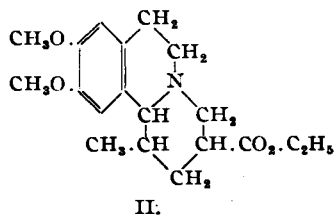
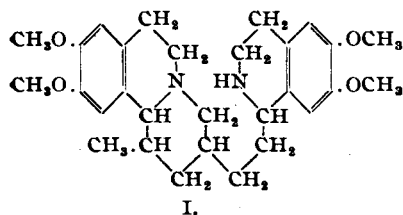


**68. Shigehiko Sugasawa, Kiichi Sakurai und Toschiro Okayama: Synthese von 4'.5'-Dimethoxy-8-methyl-6-carbäthoxy-3.4.5.6.7.8-hexahydro-[1'.2':1.2-benzo-chinolin]\*)**.

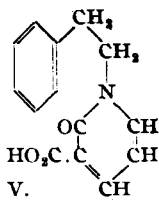
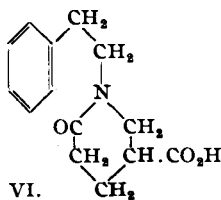
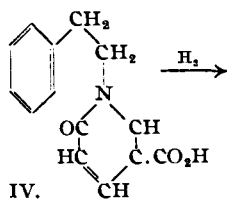
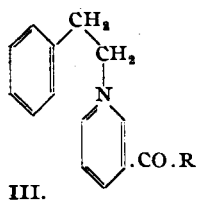
[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Kaiserl. Universität Tokio.]

(Eingegangen am 13. Februar 1941.)

Nach Brindley und Pyman<sup>1)</sup> ist Emetin, das Hauptalkaloid der Ipecacuanhawurzel, als ein kompliziertes Benzochinolinizin-Derivat anzusehen, wie es die von ihnen vorgeschlagene Formel (I) veranschaulicht. Im Zusammenhang mit den Synthesen von verschiedenen Benzochinolinizin-Derivaten haben wir nun die Synthese der Benzochinolinizin-Hälfte<sup>2)</sup> des Emetins in Angriff genommen und das 4'.5'-Dimethoxy-8-methyl-6-carbäthoxy-3.4.5.6.7.8-hexahydro-[1'.2':1.2-benzo-chinolin] (II), welches u. U. zur weiteren Synthese brauchbar sein kann, synthetisch dargestellt.



Als Modellversuch zur Synthese von II haben wir zunächst die Kaliumferricyanid-Oxydation von *N*-β-Phenäthyl-3-carbalkoxy- (oder carbaminyll-) pyridiniumbromid (III) untersucht, wobei je nach dem Angriffspunkt entweder *N*-β-Phenäthyl-pyridon-(2)-carbonsäure-(5) (IV) oder *N*-β-Phenäthyl-pyridon-(2)-carbonsäure-(3) (V) entstehen sollte. Durch geeignete Auswahl des Ausgangsmaterials wird das IV entsprechende Derivat zum Ringschluß befähigt sein.



R = OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> od. NH<sub>2</sub>.

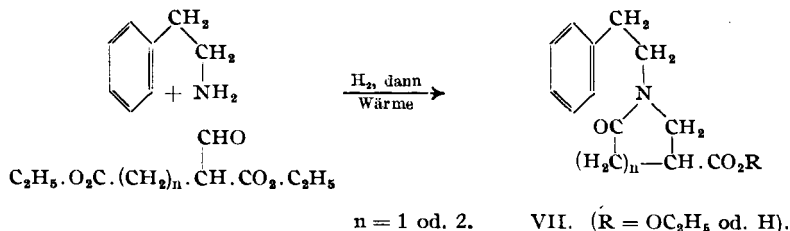
Als Oxydationsprodukt wurde nur eine Säure vom Schmp. 190° in vorzüglicher Ausbeute erhalten, die durch Reduktion in die Tetrahydrosäure vom Schmp. 140—141° übergeführt wurde.

\*) Sugasawa, XXIII. Mitteil. über „Studien zur Synthese von N-haltigen Hetero-Ringen“.

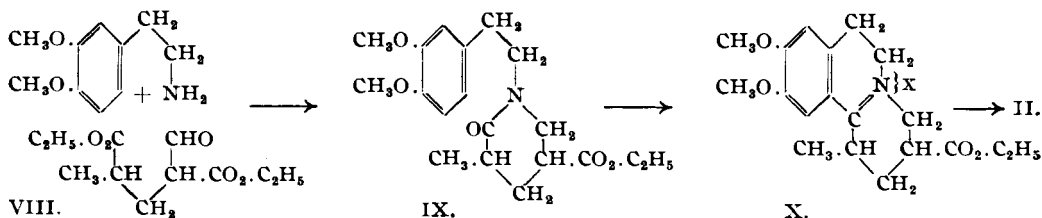
<sup>1)</sup> Journ. chem Soc. London **1927**, 1067; vergl. ferner Späth u. Leithe, B. **60**, 688 [1927]; Staub, Helv. chim. Acta **10**, 826 [1927].

<sup>2)</sup> Andere Synthesen der Benzochinolinizin-Hälfte des Emetins: Child u. Pyman, Journ. chem. Soc. London **1931**, 38; Sugasawa, Sakurai u. Sugimoto, Proceed. Imp. Acad. [Tokio] **15**, 82 [1939].

Um die Auswahl zwischen IV und V zu treffen, haben wir die Synthese von *N*- $\beta$ -Phenäthyl-piperidon-(2)-carbonsäure-(5) (VI = VII:  $n = 2$ ,  $R = H$ ) aus  $\beta$ -Phenäthylamin und Formylglutarsäure-diäthylester ausgeführt. Die so erhaltene Säure bildet farblose Rhomben vom Schmp. 140—141° und erwies sich mit der Säure der oben beschriebenen Herkunft vom gleichen Schmelzpunkt als identisch. Aus  $\beta$ -Phenäthylamin und Formylbernsteinsäure-diäthylester wurde auf analoge Weise ebenso leicht *N*- $\beta$ -Phenäthyl-pyrrolidon-(2)-carbonsäure-(4) (VII:  $n = 1$ ,  $R = H$ ) erhalten, die in der Literatur noch nicht beschrieben ist.



Da die obenerwähnte Synthese von VII ohne bemerkenswerte Schwierigkeiten verlief, so versuchten wir — und dies mit Erfolg — die Synthese von [*N*- $\beta$ -3'.4'-Dimethoxy-phenäthyl]-3-methyl-5-carbäthoxy-piperidon-(2) (IX) direkt aus Homoveratrylamin und  $\alpha$ -Methyl- $\alpha'$ -formylglutarsäure-diäthylester (VIII). Durch Ringschluß und darauffolgende Reduktion konnten wir endlich das gewünschte Chinolizin-Derivat (II) tatsächlich erhalten. Folgendes Schema veranschaulicht den Arbeitsgang:



Die Untersuchung wird fortgesetzt.

Wir sind der Toshogu Tricentenary Memorial Association (Toshogu Sanbyakunen Kinenkwai) für finanzielle Unterstützung zum Dank verpflichtet.

### Beschreibung der Versuche.

A) Oxydation von *N*- $\beta$ -Phenäthyl-3-carbalkoxy-(oder carbaminyll)-pyridiniumbromid.

*N*- $\beta$ -Phenäthyl-3-carbmethoxy-pyridiniumbromid  
(III:  $R = \text{OCH}_3$ ).

1 g  $\beta$ -Phenäthylbromid, 0.7 g Nicotinsäuremethylester und 6 ccm Xylol wurden 4 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt, wobei das Pyridiniumbromid sich krystallinisch ausschied. Nach dem Erkalten wurde das Xylol dekantiert, der Rückstand wiederholt mit Äther gewaschen und aus Alkohol

umgelöst. Farblose sechseckige Tafeln vom Zers.-Pkt. 197°. Ausb. 1.2 g = 71% d. Theorie.

3.335 mg Sbst.: 6.790 mg CO<sub>2</sub>, 1.480 mg H<sub>2</sub>O. — 3.383 mg Sbst.: 0.116 ccm N (24°, 760 mm).

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>NBr. Ber. C 55.9, H 5.0, N 4.35. Gef. C 55.55, H 5.0, N 3.9.

*N*-β-Phenäthyl-3-carbäthoxy-pyridiniumbromid  
(III: R = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).

Aus 9 g β-Phenäthylbromid, 7.5 g Nicotinsäureäthylester und 30 ccm Xylol 3 Stdn. bei 120°. Farblose Nadeln aus Alkohol. Zers.-Pkt. 195°. Ausb. 14 g od. 84% d. Theorie.

15.145 mg Sbst.: 8.295 mg AgBr.

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>NBr. Ber. Br 23.9. Gef. Br 23.85.

*N*-β-Phenäthyl-3-carbaminy-pyridiniumbromid (III: R = NH<sub>2</sub>).

Aus 4.7 g β-Phenäthylbromid und 3.1 g Nicotinsäureamid wie oben. Farblose Rhomben aus Methanol-Äther. Schmp. 209°. Ausb. 5.8 g od. 72% d. Theorie.

3.259 mg Sbst.: 6.128 mg CO<sub>2</sub>, 1.490 mg H<sub>2</sub>O. — 3.362 mg Sbst.: 0.295 ccm N (28°, 758 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>2</sub>Br. Ber. C 51.6, H 5.2, N 8.6. Gef. C 51.3, H 5.1, N 8.6.

*N*-β-Phenäthyl-pyridon-(2)-carbonsäure-(5) (IV).

Mit alkalischem Kaliumferricyanid oxydiert, gaben alle drei der oben erwähnten Pyridiniumbromide *N*-β-Phenäthyl-pyridon-(2)-carbonsäure-(5), indem sowohl Ester- als auch Säureamid-Gruppe während der Oxydation gleichzeitig verseift wurden.

9 g Carbäthoxy-pyridiniumbromid III (R = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) in 90 ccm Wasser wurden mit 9 g Ätznatron in 50 ccm Wasser versetzt. Zu der Lösung wurde eine konz. wäßr. Lösung von 32 g Kaliumferricyanid bei gewöhnlicher Temperatur unter Turbinieren zugetropft. Nach weiterem 1/2-stdg. Umrühren wurde die gelbe klare Reaktions-Lösung mit Essigsäure angesäuert und mit Äther erschöpfend extrahiert. Der beim Abdestillieren des Äthers verbliebene Rückstand wurde aus verd. Methanol umgelöst. Die Pyridoncarbonsäure IV bildet farblose Nadeln und schmilzt bei 190°. Ausb. 6 g od. 92% d. Theorie.

Aus Carbmethoxy- und Carbaminy-pyridiniumbromiden wurde die gleiche Säure erhalten.

3.099 mg Sbst.: 7.810 mg CO<sub>2</sub>, 1.425 mg H<sub>2</sub>O. — 3.456 mg Sbst.: 0.177 ccm N (24°, 759.5 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 69.1, H 5.5, N 5.8. Gef. C 68.7, H 5.8, N 5.5.

*N*-β-Phenäthyl-piperidon-(2)-carbonsäure-(5) (VI).

2 g Pyridoncarbonsäure IV in 150 ccm Wasser wurden mit 300 g 2-proz. Na-Amalgam 5 Stdn. in der Hitze reduziert. Nach dem Erkalten wurde die vom Quecksilber abgetrennte Lösung mit Salzsäure angesäuert und stehen gelassen, wobei sich farblose Krystalle ausschieden. Farblose Rhomben aus Benzol, Schmp. 140—141°. Die Verbindung erwies sich als identisch mit der synthetischen *N*-β-Phenäthylpiperidon-(2)-carbonsäure-(5) (VII: n = 2, R = H).

B) Synthese von *N*- $\beta$ -Phenäthyl-piperidon-(2)-carbonsäure-(5)  
(VI = VII:  $n = 2$ ,  $R = H$ ).

1.2 g frisch destilliertes  $\beta$ -Phenäthylamin wurden mit 2 g Formylglutarsäure-diäthylester versetzt, wobei eine rötlich orangefarbene klare Lösung entstand. Nach einigem Stehenlassen wurde die Mischung in Alkohol gelöst, mit Essigsäure schwach angesäuert und in Gegenwart von Adamschem Platin katalytisch reduziert. Die Hydrierung schritt sehr langsam fort, und erst nach mehreren Tagen war fast die ber. Menge Wasserstoff absorbiert. Der nach dem Abdestillieren des Alkohols verbliebene Sirup wurde einige Zeit auf dem Wasserbad erhitzt und dann in Äther aufgenommen. Die äther. Lösung wurde mit verd. Salzsäure gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das so erhaltene rohe *N*- $\beta$ -Phenäthyl-5-carbäthoxy-piperidon-(2) (VII:  $n = 2$ ,  $R = C_2H_5$ ) wurde sofort mit alkohol. Kali verseift und wie üblich verarbeitet. Aus Benzol umgelöst, bildet die Säure (VII:  $n = 2$ ,  $R = H$ ) farblose Rhomben vom Schmp.  $140-141^\circ$ , der bei der Mischprobe mit der oben beschriebenen Säure VI vom gleichen Schmelzpunkt unverändert blieb.

3.089 mg Sbst.: 7.701 mg  $CO_2$ , 1.091 mg  $H_2O$ . — 3.430 mg Sbst.: 0.175 ccm N ( $25.5^\circ$ , 764 mm).

$C_{14}H_{17}O_3N$ . Ber. C 68.0, H 6.9, N 5.7. Gef. C 68.0, H 6.9, N 5.75.

*N*- $\beta$ -Phenäthyl-pyrrolidon-(2)-carbonsäure-(4)  
(VII:  $n = 1$ ,  $R = H$ ).

In analoger Weise wurde *N*- $\beta$ -Phenäthyl-4-carbäthoxy-pyrrolidon-(2) (VII:  $n = 1$ ,  $R = C_2H_5$ ) aus  $\beta$ -Phenäthylamin und Formylbernsteinsäure-diäthylester erhalten. Es ist eine farblose zähe Flüssigkeit, welche bei  $170-180^\circ/4$  mm siedet. Durch Verseifen wurde die freie Säure erhalten, die aus verd. Methanol in farblosen Säulen kommt und bei  $192-193^\circ$  schmilzt.

3.020 mg Sbst.: 7.371 mg  $CO_2$ , 1.678 mg  $H_2O$ .

$C_{13}H_{15}O_3N$ . Ber. C 66.95, H 6.4. Gef. C 66.6, H 6.2.

C) Synthese von 4',5'-Dimethoxy-8-methyl-6-carbäthoxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-[1',2':1,2-benzo-chinolizin] (II).

$\alpha$ -Methyl- $\alpha'$ -formyl-glutarsäurediäthylester (VIII).

3.7 g (1.2 Mol.) Na-Draht wurden mit 150 ccm absol. Äther überschichtet, mit Eis-Kochsalz stark gekühlt und hierzu ein Gemisch von 27.6 g (1 Mol.)  $\alpha$ -Methyl-glutarsäurediäthylester und 16 g (1.5 Mol.) Äthylformiat zugetropft. Am nächsten Tage wurde das Reaktionsprodukt vorsichtig in viel Eiswasser gegeben. Die tiefrote wäßr. Schicht wurde von der oberen Ätherschicht getrennt und mit Phosphorsäure angesäuert, wobei sich ein gelbes Öl ausschied, welches ausgeäthert wurde. Das nach dem Trocknen und Abdestillieren verbliebene zähe Öl wurde rektifiziert, wobei der Hauptteil bei  $108-113^\circ$  und 4 mm überdestillierte. Ausb. 11.8 g.

Im Vergleich mit Formylbernsteinsäureester und Formylglutarsäureester war die Ausbeute an Formylmethylglutarsäureester so schlecht, daß die Kondensation unter verschiedenen Bedingungen und auch in Gegenwart von Pyridin<sup>3)</sup> als Lösungsmittel versucht wurde; die Ausbeute wurde aber nicht verbessert.

<sup>3)</sup> Robinson u. Rydon, Journ. chem. Soc. London 1939, 1394.

[N- $\beta$ -3'.4'-Dimethoxy-phenäthyl]-3-methyl-5-carbäthoxy-piperidon-(2) (IX).

11.8 g Formylester und 7.3 g Homoveratrylamin wurden in alkohol. Lösung zusammengebracht und einige Zeit stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit wenig Essigsäure angesäuert und über Adamsschem Platin katalytisch hydriert. Das Reduktionsprodukt wurde wie oben verarbeitet, wobei IX als ein zähes Öl vom Sdp.<sub>4</sub> 208—215° erhalten wurde. Ausb. 8.5 g.

3.111 mg Sbst.: 7.353 mg CO<sub>2</sub>, 2.050 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>N. Ber. C 65.3, H 7.7. Gef. C 64.5, H 7.4.

4'.5'-Dimethoxy-8-methyl-6-carbäthoxy-3.4.5.6.7.8-hexahydro-9.10-dehydro-[1'.2':1.2-benzo-chinolinizinium]-Salz (X).

8.4 g Piperidon IX, 26 ccm Phosphoroxychlorid und 45 ccm Toluol wurden 1 Stde. im Ölbad in gelindem Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt mit viel Petroläther versetzt und über Nacht stehengelassen. Der von der Flüssigkeit abgetrennte Niederschlag wurde wiederholt mit trockenem Äther gewaschen und in verd. Salzsäure gelöst. Das nach dem Abdampfen verbliebene zähe Produkt wurde in das Cholid übergeführt, welches aus verd. Methanol in hellgelben Körnchen kommt und bei 177—178° schmilzt.

Zur Analyse wurde 20 Stdn. bei 110° im Vak. getrocknet.

3.081 mg Sbst.: 5.886 mg CO<sub>2</sub>, 1.721 mg H<sub>2</sub>O. — 4.243 mg Sbst.: 0.122 ccm N (24°, 757 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>NCl. Ber. C 52.8, H 6.2, N 3.2. Gef. C 52.1, H 6.3, N 3.2.

4'.5'-Dimethoxy-8-methyl-6-carbäthoxy-3.4.5.6.7.8-hexahydro-[1'.2':1.2-benzo-chinolinizin] (II).

1.6 g rohes Chlorid (X:x = Cl) in Alkohol wurden in üblicher Weise katalytisch reduziert. Aus der Reduktions-Lösung wurde Alkohol abdestilliert und der verbliebene Sirup in Wasser gelöst, mit Ammoniak alkalisch gemacht und dann ausgeäthert. Der nach dem Trocknen und Abdestillieren verbliebene Rückstand wurde aus verd. Methanol umgelöst, wobei sich die Base (II) in farblosen Nadeln abschied. Schmp. 115—116°. Vielleicht lag eine der Racem-Formen vor.

3.120 mg Sbst.: 7.826 mg CO<sub>2</sub>, 2.313 mg H<sub>2</sub>O. — 4.787 mg Sbst.: 0.192 ccm N (25°, 757 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 68.5, H 8.1, N 4.2. Gef. C 68.4, H 8.3, N 4.5.

## 69. Alois Zinke und Erich Ziegler: Zur Kenntnis des Härtungsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen. V. Mitteilung.

[Aus d. Pharmazeut.-chem. Institut d. Universität Graz.]

(Eingegangen am 14. Februar 1941.)

Bei der Härtung reiner *p*- und *o*-substituierter Phenolalkohole bilden sich zunächst unter Abspaltung von Wasser Ketten-Moleküle, in denen die einzelnen Bausteine durch Äthersauerstoffatome verknüpft sind<sup>1)2)3)4)</sup>. Daß

1) A. Zinke, F. Hanus u. E. Ziegler, Journ. prakt. Chem. [2] **152**, 126 [1939].

2) F. Hanus u. E. Fuchs, Journ. prakt. Chem. [2] **153**, 327 [1939].

3) F. Hanus, Journ. prakt. Chem. [2] **157**, im Druck [1941].

4) A. Zinke u. F. Hanus, B. **74**, 205 [1941].