

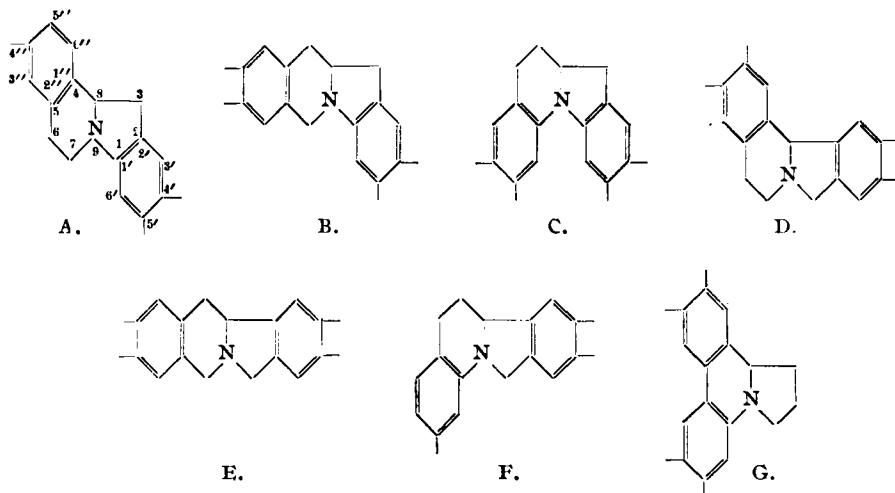
161. Shigehiko Sugasawa und Kunimi Kodama: Studien zur Synthese von Dibenzo-indolizin-Derivaten (I). Synthese von 4',5',4'',5''-Tetramethoxy-3,8,4,7-tetrahydro-[1',2':1,2; 1'',2'':5,6-dibenzo-indolizin]\*).

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Kaiserl. Universität, Tokio.]  
(Eingegangen am 9. Juni 1941.)

Seit einigen Jahren haben Sugasawa und seine Mitarbeiter<sup>1)</sup> sich mit der Synthese von Dibenzo-chinolizin-Derivaten beschäftigt und haben vier bis jetzt unbekannte oder nicht genau bekannte Verbindungen dieser Klasse synthetisiert und deren Eigenschaften erforscht. Da es nicht ohne Interesse schien, Dibenzo-indolizine synthetisch aufzubauen und deren Eigenschaften mit denen der Dibenzo-chinolizine zu vergleichen, haben wir nun die Synthese in der Dibenzo-indolizin-Reihe in Angriff genommen.

Indolizin, Indolizidin und ihre einfacheren Derivate sind von verschiedenen Autoren mehrfach untersucht worden, aber über Dibenzo-indolizine ist nicht viel bekannt.

Wie aus der folgenden Aufstellung ersichtlich, sind theoretisch sieben Skelette (A—G) von Dibenzo-indolizinen möglich; keines von diesen ist jedoch als Grundskelett der natürlichen Alkaloide bisher im Pflanzenreich aufgetreten<sup>2)</sup>.



Vor etwa zehn Jahren haben Robinson und Sugasawa<sup>3)</sup> Laudanosolin (I)-Salz der Dehydrierung mittels Chloranils unterworfen, wobei erwartungsgemäß Norglaucin (II') entstehen sollte. Die Dehydrierung hat

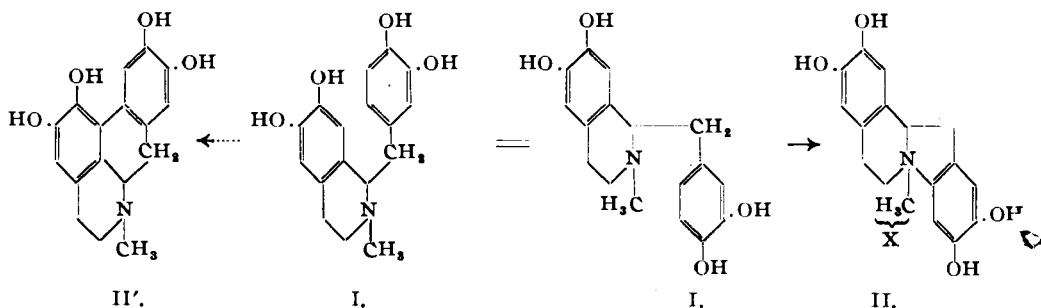
\* ) XXIV. Mitteil. über „Studien zur Synthese von N-haltigen Hetero-Ringen“.

1) B. 74, 455 [1941] und frühere Mitteilungen.

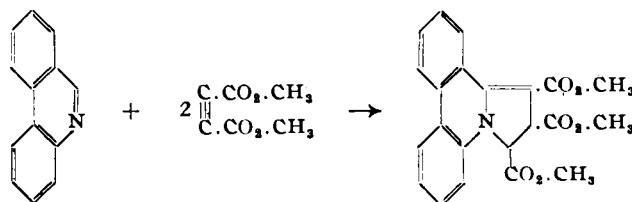
2) Vor kurzem haben H. Kondo u. H. Katsura die Konstitution von Lycorin aufgeklärt; nach ihnen soll die Base ein Oxy-Derivat von Benzo-indolizin sein (B. 73, 1424 [1940] und frühere Mitteil.).

3) Journ. chem. Soc. London 1932, 789; vergl. weiter Schöpf u. Thierfelder, A. 497, 22 [1932].

aber eine ganz andere Richtung eingeschlagen und zu einem Dibenzo-indolizin mit dem Skelett A, *N*-Methyl-4'.5'.4''.5''-tetraoxy-3.8.6.7-tetrahydro-[1'.2':1.2; 1''.2'':4.5-dibenzo-indolizinium-Salz] (II) geführt.



Vor kurzem haben Diels und Thiele<sup>4)</sup> das zweite Dibenzo-indolizin-Derivat mit dem Skelett G beschrieben, welches sie als Reaktionsprodukt von Acetylendicarbonsäure-methylester und Phenanthridin nach folgendem Schema erhalten haben.

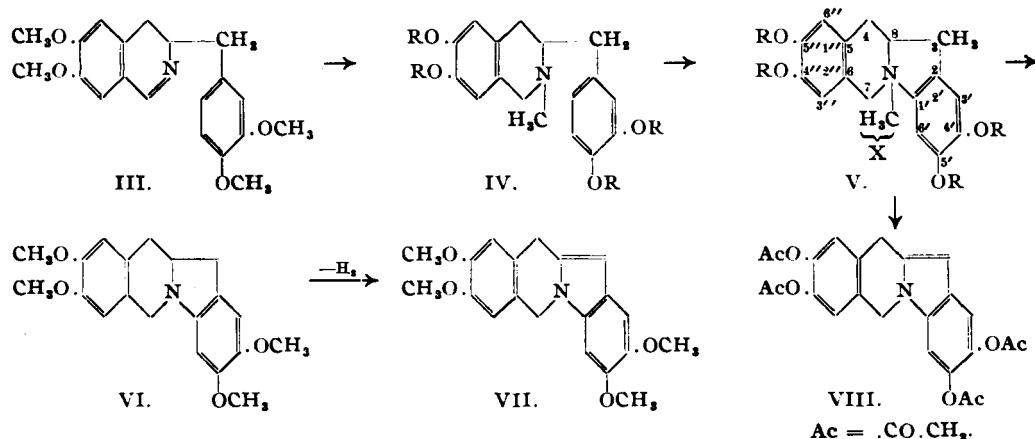


Im folgenden wollen wir die Synthese des in der Überschrift genannten Dibenzo-indolizins beschreiben, welches unseres Wissens das dritte Beispiel dieser Verbindungsklasse darstellt.

In der dritten Mitteilung<sup>5)</sup> der Dibenzo-chinolizin-Reihe haben der eine von uns (S. S.), Kakemi und Kazumi die Synthese von 6.7-Dimethoxy-3-[3'.4'-dimethoxy-benzyl]-3.4-dihydro-isochinolin (III) beschrieben, welches wie üblich in *N*-Methyl-6.7-dimethoxy-3-[3'.4'-dimethoxy-benzyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (IV: R = CH<sub>3</sub>) und dann durch Demethylierung ins entsprechende Tetraoxy-Derivat (IV: R = H) übergeführt wurde. Die letztergenannte Verbindung ist isomer mit Laudanosolin und enthält die Dimethoxybenzyl-Gruppe in der 3- statt 1-Stellung. Wenn die Dehydrierungsmethode nach Robinson auf diese Verbindung mit Erfolg anwendbar ist, muß *N*-Methyl-4'.5'.4''.5''-tetraoxy-3.8.4.7-tetrahydro-[1'.2':1.2; 1''.2'':5.6-dibenzo-indolizinium]-Salz (V: R = H) entstehen. Dies war in der Tat der Fall. Die Verarbeitung des Reaktionsproduktes wurde genau nach Robinson und Sugasawa durchgeführt. Folgendes Schema veranschaulicht den Gang der Arbeit:

<sup>4)</sup> Journ. prakt. Chem. [2] **156**, 195 [1940].

<sup>5)</sup> B. **78**, 782 [1940].



Die Untersuchung wird fortgesetzt.

Wir sprechen Hrn. Akatsuka für seine eifrige Mitarbeit unseren herzlichen Dank aus.

Der Kaiserlichen Akademie von Japan sind wir für finanzielle Unterstützung zum Dank verpflichtet.

#### Beschreibung der Versuche.

*N*-Methyl-6,7-dimethoxy-3-[3',4'-dimethoxybenzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (IV:  $\text{R} = \text{CH}_3$ ).

Das Methosulfat des 6,7-Dimethoxy-3-[3',4'-dimethoxybenzyl]-3,4-dihydro-isochinolins (III) wurde in alkohol. Lösung mit auf Adams-schem Katalysator erregtem Wasserstoff reduziert, wobei die *N*-Methyl-tetrahydrobase (IV:  $\text{R} = \text{CH}_3$ ) in vorzüglicher Ausbeute erhalten wurde. Aus reinem Äther umgelöst, bildet sie farblose Nadeln vom Schmp. 99°.

3.000 mg Sbst.: 7.805 mg  $\text{CO}_2$ . 2.020 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 3.002 mg Sbst.: 0.109 ccm N (13°, 760 mm).

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$ . Ber. C 70.6, H 7.6, N 3.9. Gef. C 70.95, H 7.5, N 4.25.

1.8 g der Base (IV:  $\text{R} = \text{CH}_3$ ) wurden mit überschüssigem Jodwasserstoff ( $\text{d} 1.7$ ) im Ölbad von 150° gekocht. Nachdem die  $\text{CH}_3\text{J}$ -Entwicklung aufgehört hatte, wurde überschüssige Jodwasserstoffsäure unter verminderterem Druck im Wasserstoffstrom verjagt, wobei ein schmutzig-rotes Öl zurückblieb, welches nach dem Entfärben mit Schwefliger Säure im Eisschrank zum Erstarren gebracht wurde. Zur Identifizierung wurde ein Teil davon in das Tetraacetat übergeführt.

0.15 g des rohen Hydrojodids der Tetraoxo-base, 0.05 g geschmolzenes Natriumacetat und 1.5 ccm Essigsäureanhydrid wurden 1 Stde. im Ölbad in gelindem Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde die erhaltene dunkelrote Flüssigkeit auf Eis gegossen und vorsichtig mit Alkalicarbonat alkalisch gemacht. Der nun ausgeschiedene Stoff wurde in Äther aufgenommen, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der zurückgebliebene krystallinische Anteil wurde aus Benzol-Petroläther umgelöst, woraus sich die Tetraacetoxybase (IV:  $\text{R} = \text{COCH}_3$ ) in farblosen körnigen Krystallen vom Schmp. 133—135° ausschied.

2.765 mg Sbst.: 6.520 mg  $\text{CO}_2$ , 1.360 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 3.858 mg Sbst.: 0.112 ccm N (16°, 766 mm).

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}$ . Ber. C 64.0, H 5.75, N 3.0. Gef. C 64.3, H 5.5, N 3.4.

*N*-Methyl-4'.5'.4''.5''-tetraoxy-3.8.4.7-tetrahydro-[1'.2':1.2;  
1''.2'':5.6-dibenzo-indolizinium]-Salz (V: R = H).

2.1 g des rohen Hydrojodids der Tetraoxy-Base (IV: R = H) wurden in 25 ccm Alkohol warm gelöst und mit 0.5 g Kaliumacetat versetzt. Zu der filtrierten Lösung wurde eine alkohol. Chloranil-Lösung (1.26 g Chloranil in 430 ccm Alkohol heiß gelöst und dann abgeschreckt, so daß das Chloranil im feinst verteilten Zustand in Alkohol suspendiert war) während 3 Stdn. unter Umschwenken portionsweise zugesetzt. Beim Zusatz von Oxydationsmitteln wurde die Lösung augenblicklich rötlich-braun, verblaßte aber sofort wieder. Mit fortschreitender Oxydation wurde die Färbung immer beständiger, um zuletzt eine tief braunrote Lösung zu geben. Am nächsten Tage wurde aus der Reaktionslösung der Alkohol im Vak. verjagt, der Rückstand in verd. Salzsäure gelöst und mehrmals mit Äther geschüttelt, um das Tetrachlorhydrochinon zu entfernen. Beim Verdampfen der wäßr. Lösung im Vak. blieb *N*-Methyl-tetraoxy-tetrahydro-dibenzo-indolizinium-chlorid (V: R = H, X = Cl) als schmutzig-braunes Pulver zurück, welches in wäßr. Ätzalkalien löslich ist und in alkohol. Lösung mit Ferrichlorid eine tief blau-grüne Farbreaktion gibt. Da die Reinigung dieses Salzes auch als Jodid erfolglos blieb, wurde es in das *O*-Methyl- und *O*-Acetyl-Derivat übergeführt.

*N*-Methyl-4'.5'.4''.5''-tetramethoxy-3.8.4.7-tetrahydro-[1'.2':1.2;  
1''.2'':5.6-dibenzo-indolizinium]-jodid (V: R = CH<sub>3</sub>, X = J).

0.5 g des obengenannten Chlorids und 9 ccm Dimethylsulfat wurden unter Wasserstoff stark geschüttelt und dazu 12 ccm 33-proz. Kalilauge in drei Portionen zugesetzt. Nachdem die zuerst starke Wärmeentwicklung nachgelassen hatte, wurde nochmals die gleiche Menge Kalilauge zugegeben, wobei sich das Methylierungsprodukt krystallinisch ausschied. Dieser Stoff wurde in sehr verd. Schwefelsäure gelöst, filtriert und aus dem Filtrat das Jodid durch Zusatz von Kaliumjodid gefällt. Aus reinem Methanol umgelöst, bildet es fast farblose körnige Krystalle vom Zers.-Pkt. 248—249°.

2.545 mg Sbst.: 4.835 mg CO<sub>2</sub>, 1.170 mg H<sub>2</sub>O. — 4.647 mg Sbst.: 0.126 ccm N (15°, 766.5 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>NJ. Ber. C 52.1, H 5.4, N 2.9. Gef. C 51.8, H 5.1, N 3.2.

4'.5'.4''.5''-Tetramethoxy-3.8.4.7-tetrahydro-[1'.2':1.2;  
1''.2'':5.6-dibenzo-indolizin] (VI).

Das oben beschriebene Jodmethyлат wurde wie üblich in das Chlorid verwandelt, welches in rohem Zustand bei 215—220° unter Zersetzung schmilzt. Dieses wurde im Vak. auf 215—220° im Ölbad erhitzt, bis die Gasentwicklung nachgelassen hatte. Beim wiederholten Umlösen aus Alkohol bildet das Zersetzungprodukt blaßfarbene Täfelchen vom Schmp. 146—147° (Schwarzfärbung), welche beim Reiben auf einer Tonplatte schnell gelb werden. Obgleich die Substanz richtige Analysenwerte für ein Dihydroindol-Derivat (VI) zeigt, gibt es eine schwache, aber positive Ehrlichsche Farbreaktion, wonach sich die Anwesenheit eines echten Indol-Derivats etwa der Formel VII als Verunreinigung vermuten läßt.

2.815 mg Sbst.: 7.270 mg CO<sub>2</sub>, 1.690 mg H<sub>2</sub>O. — 3.507 mg Sbst.: 0.128 ccm N (13.5°, 764 mm).

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 70.4, H 6.7, N 4.1. Gef. C 70.4, H 6.7, N 4.3.

## 4'.5'.4''.5''-Tetraacetoxy-4.7-dihydro-[1'.2':1.2;1''.2'':5.6-dibenzo-indolizin] (VIII).

0.5 g des Indoliziniumchlorids (V: R = H, X = Cl), 5 ccm Essigsäureanhydrid und einige Tropfen Pyridin wurden 1 Stde. im Ölbad in gelindem Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsflüssigkeit auf Eis gegossen und im Eisschrank über Nacht stehengelassen. Das kristallinisch erstarrte Acetylierungsprodukt wurde mit Sodalösung gewaschen und getrocknet. Aus Alkohol umgelöst, bildet es blaßfarbene Schuppen vom Schmp. 198—200°, die in Wasser und in verd. Salzsäure auch beim Erwärmen nicht, in Benzol und Essigester aber leicht löslich sind und deutlich die Ehrlichsche Reaktion geben. Diesem Befund und den Ergebnissen der Analysen entsprechend wollen wir dieser Verbindung die Formel VIII, 4'.5'.4''.5''-Tetraacetoxy-4.7-dihydro-[1'.2':1.2;1''.2'':5.6-dibenzo-indolizin], zuerteilen. Die  $\text{CH}_3\text{X}$ -Gruppe ist während der Acetylierung abgespalten worden, ferner ist 1 Mol. Wasserstoff ausgetreten, was auch bei der früheren Untersuchung<sup>3)</sup> beobachtet worden war.

Für die Konstitution dieser Verbindung als echtes Indol-Derivat spricht auch die Tatsache, daß sie sich katalytisch nicht weiter dehydrieren läßt.

Durch die kochende alkohol. Lösung dieser Verbindung wurde 2 Stdn. ein Luftstrom in Gegenwart von Platin schwarz geleitet. Aus der vom Katalysator abfiltrierten Lösung wurde Alkohol abgedampft und der zurückgebliebene Anteil aus Alkohol umgelöst, wobei blaßfarbene Schuppen vom Schmp. 198—199° erhalten wurden. Der Schmelzpunkt blieb auch beim Vermischen mit der ursprünglichen Substanz unverändert. Wenn diese Verbindung ein Dihydroindol-Derivat wäre, so würde sie bei dieser Behandlung wohl dehydriert.

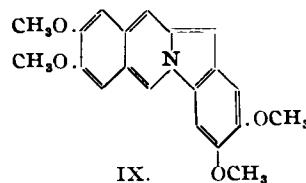
3.060, 2.740 mg Sbst.: 7.210, 6.460 mg  $\text{CO}_2$ , 1.360, 1.190 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 3.948, 4.178 mg Sbst.: 0.115, 0.120 ccm N (12°, 762 mm; 14°, 770 mm).

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{O}_8\text{N}$ . Ber. C 63.9, H 4.7, N 3.1. Gef. C 64.25, 64.3, H 5.0, 4.85, N 3.4, 3.4

## Dehydrierung von VI.

Das Tetramethoxy-Derivat VI wurde genau wie das entsprechende Acetyl-Derivat V dehydriert. Wiederholte aus Essigester-Petroläther umgelöst, bildet das Dehydrierungsprodukt farblose Nadelchen vom Schmp. 193—194°, die eine tiefpurpurrote Ehrlichsche Farbreaktion geben. Obwohl die Analysenwerte ziemlich gut mit der Formel (IX=VI—2  $\text{H}_2$ ) übereinstimmen, so sind wir doch der Meinung, daß wir Tetramethoxy-4.7-dihydro-dibenzo-indolizin (VII=VI— $\text{H}_2$ ) in Händen hatten, da die in Frage stehende Verbindung beim wiederholten Umlösen aus Essigester-Petroläther fast farblos erscheint.

2.190, 2.590 mg Sbst.: 5.725, 6.760 mg  $\text{CO}_2$ , 1.145, 1.360 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 3.050 mg Sbst.: 0.123 ccm N (23°, 762 mm).



|   |               |                |               |
|---|---------------|----------------|---------------|
| $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ (VII). | Ber. C 70.8,  | H 6.2,         | N 4.1.        |
| $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$ (IX).  | Ber. „, 71.2, | „, 5.6,        | „, 4.15.      |
|   | Gef. „, 71.3, | 71.2, „, 5.85, | 5.9, „, 4.45. |