

88. **Yoshiro Kobayashi** : Synthese von Derivaten der Cinchona-Alkaloide. XXX.<sup>1)</sup>  
Ableitung einer Verbindung mit dem Tetrahydro- $\beta$ -carbolin-Ring aus Chinin.

(Pharmazeutische Fakultät, Universität Tokyo\*<sup>1)</sup>)

In Fortsetzung der Versuche in der letzten Mitteilung,<sup>2)</sup> die die Synthese von 2'-Hydroxydihydronichin (I) aus Chinin behandelte, habe ich nun erreicht, das letztere in eine Verbindung mit dem Tetrahydro- $\beta$ -carbolin-Ring überzuführen, die ein Zwischenglied der Alkaloide der Chinin- und Yohimbin- bzw. Corynanthein-Reihe bildet.

Vorerst wurde (I), ganz analog wie bei der Überführung von 2'-Hydroxydihydrochinin in 2'-Oxohexahydrochinin,<sup>3)</sup> katalytisch reduziert, wobei die Reaktion etwas eigenartig verlief. (I) wurde nämlich mit Raney-Nickel in Methanol-Lösung bei initialem H<sub>2</sub>-Druck von 100 Atmosphäre und 15 Stunden lang bei 90~100° umgeschüttelt. Bei der Aufarbeitung der Reaktionslösung, wie im Versuchsteil beschrieben wurde, konnte man zwei prismatische Verbindungen (III) (Schmp. 194°,  $[\alpha]_D^{20} + 92.90^\circ$  (EtOH)) und (II') (Schmp. 237°,  $[\alpha]_D^{25} - 13.6^\circ$  (EtOH)) in je einer Ausbeute von 33% bzw. 2% erhalten. Die chromatographische Reinigung des übrigen Teils mittels Aluminiumoxyds ergab nur je eine kleine Menge von (III) und (II'), und der grösste Teil des Eluats blieb amorph.

Das UV-Spektrum vom (II') ist mit demjenigen von 2'-Oxohexahydrochinin ähnlich und in ihrem IR-Spektrum wurde eine Laktam-Bande bei 1686 cm<sup>-1</sup> (KBr) beobachtet. Ihre Zusammensetzung wurde aus Analysenzahlen des nadelförmigen Chlorhydrates vom Schmp. 170° als C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> festgestellt. Hieraus folgt, dass (II') das erzielte 2'-Oxohexahydronichin oder sein Stereoisomer am Kohlenstoff-4' darstellt.

(III) ist ein Isomer von (II'), zeigt jedoch, im Gegensatz zu (II'), die positive Diazoreaktion der aromatischen Aminogruppe. Ferner ähnelt ihr UV-Spektrum demjenigen des *p*-Anisidins und in ihrem IR-Spektrum ist eine Laktambande bei 1608 cm<sup>-1</sup> (KBr) vorhanden. Aus diesen Tatsachen wurde die Konstitution von (III) als ein Stereoisomer von 1-Hydroxy-2-(2-amino-5-methoxyphenyl)-8-propyl-perhydrochinolizin-4-on bestimmt. Seine Entstehung ist in der Weise zu erklären, dass das bei der Hydrierung zuerst entstandene 2'-Oxohexahydronichin oder sein Epimer am Kohlenstoff-4', etwa wegen der Spur von dem am Raney-Nickel anhaftenden Alkali, seinen Hydrocarbostyryl-Ring gespalten und die dadurch entstandene Aminosäure mit dem Piperidinring einen neuen Laktamring gebildet hat.

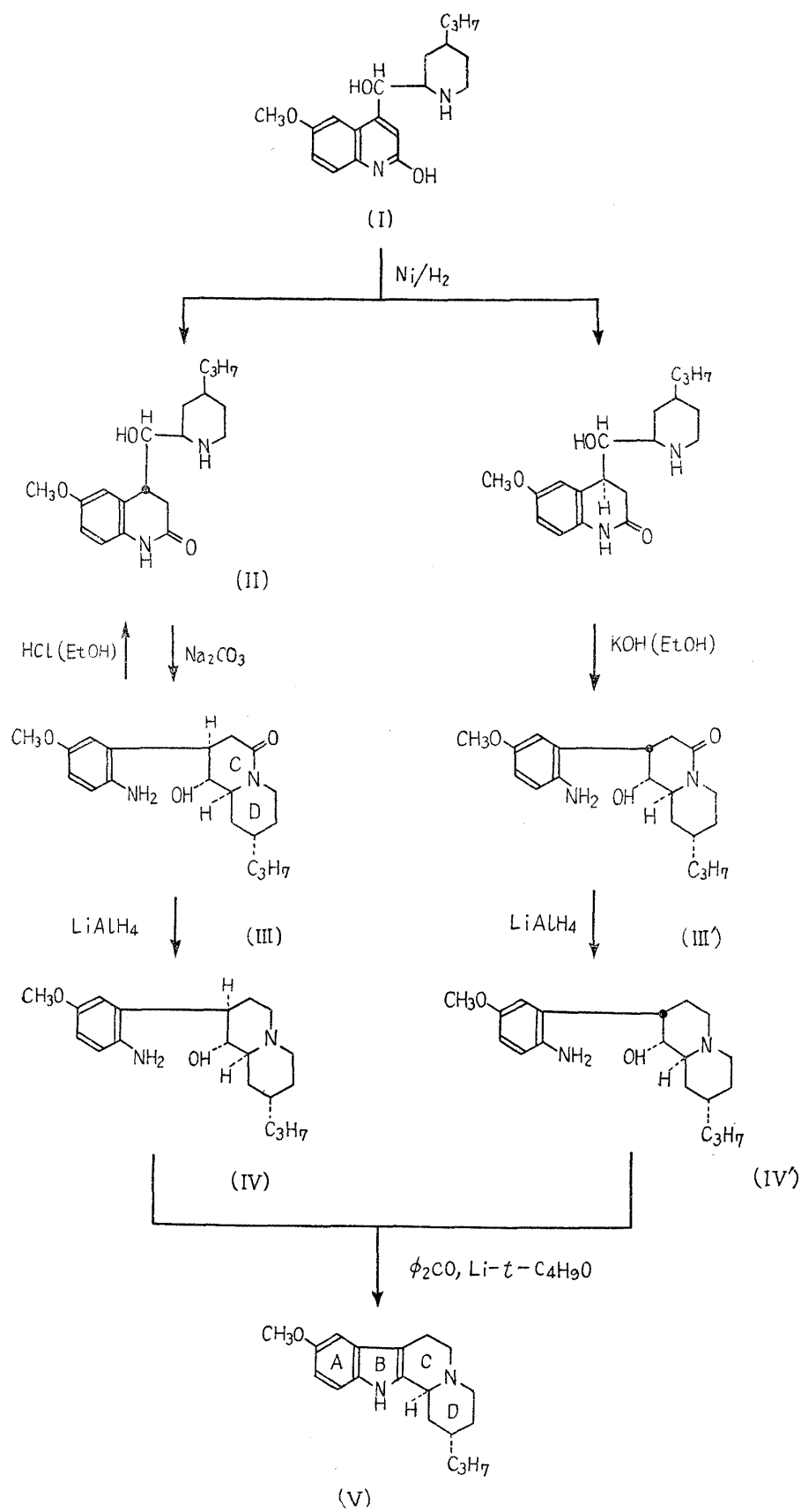
Es wurde nun spektrographisch gezeigt, dass (III) in einer Lösung von äthanolischer Salzsäure schon nach mehreren Minuten des Auflörens in eine Verbindung übergeht, deren UV-Spektrum mit demjenigen von (II') ähnlich ist. Bei sofortiger Aufarbeitung nach dem Auflösen ergab (III) ein nadelförmiges Monochlorhydrat (Schmp. 205°,  $[\alpha]_D^{20} + 27.57^\circ$  (EtOH), C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>·HCl·½H<sub>2</sub>O), welches immernoch eine positive Diazoreaktion zeigte und dessen UV-Spektrum mit demjenigen des *p*-Anisidinchlorhydrats ähnlich war. Arbeitet man aber die Lösung nach dem über Nacht Stehenlassen auf, so bekommt man ein neues Monochlorhydrat (Schmp. 242°,  $[\alpha]_D^{25} - 37.16^\circ$  (EtOH), C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>·HCl), welches die Diazoreaktion nicht mehr zeigt. Das UV-Spektrum des letzteren ist mit demjenigen von (II') ähnlich und in seinem IR-Spektrum findet sich eine Laktambande bei 1657 cm<sup>-1</sup> (KBr). Die davon erhaltene freie Base bildete Prismen vom Schmp. 150° und der Drehung  $[\alpha]_D^{25} - 60.76^\circ$  (EtOH), deren Analysenwert mit C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>·

\*<sup>1</sup> Hongo, Tokyo (小林義郎).

1) XXIX. Mitt. Y. Kobayashi : Dieses Bulletin, 7, 209(1959).

2) Y. Kobayashi : *Ibid.*, 6, 273(1958).

3) Masayuki Ishikawa : *Ibid.*, 6, 71(1958).



Tafel 1.

$\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$  übereinstimmte. Die neu entstandene Base (als (II) bezeichnet) stellt also ein Stereoisomer von (II') dar, dessen Konfiguration am C-4' mit (III) identisch ist. Ferner wurde noch gezeigt, dass (II) auch im Gegensatz zu (II') ziemlich leicht veränderlich ist und wieder mit guter Ausbeute in (III) übergeht, wenn man sie in 10-proz. äthanolischer Soda-Lösung 3 Stunden lang im Sieden hält.

(II') blieb jedoch dabei unverändert, und ging erst bei 20-stündigem Kochen in einer Lösung von 10-proz. äthanolischer Kalilauge, in eine isomere Verbindung (III') vom Schmp.  $176^\circ$  und von der Drehung  $[\alpha]_D^{20} -36.9^\circ$  (EtOH) mit einer 70-proz. Ausbeute über, die eine positive Diazoreaktion zeigte. Ihr UV-Spektrum stimmte mit demjenigen von (III) gut überein und ihr IR-Spektrum zeigte eine Laktam Bande bei  $1592\text{ cm}^{-1}$  (KBr). (III') stellt also ein Stereoisomer von (III) dar, welches die Konfiguration von (II') behält.

(III') ist von (III) dadurch zu unterscheiden, dass sie, im Gegensatz zu (III), selbst bei 24-stündigem Stehenlassen in mit Chlorwasserstoff gesättigtem Alkohol keine Neigung zur Verwandlung in (II') zeigte.

(III) wurde nun durch Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  in 1-Hydroxy-2-(2-amino-5-methoxyphenyl)-8-propyl-perhydrochinolizin\*<sup>2</sup> (IV) vom  $\text{Sdp}_{0.001} 200\sim 201^\circ$  übergeführt. Das letztere war nicht kristallinisch, und wurde als prismatisches Dichlorhydrat vom Schmp.  $272\sim 273^\circ$ , charakterisiert, welches in seinem IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ) keine Laktam Bande mehr aufwies.

Der Indol-Ringschluss von (IV) erfolgte durch die modifizierte Oppenauer'sche Methode.<sup>3)</sup> (IV) wurde nämlich mit Li-*tert*-Butoxyd, Benzophenon und Benzol zusammen in einem mit  $\text{N}_2$  gefüllten Rohr 72 Stunden lang bei einer Badtemperatur von  $110\sim 120^\circ$  erhitzt. Die Reaktionsmischung ergab bei der chromatographischen Reinigung Nadeln (V) vom Schmp.  $108^\circ$  und von der Drehung  $[\alpha]_D^{26} +14.94^\circ$  in einer Ausbeute von 40%, deren Analysenzahlen mit  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ON}_2\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$  übereinstimmten. Sie wurden noch als nadelförmiges Pikrat vom Zp.  $232^\circ$  und als ebenso geformtes Chlorhydrat vom Schmp.  $219\sim 220^\circ$  charakterisiert. Ihr UV-Spektrum, welches mit demjenigen von 5'-Methoxydihydrocinchonamin sehr ähnlich ist, zeigte, dass sie ein Indol-Derivat sind. Ferner zeigten sie noch die Farbreaktion von Kaneko,<sup>4)</sup> die für die Tetrahydro- $\beta$ -carbolin-Derivate spezifisch ist. In ihrem IR-Spektrum (KBr) ist eine NH-Bande bei  $3250\text{ cm}^{-1}$  und eine weitere Bande bei  $2783\text{ cm}^{-1}$  vorhanden, die auf die Schwingungen eines *trans*-Chinolizidin-Ringes zurückzuführen ist.<sup>5)</sup> Die Konstitution von (V) wurde somit als das erzielte 2-Propyl-9-methoxy-1,3,4,6,7,12b-hexahydro-2*H*,12*H*-indolo[2,3-*a*]chinolizin festgestellt.

(III') ergab bei analoger Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  eine ölige Base (IV') vom  $\text{Sdp}_{0.001} 220\sim 230^\circ$  in einer Ausbeute von 50-proz., die wahrscheinlich einem Epimer von (IV), dem Allo-1-hydroxy-2-(2-amino-5-methoxyphenyl)-8-propylperhydrochinolizin,\*<sup>2</sup> entspricht. In Übereinstimmung damit zeigte sie in ihrem IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ) keine Laktam-Bande mehr. Ferner wurde bestätigt, dass sie eine positive Diazoreaktion zeigt und ihr UV-Spektrum mit demjenigen des *p*-Anisidins ähnlich ist. (IV') ergab bei der ganz analogen Oppenauer'schen Oxydation eine Base, die, obwohl sie sich nicht kristallisieren liess, als Pikrat vom Zp.  $229\sim 231^\circ$  mit (V) identifiziert wurde.

Der Reaktionsverlauf obiger Ableitung wurde mit Formeln in der Tafel 1 gezeigt. Mit dieser Synthese von (V) aus Chinin wurde ein Weg teilweise eröffnet, der die Alkaloide der Chinin-Rieche in diejenigen der Corynanthein- bzw. Yohimbin-Reihe überführt.

Betreffs der Konfiguration von (II) und (III) bzw. (II') und (III') möchte ich auf die

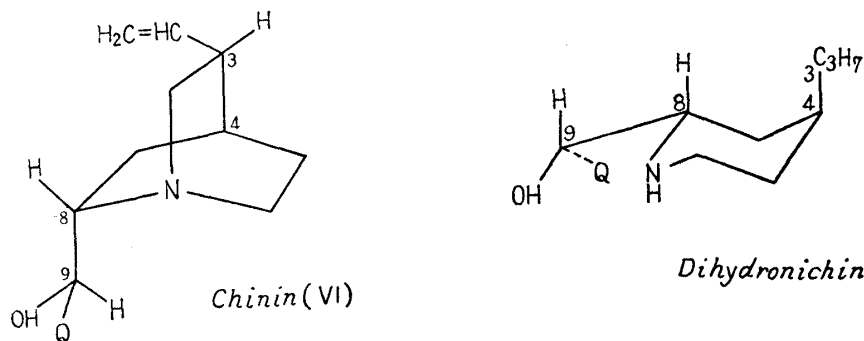
\*<sup>2</sup> Zuordnung der Normale- und Allo-Reihe für diese Substanz ist am Schluss dieser Mitteilung angegeben.

4) H. Kaneko: Dieses Bulletin, **6**, 318(1958).

5) F. Bohlmann: Angew. Chem., **69**, 641(1957).

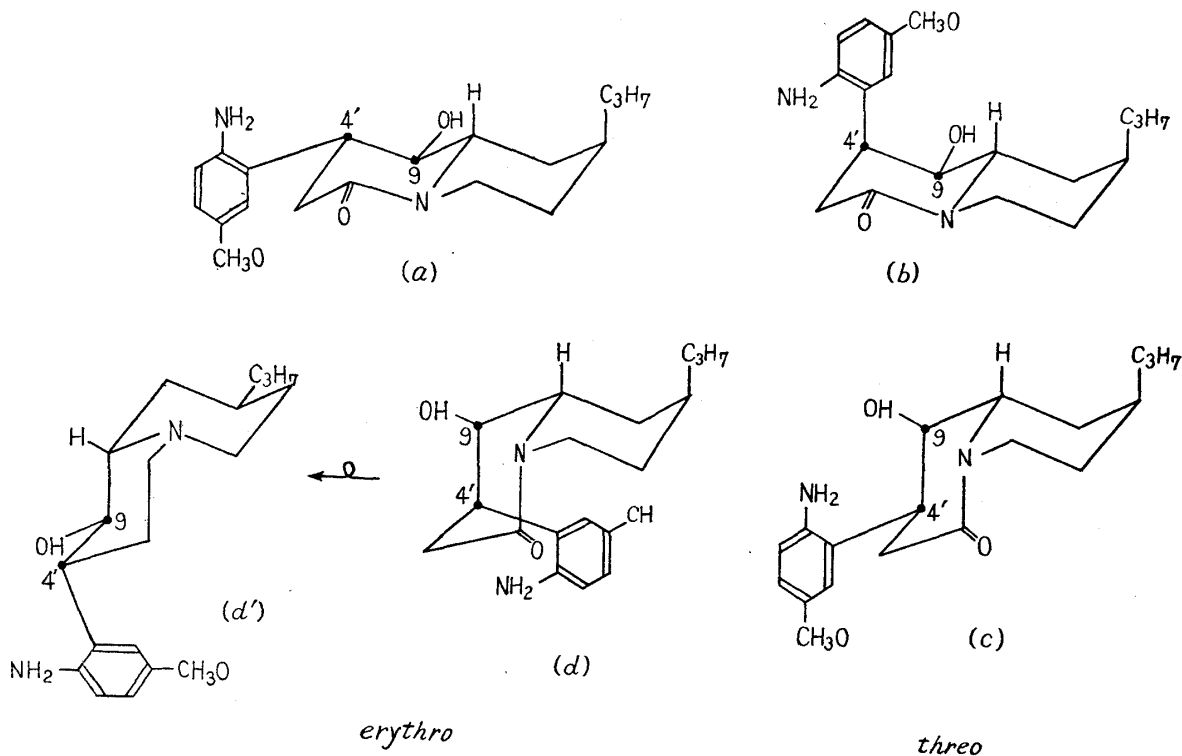
schon beschriebene Tatsache aufmerksam machen, dass die umkehrbare Veränderung zwischen (II) und (III) im Vergleich zu der entsprechenden Veränderung zwischen (II') und (III') viel leichter erfolgt. Sie wurde durch die sterische Erwägung mit einem Karotten-Modell wie folgt erklärt.

Auf Grund der Konfigurationformel des Chinins (VI) nach Prelog,<sup>6)</sup> müssen die Bindungen C-3~C-4 und C-8~C-9 in Dihydrinchin in Bezug auf seinem Piperidin-Ring *trans* liegen, und zwar, nach der heutigen Auffassung, steht die erstere axial und die letztere äquatorial, weil der Rest mit dem C-9 die grössere räumliche Beanspruchung hat (Tafel 2).



Tafel 2.

Denkt man an die Konfiguration um die 4'-9 Bindung der Aminosäure, die bei der Spaltung des *sek*-Laktam-Rings von (II) bzw. (II') entsteht, so ist eine racemoide(*threo*) und mesoide(*erythro*) Aminosäure möglich. Da für jede Aminosäure bei der Bildung eines sesselförmigen Chinolizidin-Ringes der *trans*- und *cis*-Ringschluss möglich sind, gibt es für die Konfiguration des entstandenen Chinolizidins vier Möglichkeiten, wie in der Tafel 3 schematisch gezeigt wurden.



Tafel 3.

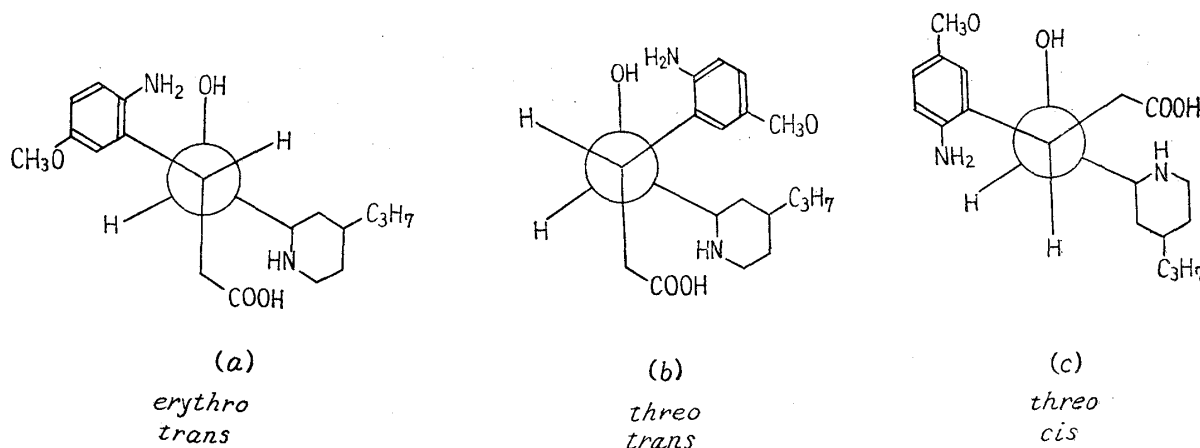
6) V. Prelog, E. Zahn : Helv. Chim. Acta, 27, 535(1944).

TABELLE I.

C-4'~C-9	Chinolizidin-Ring	C-Ring		D-Ring Propyl	Tafeln 3, 4
		Anisidyl	OH		
<i>erythro</i>	<i>trans</i>	e	e	a	(a)
	<i>cis</i>	a(e)	a(e)	a(e)	(d)(d')
<i>threo</i>	<i>trans</i>	a	e	a	(b)
	<i>cis</i>	e	a	a	(c)

e : äquatorial    a : axial

In der Tabelle I sind die dabei einzunehmenden konstellativen Lagen der Anisidyl-, Hydroxyl- und Propyl-Reste auf dem Chinolizidin-Ring gegenübergestellt. Es ist also aus der Tabelle I sowie der Tafel 3 zusehen, dass für die mesoide Aminosäure der *cis*-Chinolizidin-Ringschluss nicht möglich ist, weil sonst alle Reste die axiale Lage einnehmen müssten.\*<sup>3</sup> Berücksichtigt man die räumliche Wechselwirkung zwischen den beiden grössten Resten, so leuchtet es ein, dass die Bildung des *trans*-Chinolizidin-Rings (Tafel 4a) aus der mesoiden Aminosäure mit minimaler Wechselwirkung verläuft. Der Ring wird daher am leichtesten gebildet werden und infolgedessen auch am leichtesten verseift werden, was mit dem Verhalten von (III) übereinstimmt. Unter den zwei Bildungsmöglichkeiten aus der racemoiden Aminosäure, die nicht so leicht erfolgen können, scheint der Ringschluss zum *cis*-Chinolizidin-Ring (Tafel 4c) etwas günstiger zu sein als zum *trans*-Chinolizidin-Ring (Tafel 4b).



Tafel 4.

Hieraus lässt sich schliessen, dass (II) über die mesoide Aminosäure zu (III) und (II') über die racemoide Aminosäure zu (III') abgeleitet wurde. Die Konfiguration am C-4' des 2'-Oxohexahydrochinins wurde somit als (II) und (II'), und die Konstitutionsformel des

TABELLE II. Optische Drehung

2'-Oxohexahydrochinin		2'-Oxohexahydrochinin		Chinolizidin-Laktam Derivat	
	$[\alpha]_D$		$[\alpha]_D$		$[\alpha]_D$
<i>normal</i>	{ EtOH    - 6.1°	(II)	{ EtOH    -68.76°	(III)	EtOH    +92.90°
	{ N-HCl   -32.3°	Fp. 150°	{ HCl     -73.43°	Fp. 194°	
<i>allo</i>	{ EtOH    +35.5°	(II)·HCl	EtOH    -37.16°	(III)·HCl	EtOH    +27.57°
	{ HCl     -30.9°	Fp. 242°	{ HCl     -22.94°	Fp. 205°	
		(II')	{ EtOH    -13.6°	(III')	EtOH    -36.9°
		Fp. 237°	{ HCl     -22.94°	Fp. 174°	

\*<sup>3</sup> Mit der Ring-Inversion können alle Reste die äquatoriale Lage (Tafel 3d') einnehmen, die eigentlich für am stabilsten gehalten wird. Diese Möglichkeit fällt trotzdem aus, weil diese Form erst durch Inversion über den energetisch ungünstigsten Zustand (Tafel 3d) entstehen kann.

2-Propyl-9-methoxy-1,3,4,6,7,12b-hexahydro-2*H*,12*H*-indolo[2,3-*a*]chinolizins im Hinblick auf die charakteristische IR-Bande eines *trans*-Chinolizidins als (V) in der Tafel 1 wiedergegeben.

Ferner wurde aus dem Vergleich der Drehungen von (II) und (II') mit denjenigen beider isomerer 2'-Oxo-hexahydrochinine (Tabelle II) angenommen, dass (II) der *normal*- und (II') der *allo*-Reihe anzuordnen ist.

Diese Arbeit wurde unter der gütigen Leitung von Herrn Prof. Ochiai durchgeführt, wofür ich mich zu grossem Dank verpflichtet fühle.

### Experimentell.

**2'-Hydroxydihydronichin (I)**— $[\alpha]_D^{23} -12.52^\circ$  (EtOH,  $c=1.34$ ,  $\alpha=-0.17^\circ$ ).

**1-Hydroxy-2-(2-amino-5-methoxyphenyl)-8-propylperhydrochinolizin-4-on (III)**—5.5 g 2'-Hydroxydihydronichin in 30 ccm MeOH wurden mit 5 g Raney-Ni, nach dem Verfahren W-6<sup>7)</sup> hergestellt, in einem Autoklaven mit initialem  $H_2$ -Druck vom 90~100 Atm. und unter Umrühren bei 90~100° 15 Std. lang erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung vom Katalysator befreit, der Katalysator mit MeOH mehrmals gewaschen und die Waschlösung mit dem Filtrat vereinigt. Beim Einengen dieser Lösung schieden sich 1.4 g farblose Prismen vom Schmp. 190° aus. Die Mutterlauge ergab beim Einengen noch 0.4 g derselben Kristalle. Die letzte Mutterlauge wurde eingedampft, der Rückstand durch eine Alumina-Säule chromatographisch gereinigt und noch 0.5 g derselben Kristalle erhalten. Beim Umkristallisieren bildeten sie Prismen vom Schmp. 193~194°. Die gesamte Ausbeute betrug 2.3 g (42% d. Th.). Diazotest: positiv.  $[\alpha]_D^{10} +92.90^\circ$  (EtOH,  $c=1.01$ ,  $\alpha=+0.94^\circ$ ).  $C_{19}H_{28}O_3N_2 \cdot \frac{1}{4}H_2O$ —Ber.: C, 67.75; H, 8.49; N, 8.32. Gef.: C, 68.17; H, 7.92; N, 8.02. UV  $\lambda_{max}^{EtOH} m\mu$  (log  $\epsilon$ ): 235(3.88), 299(3.51).

Hydrochlorid: Die beim Auflösen von (III) in 10-proz. HCl gleich ausgeschiedenen Kristalle bzw. der Rückstand, der durch Auflösen von (III) in MeOH-HCl und durch Abdampfen der Lösung unter vermindertem Druck bei Zimmertemperatur erhalten wurde, wurden aus AcOEt-MeOH umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 205°.  $[\alpha]_D^{25} +27.57^\circ$  (95% EtOH,  $c=0.58$ ,  $\alpha=+0.16^\circ$ ).  $C_{19}H_{28}O_3N_2 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ —Ber.: C, 60.49; H, 7.94; N, 7.41. Gef.: C, 60.40; H, 7.75; N, 7.36. UV  $\lambda_{max}^{EtOH} 275, 300 m\mu$ .

**2'-Oxo-hexahydronichin (II)**—0.4 g (III) wurden in 25-proz. äthanolischer HCl gelöst und eine Nacht stehengelassen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand aus einer Mischung von MeOH, AcOEt und Benzol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 242° (II-Chlorhydrat). Die Ausbeute: 0.29 g.  $[\alpha]_D^{26} -37.16^\circ$  (EtOH,  $c=1.32$ ,  $\alpha=-0.49^\circ$ ). Das UV-Spektrum ist mit demjenigen des Allo-2'-oxo-hexahydronichinhydrochlorids sehr ähnlich.  $C_{19}H_{28}O_3N_2 \cdot HCl$ —Ber.: C, 61.87; H, 7.87; N, 7.59. Gef.: C, 61.81; H, 7.89; N, 7.56.

Der Rückstand aus der Mutterlauge der Umkristallisation zeigte in seinem IR-Spektrum keine Lakton-Bande.

80 mg dieses Hydrochlorids ergaben beim Befreien mit konz. Ammoniak und Umkristallisieren der Base aus einer Mischung von Äther, Petroläther und Benzol 60 mg farblose Prismen (II) vom Schmp. 150°.  $[\alpha]_D^{25} -68.76^\circ$  (EtOH,  $c=0.78$ ,  $\alpha=-0.537^\circ$ ).  $C_{19}H_{28}O_3N_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ —Ber.: C, 66.83; H, 8.56; N, 8.21. Gef.: C, 67.20; H, 8.53; N, 7.88. UV  $\lambda_{max}^{EtOH} m\mu$ : 258, 297. Ein Teil dieser Base geht schon beim Umkristallisieren in das (III) von Schmp. 194° über, wenn man etwas länger erhitzt.

30 mg (II) wurden in einer Mischung aus gleichem Teil von 10-proz.  $Na_2CO_3$ -Lösung und EtOH 3 Std. lang auf dem Wasserbad am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit  $CHCl_3$  ausgezogen, die  $CHCl_3$ -Lösung nach dem Trocknen über  $Na_2SO_4$  eingengt und der Rückstand aus MeOH umkristallisiert. 14 mg Prismen vom Schmp. 194°. Eine Mischprobe mit (III) zeigte keine Schmelzpunktdepression.

**Allo-2'-oxo-hexahydronichin (II')**—Die Mutterlauge von (III), die die Reduktionsprodukte von (I) noch enthält, wurde eingengt und stehengelassen. Hierbei schieden sich Kristalle aus, die bei wiederholtem Umkristallisieren aus MeOH 100 mg Prismen (II') vom Schmp. 237° bildeten.  $[\alpha]_D^{15} -13.6^\circ$  (EtOH,  $c=0.41$ ,  $\alpha=-0.06^\circ$ ).  $[\alpha]_D^{15} -22.94^\circ$  (N-HCl,  $c=0.95$ ,  $\alpha=-0.22^\circ$ ). UV  $\lambda_{max}^{EtOH} m\mu$  (log  $\epsilon$ ): 258(4.04), 291(3.44).

Hydrochlorid: Schmp. 170°.  $C_{19}H_{28}ON_2 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ —Ber.: C, 60.49; H, 7.94; N, 7.41. Gef.: C, 60.40; H, 8.18; N, 6.76.

(II') wurde mit einer Mischung aus gleichem Teil von 10-proz.  $Na_2CO_3$ -Lösung und EtOH 3 Std. lang im Sieden gehalten, wobei die regenerierte Base keine Neigung zur Kristallisation zeigte. Ihr UV-Spektrum stimmte jedoch mit demjenigen des 2'-Oxo-hexahydronichins überein.

**Allo-1-hydroxy-2-(2-amino-5-methoxyphenyl)-8-propylperhydrochinolizin-4-on (III')**—(i) 50 mg (II') wurden in 10 ccm 10-proz. äthanolischer KOH-Lösung 20 Std. bei 120~140° (Badtemp.) am Rückfluss

7) Org. Syntheses, 29, 24.

erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit  $\text{CO}_2$  eingeleitet, das vom ausgeschiedenen  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  abfiltrierte Filtrat eingengt und der Rückstand nach einmaligem Ansäuern mit 10-proz.  $\text{HCl}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ -alkalisch gemacht und in  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen. Die  $\text{CHCl}_3$ -Schicht wurde nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  eingedampft und der Rückstand in einer Mischung von Petrolbenzin und Benzol durch eine  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule chromatographiert. Die 1. Fraktion ergab beim Umkristallisieren aus Äther 35 mg farblose Tafeln (III') vom Schmp.  $176^\circ$ . Eine Mischprobe mit (III) schmolz bei  $160^\circ$ . Diazotest: positiv.  $[\alpha]_D^{20} -36.9^\circ$  (EtOH,  $c=0.48$ ,  $\alpha=-0.18^\circ$ ).  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_2$ -Ber.: C, 68.68, H, 8.49; N, 8.43. Gef.: C, 68.97; H, 8.12; N, 8.07. UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$   $m\mu$  ( $\log \epsilon$ ): 235(3.93), 301(3.53). UV:  $\lambda_{\text{max}}^{1\text{N-HCl}}$  274  $m\mu$  ( $\log \epsilon$  3.25).

Die zweite Fraktion, die 10 mg syrupöse Base bildete, zeigte keine Diazoreaktion und ihr UV-Spektrum zeigte, dass sie ein 2'-Oxohexahydronichin-Typ ist.

(ii) Die Mutterlauge, die nach dem Abtrennen von (III) und (II') aus der Reduktionslösung von (I) zurückblieb, wurde noch eingengt, der sich allmählich dunkelbraun färbende amorphe Rückstand (3 g) in einer Lösung von Benzol durch eine  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule chromatographiert und anschließend mit einer Benzol-MeOH-Mischung mit immer steigender Konzentration von MeOH (1~5%) entwickelt.

Frakt. Nr.	Entwicklungsmittel	Schmp. ( $^\circ\text{C}$ )	Gewicht (g)	Diazotest	UV	Bestandteil
1	Benzol	237	5~10 mg	—		(II')
2	"	194	90~150 mg	+		(III)
3	Benzol+5% MeOH	syrup.	1.0	+	(III)	(II') (III) (III')
4	"	syrup.	0.6	∓	(II')	(II')
5	Benzol+MeOH(2:1)	syrup.	0.5	+	(III)	(II') (III) (III')
6	"	syrup.	0.2	∓	(II')	(II)

Die Fraktionen 3 und 5 ergaben beim Umkristallisieren aus  $\text{AcOEt}$  0.35 g Kristalle vom Schmp.  $194^\circ$ (III).

0.5 g der Fraktion 4 wurden mit 20 ccm 10-proz. äthanolischer  $\text{KOH}$ -Lösung 16 Std. lang im  $\text{N}_2$ -Strom am Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung wie beim Versuch (i) wurden 80 mg Tafeln vom Schmp.  $174^\circ$  (aus Äther) als erstes Eluat des Chromatogramms erhalten, die bei einer Mischprobe mit (III') keine Schmelzpunktdepression zeigten. Als zweites Eluat wurden 0.2 g amorphe syrupöse Substanz gewonnen, deren UV-Spektrum zu demjenigen des 2'-Oxohexahydronichin-Typs gehörte und deren Diazotest negativ war. Der übrige harzartige Teil blieb auf der oberen Schicht der  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule adsorbiert.

**Druckhydrierung des 2'-Hydroxydihydronichins bei gelinderer Bedingung**—1.5 g 2'-Hydroxydihydronichin wurden mit 1 g Raney-Ni 12 Std. unter initialem Druck von 90 Atm. bei  $90^\circ$  reduziert. Nach analoger Aufarbeitung wie bei der stärkeren Bedingung wurden 0.18 g Kristalle (III) vom Schmp.  $194^\circ$  erhalten. Die Mutterlauge ergab beim Einengen keine kristallinische Substanz mehr. Sie wurde eingedampft und der Rückstand mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert und die  $\text{CHCl}_3$ -Lösung durch eine  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule chromatographiert.

Frakt. Nr.	Entwicklungsmittel	Schmp. ( $^\circ\text{C}$ )	Gewicht (mg)	Diazotest	Typ des UV-Spektrums
1	$\text{CHCl}_3$		300	+	Anisidin
2	"		100	±	2'-Oxohexahydronichin
3	"	194	5	+	
4	$\text{CHCl}_3+1\%$ MeOH		400	—	2'-Oxohexahydronichin
5	"	194	5	+	
6	"		100	—	2'-Oxohexahydronichin

Aus diesem Ergebnis wurde entnommen, dass die Fraktionen 2, 4 und 6 höchstwahrscheinlich je ein Gemisch von (II) und (II') darstellen. Sie zeigten aber beim Impfen mit dem Kristall von (II) bzw. (II') keine Neigung zur Kristallisation.

**1-Hydroxy-2-(2-amino-5-methoxyphenyl)-8-propylperhydrochinolizin (IV)**—Zu 60 ccm getrocknetem Tetrahydrofuran wurden 1.2 g  $\text{LiAlH}_4$  gegeben und 20 Min. lang bei Zimmertemp. unter Ausschluss von Feuchtigkeit und  $\text{CO}_2$  umgerührt. Zu dieser Suspension wurden 0.83 g (III) (getrocknet bei  $70^\circ$  unter vermindertem Druck) in 100 ccm Tetrahydrofuran innerhalb von 20 Min. bei Zimmertemp. und unter Umrühren eingetropt und anschließend 6 Std. lang bei  $69^\circ$  (Ölbadtemp.) am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Stehenlassen über Nacht mit Wasser gesättigtem Tetrahydrofuran zersetzt und das dabei ausgeschiedene Metallhydroxyd abgesaugt. Das letztere wurde weiter zweimal mit Tetrahydrofuran, anschließend 3 mal mit Äther gewaschen und das vereinigte Filtrat nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  bei vermindertem Druck und unter  $\text{N}_2$ -Strom eingedampft. Der orangerot gefärbte syrupöse Rückstand ergab bei der Destillation im Vakuum 0.67 g Hauptfraktion, die bei 0.001 mm Druck bei  $200\sim 210^\circ$  (Badtemp.) überdestillierte und beim Kühlen erstarrte. UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$   $m\mu$  ( $\log \epsilon$ ): 235(3.87), 299(3.44);  $\lambda_{\text{max}}^{1\text{N-HCl}}$   $m\mu$  ( $\log \epsilon$ ): 275(3.24), 310.

Hydrochlorid: Farblose Prismen vom Schmp. 272~273° aus AcOEt-MeOH.  $C_{19}H_{30}O_2N_2 \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{4}H_2O$ —Ber.: C, 57.64; H, 8.21; N, 7.08. Gef.: C, 57.30; H, 8.27; N, 7.61.

**Allo-1-hydroxy-2-(2-amino-5-methoxyphenyl)-8-propylperhydrochinolizin (IV')**—Eine Lösung von 0.32 g (III') in 50 ccm Tetrahydrofuran wurde in einer Suspension von 0.6 g  $LiAlH_4$  in 30 ccm Tetrahydrofuran ganz analog wie oben reduziert und aufgearbeitet. 0.17 g ölige Base vom  $Sdp_{0.001}$ . 220~230° (Badtemp.). Diazotest: positiv. In ihrem IR-Spektrum ist die Laktam-Bande von (III') verschwunden.

**2-Propyl-9-methoxy-1,3,4,6,7,12b-hexahydro-2H,12H-indolo[2,3-a]chinolizin (V)**—(i) 1.0 g getrocknetes (IV) wurde mit 1.35 g Li-*tert*-Butoxyd und 9 g Benzophenon in 3.5 ccm Benzol suspendiert und in einem mit  $N_2$ -Strom gesättigten Einschlussrohr 72 Std. lang auf 110~120° (Ölbadtemp.) erhitzt. Nach 8 Std. wurde der Inhalt klar, färbte sich orangerot und nach 48 Std. schied sich eine gelatinartige Masse aus. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 10-proz. HCl extrahiert, die dabei in 10-proz. HCl ungelöste Substanz abfiltriert und diese bis zur vollkommenen Entfernung von Benzophenon mit Benzol gewaschen. Die HCl-Schicht wurde auch mit Benzol umgeschüttelt, wobei sich aus der Benzolschicht beim Stehen über Nacht Kristalle ausschieden, die abfiltriert und nochmals mit Benzol gewaschen wurden. Die gesamten kristallinen Teile wurden mit der 10-proz. HCl-Schicht zusammen durch Ammoniak alkalisch gemacht, mit  $CHCl_3$  ausgezogen und die  $CHCl_3$ -Phase nach dem Trocknen über  $Na_2SO_4$  durch eine  $Al_2O_3$ -Säule chromatographisch gereinigt. 0.4 g farblose Nadeln (V) aus Äther vom Schmp. 108°. Diazotest: negativ.  $[\alpha]_D^{26} +14.94^\circ$  (EtOH,  $c=1.37$ ,  $\alpha=+0.205^\circ$ ).  $C_{19}H_{26}ON_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ —Ber.: C, 74.23; H, 8.85; N, 9.11. Gef.: C, 74.18; H, 8.66; N, 8.95. UV  $\lambda_{max}^{EtOH}$ : 281~282 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  3.96). Farbreaktion eines Tetrahydro- $\beta$ -carbolins nach Kaneko<sup>4)</sup>: Blau.

Pikrat: Orangerote Nadeln aus MeOH, Zp. 232°.  $C_{19}H_{26}ON_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ —Ber.: C, 56.92; H, 5.54; N, 13.28. Gef.: C, 57.21; H, 5.60; N, 12.78.

Hydrochlorid: Nadeln aus Aceton vom Schmp. 219~220°.

(ii) 0.17 g (IV') wurden ganz analog wie beim Versuch (i) mit 0.27 g Li-*tert*-Butoxyd und 1.8 g Benzophenon oxydiert und aufgearbeitet. Beim Chromatographieren des Reaktionsproduktes wurde der unter einer UV-Lampe fluorescierte Anteil (10 mg) gesammelt. Der letztere liess sich nicht kristallisieren, bildete jedoch ein nadelförmiges Pikrat vom Zp. 229~231°, welches bei einer Mischprobe mit dem beim Versuch (i) erhaltenen Pikrat vom Zp. 232° keine Depression des Auftau- u. Zersetzungspunktes zeigte. Diazotest: negativ. UV:  $\lambda_{max}^{EtOH}$  281 m $\mu$ .

### Zusammenfassung

2'-Hydroxydihydronichin (I) wurde durch die in der Tafel 1 angegebenen Reaktionsstufen in die Verbindung (V) mit dem Tetrahydro- $\beta$ -carbolin-Skelett übergeführt. Die sterische Beziehung der Zwischenprodukte, (II), (II'), (III), und (III') wurde diskutiert.

(Eingegangen am 29. November, 1958)

UDC 547.856.1 : 546.172

### 89. Kikuo Adachi: Studies on Condensed Systems of Aromatic Nitrogenous Series. XXI.<sup>1)</sup> Mode of Formation of Quinazoline 3-Oxides from Quinazoline and Hydroxylamine.

(Pharmaceutical Faculty, University of Kanazawa\*)

In the preceding papers, a novel method was described for synthesizing quinazoline 3-oxide from corresponding quinazoline,<sup>2)</sup> 4-alkoxyquinazoline,<sup>3)</sup> and 4-methylquinazoline<sup>1)</sup> with the action of hydroxylamine but without use of any oxidizing agent. 4-Aminoquinazoline and 4-methylquinazoline 3-oxides were obtained directly in the reaction with hydroxylamine, but quinazoline 3-oxide was prepared by treating an intermediate product with acetone.

\* Tsuchitoribanaga-machi, Kanazawa (足立亀久夫).

1) Part XX: Yakugaku Zasshi, **77**, 514(1957).

2) K. Adachi: *Ibid.*, **77**, 507(1957).

3) *Idem.*: *Ibid.*, **77**, 510(1957).