ H₂O. Ber. C 50.6, H 4.4, N 2.95. Gef. C 50.6, H 4.6, N 3.0.

Chlorid: 0.5 g Jodid wurden mit überschüss. frisch bereiteten Silberchlorid versetzt und unter Alkohol auf dem Wasserbad gut geknetet.

⁵⁾ Von J. Horiuti bearbeitet.

Filtrat und Waschalkohol wurden auf etwa 2 ccm verdampft und mit viel Äther versetzt. Das ausgeschiedene Chlorid (0.37 g), aus Alkohol-Äther umgelöst, bildete glänzend gelbe Säulen vom Schmp. 150°, die zur Analyse 15 Stdn. bei 75° getrocknet wurden.

3.220 mg Sbst.: 7.100 mg CO₂, 1.750 mg H₂O. — 5.737 mg Sbst.: 0.172 ccm N (15°, 765 mm).

C₂₀H₂₀O₄NCl + 1.5 H₂O. Ber. C 59.9, H 6.2, N 3.5. Gef. C 60.1, H 6.1, N 3.5.

4'.5'-Dimethoxy-4''.5''-methylendioxy-3.4.5.6-tetrahydro-[1'.2':1.2; 1''.2'':7.8-dibenzo-chinolin] (XI).

Die alkoholische Chloridlösung wurde mit Adams-Platin katalytisch reduziert. 1 Mol. Wasserstoff wurde unter Entfärbung der Lösung leicht absorbiert. Das Filtrat wurde im Vak. abgedampft und die zurückgebliebene krystallinische Masse in wenig Wasser gelöst, filtriert und das Filtrat alkalisch gemacht. Die ausgeschiedene krystallinische Base, aus verd. Alkohol umgelöst, bildete farblose Nadeln vom Schmp. 101—102°, der sich durch 20-stdg. Trocknen bei 65° nicht mehr änderte. Nach den Ergebnissen der Analysen enthält die Base noch ½ Mol. Krystall-Alkohol, der auch bei längerem Trocknen bei 100°, wobei die Substanz schmilzt, nicht verschwindet. Obwohl der Alkoholgehalt durch positiven Ausfall der Jodoformprobe gesichert wurde, wird die Reinigung aus verschiedenen anderen Lösungsmitteln weiter untersucht werden. Die Ausbeute an freier Base ist fast quantitativ.

2.990 mg Sbst.: 7.585 mg CO₂, 1.850 mg H₂O. — 4.355 mg Sbst.: 0.148 ccm N (16°, 764 mm).

C₂₀H₂₁O₄N + ½ C₂H₅OH. Ber. C 69.6, H 6.6, N 3.9. Gef. C 69.2, H 6.9, N 4.0.

Im Gegensatz zu 4'.5':4''.5''-Tetramethoxy-1.2.5.6-tetrahydro-[1'.2':3.4; 1''.2'':7.8-dibenzo-chinolin], das an der Luft schnell gelb wird, ist diese Base gegen Luft und Licht beständig und es wurde keine Farbänderung beobachtet.

Hydrochlorid: Farblose Nadelchen aus Alkohol. Schmp. 219—220° (bei 75°, 15 Stdn. getrocknet).

3.410 mg Sbst.: 7.794 mg CO₂, 2.036 mg H₂O. — 6.134 mg Sbst.: 0.182 ccm N (15°, 765 mm).

C₂₀H₂₂O₄NCl + C₂H₅OH. Ber. C 62.6, H 6.6, N 3.3. Gef. C 62.3, H 6.7, N 3.5.

Hydrojodid: Farblose Schuppen aus absol. Alkohol, Schmp. 209° unter Zersetzung.

2.980 mg Sbst.: 5.627 mg CO₂, 1.330 mg H₂O. — 4.889 mg Sbst.: 0.132 ccm N (14°, 751 mm).

C₂₀H₂₂O₄NJ. Ber. C 51.4, H 4.7, N 3.0. Gef. C 51.5, H 5.0, N 3.1.

Jodmethylat: Farblose Nadeln aus absol. Methanol, Schmp. 199—200° (bei 85°, 15 Stdn. getrocknet).

3.070 mg Sbst.: 5.598 mg CO₂, 1.550 mg H₂O. — 5.880 mg Sbst.: 0.131 ccm N (14°, 767 mm).

C₂₁H₂₄O₂NJ + 1.5 H₂O. Ber. C 49.6, H 5.3, N 2.8. Gef. C 49.7, H 5.65, N 2.6.

Pikrat: Gelbe Nadelchen aus Äthanol, Zers.-Pkt. 176—177°.

2.932 mg Sbst.: 5.886 mg CO₂, 1.101 mg H₂O. — 3.236 mg Sbst.: 0.273 ccm N (14.5°, 758 mm).

C₂₆H₂₄O₁₁N₄. Ber. C 54.9, H 4.2, N 9.9. Gef. C 54.75, H 4.2, N 9.8.

Dehydrierung der freien Base mittels Jods: 0.1 g freie Base und 0.1 g trocknes Natriumacetat wurden in Alkohol gelöst. Zu dieser Lösung wurde alkoholische Jodlösung zugesetzt bis das Jod nicht mehr entfärbt

wurde. Das Ganze wurde auf dem Wasserbad 1 Stde. gekocht; nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene Perjodid gesammelt und mit Schwefliger Säure behandelt. Das gelbe Jodid, aus verd. Alkohol umgelöst, bildete gelbe Nadeln, die nach 20-stdg. Trocknen bei 80° bei 190—191° schmolzen und sich mit dem oben erwähnten Jodid (X, X = J, Schmp. 188—189°) identisch erwiesen. Diese Tatsache zeigt, daß die Dehydrierung mittels Jods nur in 9.10-Stellung stattfindet, während sie bei Tetramethoxy-tetrahydro-[1'.2':3.4; 1''.2'':7.8-dibenzo-chinolizin] außerdem in 3.4- und 5.6-Stellung erfolgt.

3.345 mg Sbst.: 6.185 mg CO₂, 1.344 mg H₂O. — 5.550 mg Sbst.: 0.132 ccm N (12.5°, 761 mm).

C₂₀H₂₀O₄NJ + 1/2 H₂O. Ber. C 50.6, H 4.4, N 2.95. Gef. C 50.4, H 4.5, N 2.8.

Die entspr. Tetramethoxy-Verbindungen wurden auf ganz analoge Weise dargestellt. Die Verbindungen sind unten kurz beschrieben.

N-[β-3.4-Dimethoxy-phenäthyl]-6.7-dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolinium-bromid (IV).

Aus 1.9 g 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin und 2.5 g β-3.4-Dimethoxy-phenäthylbromid wurden 3.7 g rohes Additionsprodukt erhalten. Hellgelbe Schuppen aus Alkohol. Schmp. 192°.

3.150 mg Sbst.: 6.656 mg CO₂, 1.645 mg H₂O. — 3.634 mg Sbst.: 0.098 ccm N (14°, 763.5 mm).

C₂₁H₂₆O₄NBr. Ber. C 57.8, H 6.0, N 3.2. Gef. C 57.6, H 5.85, N 3.2.

4'.5'.4''.5''-Tetramethoxy-9.10-dehydro-3.4.5.6-tetrahydro-[1'.2':1.2; 1''.2'':7.8-dibenzo-chinolinium-jodid] (VI, X = J).

Die Oxydation dieses Bromids wurde in ganz gleicher Weise wie oben ausgeführt; aus 2.3 g Bromid wurden 2 g Oxydationsprodukt als braunes Öl erhalten, das in Benzol-Lösung dem Ringschluß unterworfen wurde. Das Produkt wurde als Jodid isoliert und aus absol. Alkohol umgelöst. Es bildet gelbe Säulen vom Schmp. 195°.

3.210 mg Sbst.: 6.060 mg CO₂, 1.555 mg H₂O. — 5.031 mg Sbst.: 0.135 ccm N (12°, 763.5 mm).

C₂₁H₂₄O₄NJ + 1/2 H₂O. Ber. C 51.4, H 5.1, N 2.9. Gef. C 51.5, H 5.4, N 3.1.

4'.5'.4''.5''-Tetramethoxy-3.4.5.6-tetrahydro-[1'.2':1.2; 1''.2'':7.8-dibenzo-chinolizin] (VII).

Das oben genannte Jodid wurde ins Chlorid umgewandelt und dieses katalytisch hydriert. Die freie Base, aus verd. Alkohol umgelöst, bildet farblose Schuppen vom Schmp. 116°.

2.940 mg Sbst.: 7.645 mg CO₂, 1.882 mg H₂O. — 4.859 mg Sbst.: 0.167 ccm N (13°, 762 mm).

C₂₁H₂₆O₄N. Ber. C 71.0, H 7.0, N 3.9. Gef. C 70.9, H 7.2, N 4.0.

Hydrochlorid: Farblose Schuppen aus absol. Alkohol. Schmp. 236—237°.

2.995 mg Sbst.: 6.977 mg CO₂, 1.910 mg H₂O. — 3.721 mg Sbst.: 0.104 ccm N (13.5°, 763 mm).

C₂₁H₂₆O₄NCl + 1/2 C₂H₅OH. Ber. C 63.7, H 7.0, N 3.1. Gef. C 63.5, H 7.1, N 3.3.

Hydrojodid: Hellgelbe Schuppen aus absol. Alkohol, Schmp. 207°.

3.485 mg Sbst.: 6.688 mg CO₂, 1.685 mg H₂O. — 3.425 mg Sbst.: 0.091 ccm N (14.5°, 759 mm).

C₂₁H₂₆O₄NJ. Ber. C 52.2, H 5.2, N 2.9. Gef. C 52.3, H 5.4, N 3.1.

Alle Analysen wurden von Fräulein K. Serikawa ausgeführt.