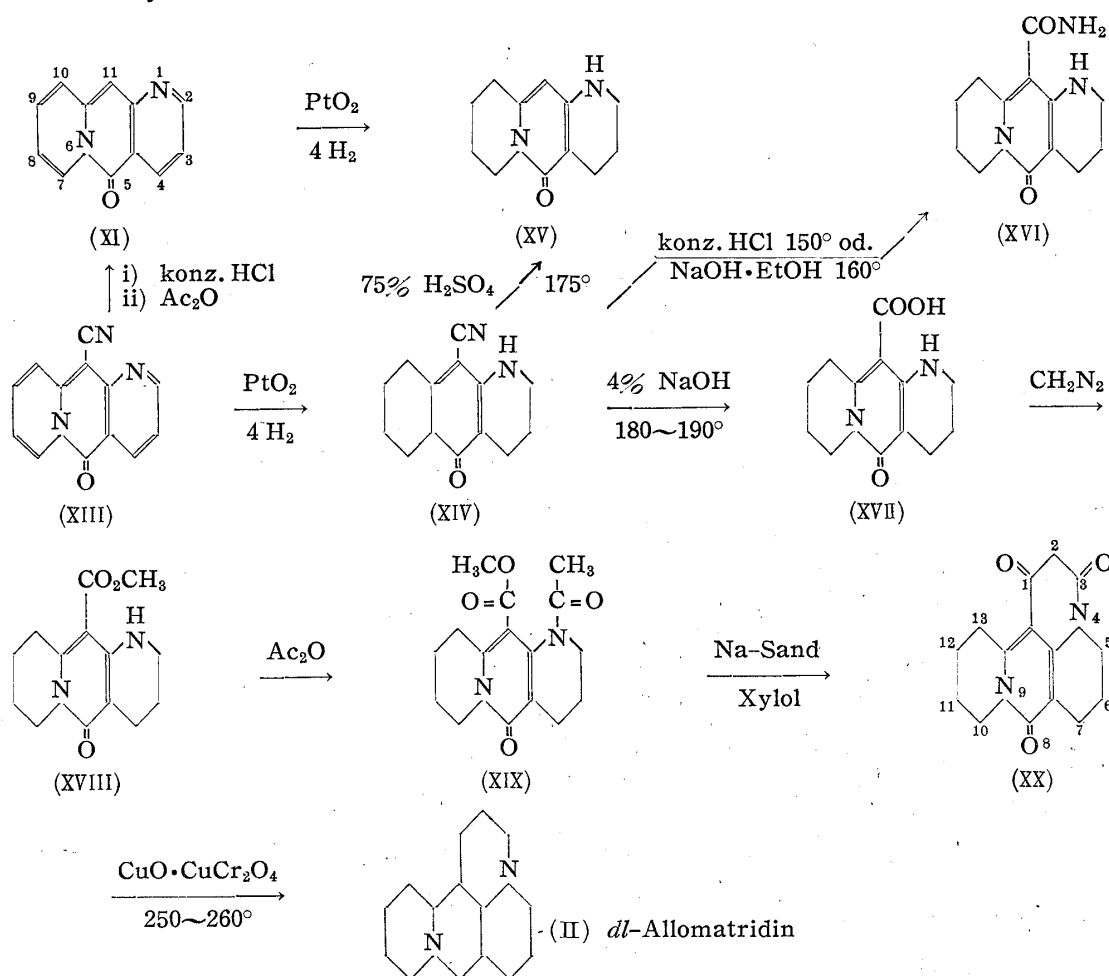


10
82. Shigenobu Okuda: Über die Konstitution des Matrins. XXVIII.¹⁾
Totalsynthese des Allomatridins. (2).

(Angewandt. Mikrobiologisches Institut,* Universität Tokyo)

In der letzten Mitteilung¹⁾ habe ich über eine neue Synthese der Pyrido[2,3-*b*]-chinolizin-5-on-derivate geschrieben. Ausgehend vom 11-Cyanopyrido[2,3-*b*]chinolizin-5-on (XIII) habe ich nun einen neuen Weg zum Allomatridin entwickelt. Die Reaktionsstufen dieser Synthese werden unten mit Formeln angezeigt.



11-Cyanopyrido[2,3-*b*]chinolizin-5-on (XIII) kann man durch katalytische Reduktion mit Platinoxid in Äthanol-Lösung in ein Octahydrid (farblöse Prismen, Schmp. 210°) überführen, wenn man die Reaktion mit 4-moler H₂-Aufnahme unterbricht.

Das letztere verliert eine Nitril-Gruppe beim Erhitzen mit 75%iger Schwefelsäure auf 175° und ergibt dasselbe Produkt (Blättchen, Schmp. 238°), welches bei der analogen Hydrierung von Pyrido[2,3-*b*]chinolizin-5-on (XI) erhalten wurde.

Die Konstitution des letzteren wurde auf Grund der unten beschriebenen Daten als 1,2,3,4,7,8,9,10-Octahydro-pyrido[2,3-*b*]chinolizin-5-on (XV) festgestellt.

1) Das Band in seinem I.R.-Spektrum (CHCl₃) bei 3475 bzw. bei 1638 cm⁻¹ zeigt das

* Yayoi-cho, Bunkyo-ku, Tokyo (奥田重信).

1) XXVII. Mitteilung: Dieses Bulletin, 5, 462(1957).

Vorliegen einer NH- bzw. C=O Gruppe.

2) Seine U.V.-Absorptionskurve stimmt fast mit derjenigen des 7-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphthyridin-5-on (XXI)* überein.

Das Octahydrid von (XIII) ist also das 11-Cyano-1,2,3,4,7,8,9,10-octahydropyrido[2,3-*b*]chinolizin-5-on (XIV).

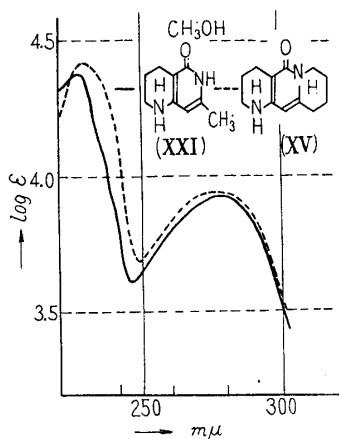
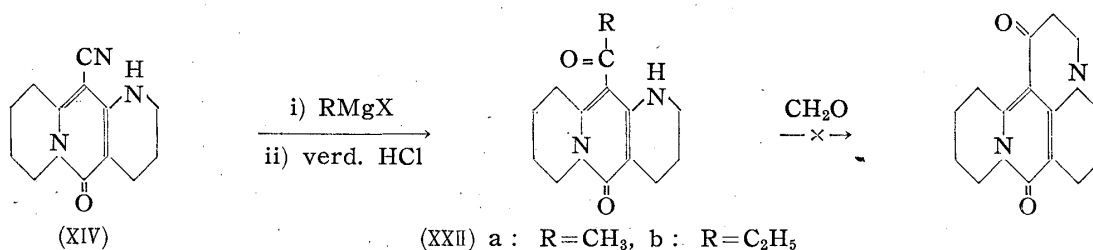


Fig. 1.
Ultraviolette-spektren

Mit dieser Bestätigung könnte man erwarten, das letztere (XIV) zu einem Skelett des Matridins aufzubauen, falls man seine CN- und NH-Gruppe mit der Bildung eines 6-Gliedrigenring binden könnte. Zu diesem Zweck wurde zuerst versucht, seine CN-Gruppe durch Einwirkung von Grignard-Reagenz in die Acylgruppe zu überführen. Die Reaktion vollzog sich, wie erwartet, und es wurde das 11-Acetyl- (XXIIa) und das Propionyl-derivat (XXIIb) erhalten.

Die Reaktion, durch die innermolekulare Mannich-Reaktion einen Ring zu schließen, führte aber nicht zum Ziel.



So wollte ich die Nitrilgruppe durch Verseifen in die entsprechende Carbonsäure (XVII) überführen, die als Ester weiter aufgebaut werden kann.

Die Reaktion, mit konz. Salzsäure auf 150° zu erhitzen, führte nur bis zur Stufe des Carbonsäureamids (XVI), während die Reaktion mit 75%iger Schwefelsäure bei 175°, wie schon beschrieben, das Octahydropyrido[2,3-*b*]chinolizin-5-on (XV) resultierte. Schliesslich erfolgte die Reaktion mit 4%iger NaOH-Lösung im Autoklaven bei 180~190°. Die entstandene Carbonsäure (XVII) wurde in 50%iger Ausbeute erhalten.

Die letztere (XVII) wurde nun mit CH₂N₂ esterifiziert und ihre Iminogruppe acetyliert, um so die entstandene Ester- und N-Acetylgruppe durch die innere Esterkondensation zu einem Ring zu verknüpfen.

Die Reaktion wurde mittels frischen Natriumsandes in gekochtem Xylol ausgeführt. Als Reaktionsprodukt wurden schwach gelbe Blättchen vom Schmp. 295° mit einer Zusammensetzung C₁₅H₁₆O₃N₂ in über 70%iger Ausbeute erhalten. Es ist als ein β-Diketon in Alkali löslich, obwohl es mit alkoholischer Eisenchloridlösung nur eine

* Die Verbindung verdanke ich Herrn N. Ikekawa unseres Institutes deren Synthese noch unveröffentlicht ist.

schwache Orangenfärbung zeigt. Seine Konstitution ist also 1,3,8-Trioxo-1,2,3,5,6,7,10,11,12,13-decahydro-8*H*-chinolizo[1,8-*a, b*]chinolizin (XX), welches durch endgültige Hydrierung in das *dl*-Allomatridin überführbar ist.

Die Hydrierung erfolgte durch Druckhydrierung mit Kupferchromit-Katalysator bei 250~260° und bei 150 kg/cm² (Anfangsdruck). Das hiermit erhaltene farblose Öl (Sdp, 160°, Badtemp.) erstarrte sich kristallinisch und bildete beim Umkristallisieren aus Petroläther bei -20° weisse Prismen vom Schmp. 55°. Die Identifizierung mit dem *dl*-Allomatridin*²⁾ wurde durch eine Mischprobe, sowie durch Vergleich des I.R.-Spektrums ausgeführt. Die Ausbeute an *dl*-Allomatridin betrug aus (XX) 24% und aus 2-Chlor-3-cyanopyridin 2.2% der Theorie.

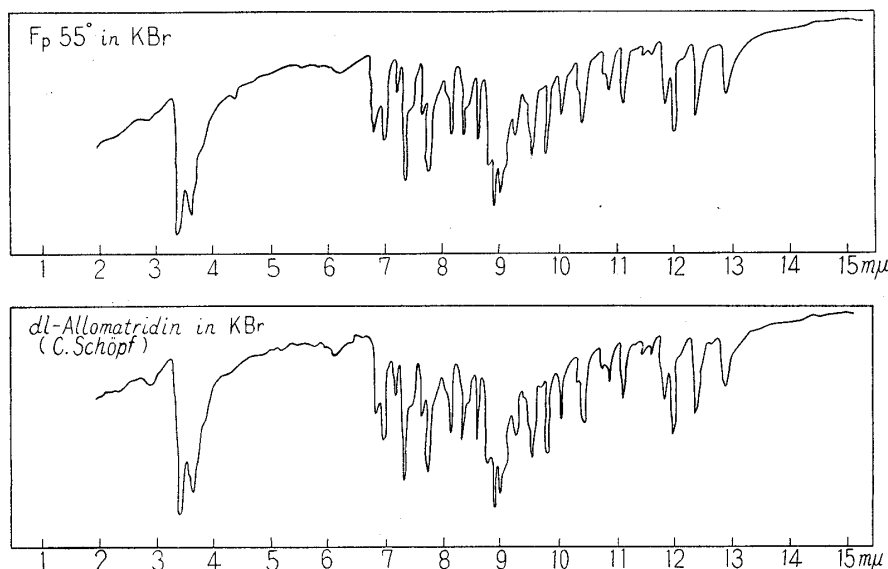


Fig. 1.
Infrarotspektren

Diese Arbeit wurde unter der gütigen Leitung von Herrn. Prof. E. Ochiai und Herrn. Prof. K. Tsuda beendet und die Mikroanalysen in der Mikroanalytischen Abteilung unseres Institutes durchgeführt, wofür ich zu grossen Dank verpflichtet bin. Herren. S. Sakai des Pharm. Institutes der Universität Tokyo und Herrn. H. Shindo der Sankyo A. G. danke ich für ihre freundliche Diskussion bzw. der Aufnahme vom I.R.-Absorptionsspektren.

Experimental

11-Cyano-1,2,3,4,7,8,9,10-octahydropyrido[2,3-*b*]chinolizin-5-on (XIV)—5.0 g 11-Cyanopyridochinolizin (XIII) wurden unter Zusatz von 0.60 g. PtO₂ in 150 ccm EtOH reduziert. Die Reduktion wurde nach 27 stündigem Schütteln mit der 2150 ccm H₂-Aufnahme (Ber. für 4 mole H₂: 1960 ccm) unterbrochen, der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde in CHCl₃ gelöst, mit 3%iger HCl ausgeschüttelt. Die CHCl₃ Schicht wurde nach dem Trocknen mit wasserfreiem Na₂SO₄ vom Lösungsmittel befreit und die zurückgebliebene schwach braune kristallinische Masse aus Benzol umkristallisiert. 2.12 g schwach grüngelbe Blättchen vom Schmp. 210°. C₁₃H₁₅ON₃—Ber.: C, 68.1; H, 6.5; N, 18.4; Mol. Gew., 229. Gef.: C, 67.88; H, 6.10; N, 18.03; Mol. Gew. (Mikro-Rast), 234. U. V. λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε): 250(4.74), 290(3.52). I. R. ν_{max}^{CHCl₃} cm⁻¹: 3472(NH), 2216(C≡N), 1632(C=O), 1554(aromatischer Ring), 1515(aromatischer Ring).

1,2,3,4,7,8,9,10-Octahydropyrido[2,3-*b*]chinolizin-5-on (XV)—a) 0.810 g 11-Cyano-octahydrid (XIV) wurden mit 2.5 ccm 75%iger H₂SO₄ 4 Std. auf 170~175° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung auf Eis gegossen und KOH alkalisch gemacht. Die hierbei ausgeschiedenen schwachbraunen Kristalle bildeten beim Umkristallisieren aus Benzol weisse Blättchen vom Schmp. 238°. Die Ausbeute: 0.463 g (64%). C₁₂H₁₆ON₂—Ber.: C, 70.6; H, 7.8; N, 13.7. Gef.: C, 70.81; H,

* Herrn Prof. Dr. C. Schöpf in Darmstadt und Herrn. Prof. Dr. K. Tsuda danke ich herzlichst für die Überlassung ihrer wertvollen Präparate *dl*-Allomatridins.

2) C. Schöpf, *et al.*: Naturwissenschaften, 38, 1(1951); K. Tsuda, H. Mishima: Dieses Bulletin, 5, 285(1957).

7.81; N, 13.54. U. V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ $m_{\mu}(\log \epsilon)$: 275(3.94), 230(4.41). I. R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3475 (NH), 1638 (C=O), 1559 (aromatischer Ring).

b) 0.400 g Pyrido[2,3-*b*]chinolizin-5-on (XI) wurden auf 15 ccm wasserfreiem EtOH suspendiert und mit 0.20 g PtO₂ unter H₂-Strom bis zur Sättigung umgeschüttelt. Die Reduktion war nach 6 Std. mit 174 ccm H₂-Aufnahme (Ber. für 4 mole H₂: 182 ccm) beendet. 0.360 g weisse Blättchen aus Benzol. Schmp. 238°. Eine Mischprobe mit dem in a) hergestellten Präparat vom Schmp. 238° schmolz bei 238°.

11-Acetyl-1,2,3,4,7,8,9,10-octahydro[2,3-*b*]chinolizin-5-on (XXIIa)—Eine Grignard-Lösung wurde aus 1.80 g Mg, 11.0 g MeJ und 70 ccm Äther bereitet. Hierauf wurde eine Lösung von 2.00 g (XIV) in 50 ccm Benzol unter kräftigem Rühren bei Zimmertemperatur tropfenweise zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 Std. unter Rückfluss erhitzt und dann unter Eiskühlung und starkem Rühren 50 ccm 1.5%iger HCl eingetropfelt. Die abgetrennte Äther-Benzol Schicht wurde mit je 20 ccm 3%iger HCl noch zweimal ausgeschüttelt. Die Salzsäure-Auszüge zusammen auf siedendem Wasserbad 0.5 Std. erhitzt, nach dem Erkalten KOH-alkalisch gemacht und mit CHCl₃ ausgezogen. Der CHCl₃-Auszug bildete beim Umkristallisieren aus Benzol-Petrolbenzin 1.0 g weisse Blättchen vom Schmp. 160°. C₁₄H₁₈O₂N₂—Ber.: C, 68.3; H, 7.3; N, 11.4. Gef.: C, 68.65; H, 7.47; N, 11.43.

11-Propionyl-1,2,3,4,7,8,9,10-octahydro[2,3-*b*]chinolizin-5-on (XXIIb)—Eine aus 0.20 g Mg, 1.0 g EtBr und 10 ccm Äther bereite Grignard-Lösung wurde mit einer Lösung von 0.200 g (XIV) in 5 ccm Benzol umgesetzt. Nach der analogen Aufarbeitung wie bei 11-Acetyl-derivat (XXIIa) wurde der CHCl₃-Auszug in einer Mischung von Benzol-CHCl₃ (1:1) gelöst und durch Alumina-Säule chromatographisch gereinigt. Farblose Prismen aus Benzol-Petrolbenzin, Schmp. 128~131°. Die Ausbeute: 0.102 g. C₁₅H₂₀ON₂—Ber.: C, 69.2; H, 7.7; N, 10.8. Gef.: C, 69.46; H, 7.66; N, 11.05.

5-Oxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahydropyrido[2,3-*b*]chinolizin-11-carbonamid (XVI)—a) 0.396 g (XIV) und 5 ccm konz. HCl wurden in einem Rohr 9 Std. auf 150° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde unter vermindertem Druck abgedampft, der Rückstand in wenigem Wasser gelöst, und 1.0 g (NH₄)₂CO₃ zugesetzt. Der hierbei ausgeschiedene Niederschlag bildete beim Umkristallisieren aus EtOH-Benzol weisse Nadeln vom Zers. Pkt. 295°. Die Ausbeute: 0.201 g. C₁₃H₁₇ON₃—Ber.: C, 63.2; H, 6.9; N, 17.0. Gef.: C, 63.10; H, 6.84; N, 16.94.

b) 1.500 g (XIV), 1.0 g NaOH und 25 ccm 94%iger EtOH wurden im Autoklaven 7 Std. auf 160° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung im Vakuum verdampft und mit 15 ccm Wasser versetzt. Das in Wasser unlösliche Verseifungsprodukt wurde aus EtOH-Benzol umkristallisiert. Weisse Nadeln vom Zers. Pkt. 295°. Die Ausbeute: 0.731 g. Eine Mischprobe mit dem in a) erhaltenen Präparat vom Zers. Pkt. 295° zeigte keine Depression.

5-Oxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahydropyrido[2,3-*b*]chinolizin-11-carbonsäure (XVII)—4.00 g (XIV) und 50 ccm 4%ige NaOH wurden im Autoklaven 14 Std. auf 180~190° erhitzt. Die dunkelbraune Reaktionslösung wurde mit CHCl₃ ausgeschüttelt und dann die abgetrennte Wasser-Schicht mit HCl angesäuert. Der hierbei ausgeschiedene braune Niederschlag wurde in MeOH-Aceton umkristallisiert. Weisse Nadeln vom Zers. Pkt. 195°. Die Ausbeute: 2.25 g. C₁₃H₁₆O₂N₂—Ber.: C, 62.9; H, 6.3; N, 11.3. Gef.: C, 62.74; H, 6.73; N, 11.03.

5-Oxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahydropyrido[2,3-*b*]chinolizin-11-carbonsäure-methylester (XVIII)—200 g Carbonsäure (XVII) wurden in 15 ccm MeOH gelöst, eine überschüssige ätherische CH₂N₂-Lösung zugesetzt, und über Nacht stengelassen. Das Lösungsmittel und das überschüssige CH₂N₂ wurden befreit, und der Rückstand gab beim Umkristallisieren aus Benzol-Petrolbenzin 1.98 g weisse Prismen vom Schmp. 120°. C₁₄H₁₈O₃N₂—Ber.: C, 64.2; H, 6.9; N, 10.7. Gef.: C, 64.41; H, 6.99; N, 10.42.

1-Acetyl-5-oxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahydropyrido[2,3-*b*]chinolizin-11-carbonsäure-methylester (XIX)—3.00 g (XVIII) wurden mit 30 ccm Ac₂O 8 Std. unter Rückfluss erhitzt und nach dem Erkalten die Reaktionslösung im Vakuum abgedampft. Das Acetat wurde aus Aceton-Äther umkristallisiert. 3.15 g weisse Prismen vom Schmp. 133°. C₁₆H₂₀O₄N₂—Ber.: C, 63.2; H, 6.6; N, 9.2. Gef.: C, 63.22; H, 6.64; N, 9.36.

1,3,8-Trioxo-1,2,3,5,6,7,10,11,12,13-decahydro-8H-chinolizo[1,8-*a,b*]chinolizin (XX)—2.90 g (XIX), 0.500 g frisch bereitetes Natriumsand und 20 ccm wasserfreies Xylol wurden 10 Std. unter starkem Rühren und Einleiten von N₂ im Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde der schwachbraune Niederschlag abgesaugt, mit Benzol gewaschen und in 20 ccm Wasser gelöst. Die Wasser-Lösung wurde mit AcOH angesäuert und die hierbei ausgeschiedenen Kristalle aus MeOH umkristallisiert. Schwachgelbe Blättchen vom Schmp. 295°. Die Ausbeute: 1.90 g. C₁₅H₁₆O₃N₂—Ber.: C, 66.2; H, 5.9; N, 10.3; Mol. Gew., 272. Gef.: C, 65.98; H, 5.98; N, 10.18; Mol. Gew. (Mikro-Rast), 253.

dl-Allomatridin—0.500 g Ringschlussverbindung (XX) wurden im Autoklaven in 15 ccm Dioxan gelöst, mit 0.50 g Kupferchromit versetzt und 7 Std. bei 250~260° druckhydriert (Anfangsdruck bei 16°: 160 kg/cm²). Die Reduktionsmischung wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck verdunstet. Das Rückstand-Öl wurde im Vakuum destilliert und dieses farblose ölige Destillat von 0.25 g (Sdp₃ 160°, Badtemp.) erstarrte sich kristallinisch nach dem Erkalten. Es gab 94 mg weisse Prismen vom Schmp. 55° beim Umkristallisieren aus Petroläther bei -20°. Eine

Mischprobe mit dem authentischen Präparat des *dl*-Allomatrins zeigte keine Depression.

Zusammenfassung

Durch die katalytische Reduktion des 11-Cyanopyrido[2,3-*b*]chinolizin-(5) (XIII) wurde des 1,2,3,4,7,8,9,10-Octahydrid (XIV) erhalten. Ausgehend vom letzteren (XIV) wurde das *dl*-Allomatridin übergeführt.

(Eingegangen am 15. Juli, 1957)

UDC 547.82:544.621

83. Hideyo Shindo : Studies on the Infrared Spectra of Heterocyclic Compounds. IV.¹⁾ Infrared Spectra of Monosubstituted Pyridine Derivatives.

(Takamine Research Laboratory, Sankyo Co., Ltd.*)

In the first paper²⁾ of the series, the infrared spectra of alkylpyridines were correlated with their structures in a closely similar way to that of substituted benzenes, and it was pointed out that the effect of electronegative ring-nitrogen appeared regularly in their spectra.

Systematic investigations on the infrared spectra of substituted pyridines have not been reported as yet and it has been desirable to establish a further correlation between structure and spectra when the compounds possess more varied substituents.³⁾

The infrared spectra of amino-⁴⁾ and hydroxypyridines⁵⁾ have been studied and discussed in view of their tautomerisms. Costa, *et al.*⁶⁾ reported the infrared spectra of 4-nitro-, 4-chloro-, and 4-methoxypyridines, comparing them with those of their N-oxides, but no consideration was given on their ring vibrations.

In the present series of work, the infrared spectra of over ten kinds of α -, β -, and γ -substituted pyridines (38 compounds) were determined and correlated with the position and the nature of substituent, and furthermore, how the electronic effect of ring-nitrogen exerts an influence upon the absorption frequencies of ring substituent was examined and discussed, evaluating the ever-proposed σ -values for ring nitrogen.

Some of the spectra obtained are shown in Fig. 1 and discussions will be made below.

I. Ring C-H Out-of-plane Bending Vibrations

It was shown previously²⁾ that the correlation rules for ring CH out-of-plane bending vibrations of substituted benzenes also hold good for those of alkylpyridines by considering the number of adjacent free hydrogen atoms on the ring. All substituted pyridines examined exhibited characteristic strong absorptions in the region of 700 and 900 cm^{-1} , and, as shown in Fig. 2, they can almost be interpreted by the usual ranges quoted for corresponding substituted benzenes,⁷⁾ with the only exception of 3- and 4-ethoxycarbonyl

* Nishi-Shinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo (進藤英世).

1) Part III. H. Shindo : This Bulletin, 4, 460(1956).

2) H. Shindo, N. Ikekawa : *Ibid.*, 4, 192(1956).

3) cf. R.N. Jones, C. Sandorfy : "Technique of Organic Chemistry. IX. Chemical Applications of Spectroscopy," 537(1956).

4) C.L. Angyal, R.L. Werner : J. Chem. Soc., 1952, 2911; J.D.S. Goulden : *Ibid.*, 1952, 2939; L.C. Anderson, N.V. Seeger : J. Am. Chem. Soc., 71, 340(1949).

5) J.A. Gibson, W. Kynaston, A.S. Lindsey : J. Chem. Soc., 1955, 4340.

6) G. Costa, P. Blasina : Z. phys. Chem. (Frankfurt), 4, 24(1955).

7) L.J. Bellamy : "The Infrared Spectra of Complex Molecules," Methuen & Co., London, 55(1954).