

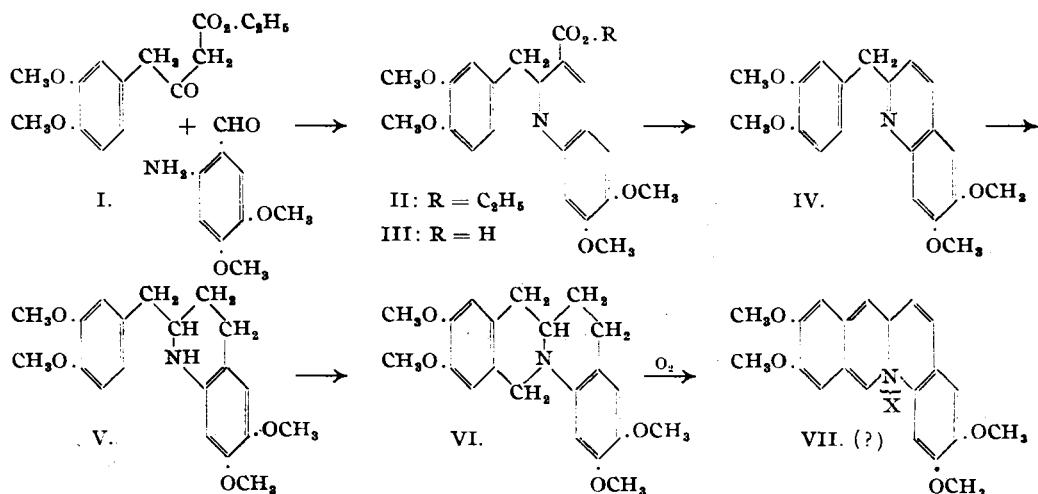
60. Shigehiko Sugasawa, Kunimi Kodama und Homare Inagaki:

Hans-Joachim Kragau:

Studien zur Synthese von Dibenzochinolizin-Derivaten (IV). Synthese von 3'.4'.3''.4''-Tetramethoxy-1.2.5.8-tetrahydro-[1'.6':3.4;1''.6'':6.7-dibenzo-chinolizin]*.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Kaiserl. Universität Tokio.]
(Eingegangen am 7. Februar 1941.)

In Fortsetzung der früheren Untersuchungen¹⁾ haben wir nun die Synthese von 3',4',3'',4''-Tetramethoxy-1,2,5,8-tetrahydro-[1',6':3,4;1'',6'':6,7-dibenzo-chinolizin] (VI) ausgeführt, welches unseres Wissens das erste Beispiel von Dibenzochinolizin-Derivaten mit dem Gerüst VI darstellt. Die Synthese verläuft glatt nach folgendem Schema:



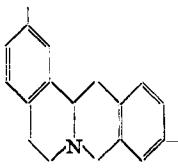
Das so synthetisierte Tetrahydrodibenzochinolizin (VI) bildet fast farblose Nadelchen vom Zersetzungspunkt 80° (unter Rotfärbung), welche beim Anreiben auf einer Tonplatte schnell gelb werden. Diese Tatsache erinnert uns an das ähnliche Verhalten von 4'.5'.4''.5''-Tetramethoxy-1.2.5.6-tetrahydro-[1'.2':3.4;1''.2'':7.8-dibenzo-chinolizin] (XI), welches in der ersten Mitteilung dieser Reihe näher beschrieben worden ist¹⁾. Das Chlorhydrat von VI bildet gelbe Nadeln aus verdünnter Salzsäure, bei der Wiederholung des Umlösens aus demselben Lösungsmittel färbt es sich allmählich rot und verwandelt sich schließlich in eine rote klebrige Schmiere, was wohl der leichten Oxydierbarkeit dieser Verbindung an der Luft zuzuschreiben ist.

Nun haben wir die Eigenschaften von fünf Tetrahydridobenzochinolinen (VIII → XII) kennengelernt, wobei es sich herausgestellt hat, daß die ersten drei, durch Kondensation von zwei Tetrahydroisochinolin-Ringen gebildeten Verbindungen an der Luft recht beständig sind, während die beiden letzten, welche durch Kondensation von je einem Tetrahydrochinolin und einem Tetrahydroisochinolin aufgebaut sind, leicht Luft-Oxydation erleiden.

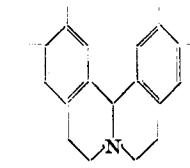
^{*)} Sugasawa: XXI. Mitteil. über „Studien zur Synthese von N-haltigen Hetero-Ringen“.

¹⁾ I. Mitteil.: B. 71, 1862 [1938]; II. Mitteil.: B. 72, 980 [1939]; III. Mitteil.: B. 73, 782 [1940].

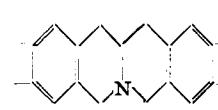
Hiernach ist wohl anzunehmen, daß das noch unbekannte Tetrahydronbenzochinolizin (XIII), welches man sich durch Kondensation aus zwei Tetrahydrochinolinen zusammengesetzt denken kann, an der Luft noch leichter oxydierbar wäre. Trotz aller Bemühungen ist es uns noch nicht gelungen, diese Verbindung synthetisch darzustellen.



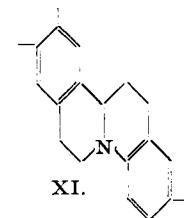
VIII.



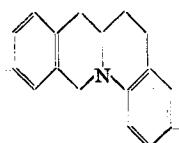
IX.



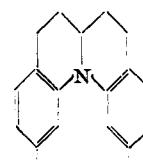
X.



XI.



XII = VI.



XIII.

Die Untersuchung wird fortgesetzt.

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

Beschreibung der Versuche.

Homoveratroyl-essigsäureäthylester (I).

Zu der äther. Suspension von Natracetessigester, aus 15.8 g Acetessigester und 2.9 g Natrium bereitet, wurde eine äther. Lösung von 11.5 g frisch destilliertem Homoveratroylchlorid (Sdp._{3.5} 141—142°) gegeben. Nachdem das Ganze einige Stunden auf dem Wasserbad zu gelindem Sieden erwärmt worden war, wurde es mit 85 ccm Wasser versetzt und die abgetrennte äther. Schicht mit weiteren 30 ccm Wasser gewaschen. Die vereinigte währ. Lösung wurde dann mit 5.2 g Salmiak und 30 g Ammoniakwasser (28-proz.) $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Dampfbade erhitzt, wobei sich ein hellgelbes Öl ausschied, welches ausgeäthert wurde. Der Äther-Rückstand, ein hellgelbes Öl (10.7 g = 75% d. Th.), wurde sofort in der folgenden Reaktion verwendet, da die Reinigung sehr verlustreich ist.

2-[3'.4'-Dimethoxy-benzyl]-6,7-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester (II).

1 g 6-Amino-veratrumaldehyd²⁾, 1.3 g Homoveratroylessigester und 3 Tropfen Piperidin wurden in 15 ccm Alkohol gelöst und 48 Stdn. in einem Thermostaten bei 29—30° stehengelassen. Die ausgeschiedene gelbliche krystallinische Masse wurde gesammelt und mit etwas Äther gewaschen. Ausb. 1.3 g. Fast farblos. Schmp. 136—139°. Aus Essigester farblose dünne Nadeln vom Schmp. 140°.

3.160 mg Sbst.: 7.755 mg CO₂, 1.681 mg H₂O. — 3.553 mg Sbst.: 0.112 ccm N (24.5°, 752 mm.).

C₂₃H₂₅O₆N. Ber. C 67.15, H 6.1, N 3.4. Gef. C 66.9, H 5.95, N 3.5.

²⁾ Marr u. Bogert.

Pikrat: Gelbe Schuppen aus Alkohol, Zers.-Pkt. 179°.

3.140 mg Sbst.: 6.303 mg CO₂, 1.202 mg H₂O. — 2.730 mg Sbst.: 0.203 ccm N (18°, 767 mm).

C₂₉H₂₈O₁₃N₄. Ber. C 54.4, H 4.4, N 8.75. Gef. C 54.75, H 4.4, N 8.6.

Der Ester absorbiert in schwach salzsaurer Lösung glatt 2 Mol. durch Adams-Pt. angeregten Wasserstoff unter Bildung von Py-tetrahydroester, der, aus Alkohol umgelöst, fast farblose Nadeln vom Schmp. 94—95° bildet.

3.005 mg Sbst.: 7.303 mg CO₂, 1.891 mg H₂O. — 5.042 mg Sbst.: 0.150 ccm N (16°, 761 mm).

C₂₃H₂₉O₆N. Ber. C 66.5, H 7.0, N 3.4. Gef. C 66.3, H 7.0, N 3.45.

Die entsprechende freie Säure (III) wurde aus dem Ester (II) durch Verseifung mit alkohol. Kalilauge bereitet und aus viel Alkohol umgelöst. Farblose Nadeln vom Zers.-Pkt. 230°.

2.947 mg Sbst.: 7.130 mg CO₂, 1.480 mg H₂O. — 2.785 mg Sbst.: 0.098 ccm N (28°, 763 mm).

C₂₁H₂₁O₆N. Ber. C 65.8, H 5.5, N 3.7. Gef. C 66.0, H 5.6, N 3.9.

2-[3'.4'-Dimethoxy-benzyl]-6.7-dimethoxy-chinolin (IV).

4 g der Säure III und 0.3 g Kupferchromit in 16 ccm Chinolin wurden im Ölbad, das vorher auf 180° erwärmt wurde, auf 230—235° erhitzt bis die CO₂-Entwicklung aufgehört hatte. Nach dem Erkalten wurde das Reaktions-Gemisch mit Äther versetzt und die ausgeschiedenen schmutzig-braunen Anteile zusammen mit dem Katalysator abfiltriert. Vom Filtrat wurden Äther, dann Chinolin mit Wasserdampf abgetrieben, der Rückstand vom Wasser abgetrennt, getrocknet und in reinem Alkohol gelöst. Beim Versetzen dieser Lösung mit mit Chlorwasserstoff gesättigtem Alkohol schied sich das Chlorhydrat der Base IV (etwa 3 g) aus. Farblose Nadeln aus wäßr. Alkohol vom Zers.-Pkt. 234°. In Wasser und Alkohol schwer, leichter in wäßr. Alkohol löslich.

3.098 mg Sbst.: 7.302 mg CO₂, 1.617 mg H₂O. — 3.334 mg Sbst.: 0.115 ccm N (15°, 765 mm).

C₂₀H₂₂O₄NCl. Ber. C 63.9, H 5.9, N 3.7. Gef. C 64.3, H 5.8, N 4.0.

Die freie Base kommt aus verd. Alkohol in langen farblosen Nadeln, die bei 65—67° sintern und bei 99—100° unter Aufschäumen schmelzen. Zur Analyse wurde die Base 15 Std. bei 85° im Vak. getrocknet, sie sinterte dann gegen 100° und schmolz bei 205° unter Zersetzung.

2.950 mg Sbst.: 7.625 mg CO₂, 1.610 mg H₂O. — 3.798 mg Sbst.: 0.140 ccm N (12.5°, 762 mm).

C₂₀H₂₁O₄N. Ber. C 70.8, H 6.2, N 4.1. Gef. C 70.5, H 6.1, N 4.35.

Pikrat: Glänzend-gelbe Nadeln aus Alkohol, Zers.-Pkt. 199—200°.

3.052 mg Sbst.: 6.150 mg CO₂, 1.122 mg H₂O. — 2.560 mg Sbst.: 0.228 ccm N (18°, 759 mm).

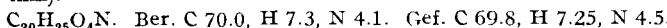
C₂₆H₂₄O₁₁N₄. Ber. C 54.9, H 4.2, N 9.9. Gef. C 55.0, H 4.2, N 10.2.

2-[3'.4'-Dimethoxy-benzyl]-6.7-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-chinolin (V).

Im Gegensatz zum Dimethoxybenzyl-dimethoxychinolincarbonsäureester (II) wird das Chlorhydrat der Base IV sehr langsam hydriert. Erst nach mehrstündigem Schütteln mit Wasserstoff wurde eine farblose Lösung erhalten. Aus verd. Alkohol umgelöst, bildet die Tetrahydropbase V farblose

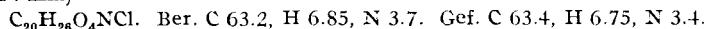
glänzende Nadeln vom Schmp. 99—100° und gibt deutliche Liebermann-Reaktion.

3.040 mg Sbst.: 7.785 mg CO₂, 1.971 mg H₂O. — 4.180 mg Sbst.: 0.161 ccm N (16°, 762.5 mm).



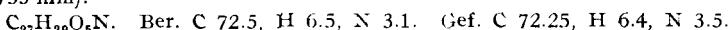
Ber. C 70.0, H 7.3, N 4.1. Gef. C 69.8, H 7.25, N 4.5.

Chlorhydrat: Farblose Nadeln aus absolutem Alkohol, Zers.-Pkt. 212—213°.
2.874 mg Sbst.: 6.684 mg CO₂, 1.733 mg H₂O. — 4.473 mg Sbst.: 0.133 ccm N (20.5°, 754 mm).



Ber. C 63.2, H 6.85, N 3.7. Gef. C 63.4, H 6.75, N 3.4.

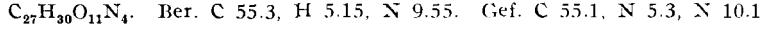
N-Benzoyl-Derivat: Farblose kleine Schuppen aus Alkohol, Schmp. 176°.
3.050 mg Sbst.: 8.080 mg CO₂, 1.756 mg H₂O. — 4.250 mg Sbst.: 0.132 ccm N (20.5°, 755 mm).



Ber. C 72.5, H 6.5, N 3.1. Gef. C 72.25, H 6.4, N 3.5.

N-Methyl-Derivat: Das Methosulfat der Base IV wurde in alkohol. Lösung mit Adams-Pt. katalytisch reduziert und wie gewöhnlich verarbeitet. Sowohl die Base als auch deren Chlorhydrat wurden nicht krystallinisch erhalten, aber das Pikrat bildet aus absolutem Alkohol gelbe Blättchen vom Schmp. 148—149°.

2.870 mg Sbst.: 5.795 mg CO₂, 1.370 mg H₂O. — 1.655 mg Sbst.: 0.143 ccm N (13.5°, 759 mm).



Ber. C 55.3, H 5.15, N 9.55. Gef. C 55.1, N 5.3, N 10.1

3'.4'.3''.4''-Tetramethoxy-1.2.5.8-tetrahydro-[1'.6':3.4;1'''.6'':6.7-dibenzo-chinolizin] (VI).

0.2 g Chlorhydrat der Base V, 0.4 ccm Formalin und 1.2 ccm 2-n. HCl wurden auf dem Wasserbad erhitzt, wobei sofort eine gelbe klare Lösung erhalten wurde. Nach einigem Erwärmten schieden sich gelbe gruppierte Nadeln aus der heißen Lösung ab, die sich allmählich vermehrten. Nach ungefähr 1½-stdg. Erhitzen wurde der ausgeschiedene Stoff noch heiß filtriert und aus verd. Salzsäure umgelöst. Die Verbindung gibt keine Liebermann-Reaktion und bildet gelbe Nadeln, die gegen 90° unter Rotfärbung sintern und sich bei etwa 180° zersetzen. Sie ist gegen Luft sehr empfindlich. Bei wiederholtem Umlösen verwandelte sie sich allmählich in eine rote Schmiere und wurde nicht analysenrein erhalten. Die freie Base ist jedoch beständiger. Fast farblose Nadelchen aus wässr. Aceton vom Zers.-Pkt. 80° (unter Rotfärbung), die beim Anreiben auf der Tonplatte sofort gelb werden.

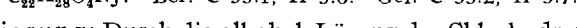
2.760 mg Sbst.: 7.195 mg CO₂, 1.645 mg H₂O. — 4.075 mg Sbst.: 0.134 ccm N (21°, 768 mm).



Ber. C 71.0, H 7.0, N 3.9. Gef. C 71.1, H 6.65, N 3.8.

Jodmethyлат: Aus der Base und Jodmethyl in absolutem Methanol bereitet. Gelbliche Säulen aus reinem Methanol vom Zers.-Pkt. 197—198°.

3.070 mg Sbst.: 5.990 mg CO₂, 1.575 mg H₂O.



Ber. C 53.1, H 5.6. Gef. C 53.2, H 5.7.

Dehydrierung: Durch die alkohol. Lösung des Chlorhydrats der Base VI wurde in der Wärme bei Gegenwart von Platin-Schwarz ein Luftstrom geleitet, wobei eine dunkelrot gefärbte Lösung erhalten wurde. Aus der nach etwa 5 Stdn. vom Katalysator abfiltrierten Lösung wurde der Alkohol abdestilliert und der sirupöse Rückstand in verd. Salzsäure gelöst. Beim Zuflügen von Kaliumjodid zu der Lösung schied sich das rote Jodid der Dehydro-Verbindung, vielleicht ein Chinoliziniumjodid etwa der Formel VII, aus, welches, aus Eisessig umgelöst, orangerote Säulen vom Schmp. 235° bildete.

Zur Analyse wurde die Substanz 20 Stdn. bei 130° im Vak. getrocknet.

2.920 mg Sbst.: 5.650 mg CO₂, 1.265 mg H₂O. — 3.785 mg Sbst.: 0.100 ccm N (19°, 768 mm).

C₂₁H₂₄O₄NJ. Ber. C 52.4, H 5.0, N 2.9

C₂₁H₂₂O₄NJ. Ber., „, 52.6, „, 4.6, „, 2.9.

C₂₁H₂₀O₄NJ (VII). Ber., „, 52.8, „, 4.2, „, 2.9. Gef. C 52.8, H 4.85, N 3.1.

Aus den Ergebnissen der Analyse allein ist die Konstitution des Dehydrierungsproduktes nicht zu entscheiden; ihre Aufklärung bedarf weiterer Untersuchung.

61. Shigehiko Sugasawa und Hajime Shigehara*): Die Oxydation einiger β-Phenyläethyl-pyridinium-Salze (II)**).

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

(Eingegangen am 7. Februar 1941.)

In der ersten Mitteilung dieser Reihe¹⁾ haben der eine von uns (S. S.) und Sugimoto nach den Ergebnissen ihrer Versuche mitgeteilt, daß β-Phenyläethyl-pyridinium- und -chinolinium-Salze vom Typus I und II bei der Oxydation nicht glatt das entsprechende Pyridon und Chinolon geben, wenn sie eine Methoxy-Gruppe mit freier *para*-Stellung enthalten (so R=OCH₃ in I und II). Um die Richtigkeit dieser Annahme zu prüfen, haben wir nun einige weitere β-Phenyläethyl-pyridinium-Salze (III, VI, VII und XI) dargestellt und sie in wäßrig-alkalischer Lösung der Kaliumferricyanid-Oxydation unterworfen, wobei sich herausgestellt hat, daß unsere frühere Annahme nicht immer richtig ist.

Erwartungsgemäß verlief die Oxydation von *N*-[β-(3.4-Dimethoxy-6-methyl-phenyl)-äethyl]-pyridiniumbromid (III) ganz glatt, und es wurde *N*-[β-(3'.4'-Dimethoxy-6-methyl-phenyl)-äethyl]-pyridon-(2) (IV) erhalten. Nach unserer früheren Meinung sollten die übrigen β-Phenyläethyl-pyridinium-bromide, die eine oder zwei oxydierbare *para*-Stellungen zu Methoxy-Gruppen enthalten, sich nicht glatt oxydieren lassen. Ganz unerwartet wurden aber die entsprechenden Pyridone VII, IX und XII leicht erhalten, und gemäß seiner Konstitution lieferte das Pyridon IX, *N*-[β-(2'.3'-Dimethoxy-phenyl)-äethyl]-pyridone-(2), beim Ringschluß mittels Phosphoroxychlorids 3'.4'-Dimethoxy-3.4-dihydro-9.10-dehydro-[1'.2':1.2-benzo-chinolizinium]-Salz (X), welches bei der katalytischen Reduktion die entsprechende tertiäre Base, 3'.4'-Dimethoxy-3.4.5.6.7.8-hexahydro-chinolizin, gab.

Es wird allgemein angenommen, daß beim Isochinolin-Ringschluß die Kondensation nur in *para*-Stellung zu einer Methoxy-Gruppe erfolgt auch bei gleichzeitiger Gegenwart von freier *ortho*-Stellung, zum Beispiel bei der wohlbekannten Synthese von *racem*-Papaverin. Um die Möglichkeit der *ortho*-Isochinolin-Kondensation zu prüfen, wurden die Pyridone (IV) und (XII) mit Phosphoroxychlorid in der üblichen Weise behandelt, wobei 3'-Methyl-5'.6'-dimethoxy-3.4-dihydro-9.10-dehydro-[1',2':1.2-benzo-chinolizinium]-Salz (V) und 3'.6'-Dimethoxy-3.4-dihydro-9.10-dihydro-[1'.2':1.2-benzo-chinolizinium]-Salz (XIII) in ganz glatten Reaktionen erhalten wurden.

Zum Konstitutionsbeweis der Kondensationsprodukte wurde das letztgenannte Chinolizinium-Salz (XIII) durch Reduktion in das Hexahydro-

*) Früher „Nanjun Lee“ genannt.

**) Sugasawa: XXII. Mitteil. über „Studien zur Synthese von N-haltigen Hetero-Ringen“. 1) B. 72, 977 [1939].