

AcOH, treated with charcoal and shaken with Adams' platinum catalyst (ca. 1 g.) to eliminate all traces of H₂S. The H₂S free filtrate was hydrogenated with another catalyst, PtO₂ (1 g.), at atmospheric pressure for 2 hr. After consuming 15 ml. of H₂, the catalyst was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo* at about 50° to a small quantity, made basic with NaOH and extracted with ether. Evaporation of ether yielded a pale brown oil (0.265 g.) which gradually solidified. This mixture was dissolved in benzene and placed on Al₂O₃ (10 g., Brockmann), eluted with benzene to give a crystalline mixture (0.167 g., m.p. 130~142°), which was rechromatographed on Al₂O₃ (12 g.) with benzene. The first fraction was identified as the starting material (XVI), and the middle fractions are still mixtures of XIVb and XVI judging from their IR spectra. Crystals of m.p. 138~142° were collected from the last fractions and recrystallized from benzene-petr. ether to give colorless rods (XIVb), m.p. 144° (29 mg.). $[\alpha]_D^{25} + 10^\circ$ (c=1.2, benzene). *Anal.* Calcd. for C₁₈H₂₆O₂N₂S: C, 64.63; H, 7.84; N, 8.38. Found: C, 64.82; H, 7.95; N, 8.26. The IR spectrum in CHCl₃ and PPC are completely identical with those of XIVa, and no melting point depression was observed on admixture with XIVa. At least more than one third of this epimerization product was estimated to be XIVb by its IR, but a good separation of XIVb from XVI with Al₂O₃ column seemed to be so difficult that XIVb could not be obtained in good yield.

The authors express their deep gratitude to Emeritus Professor (Tokyo University) E. Ochiai, for his continuous interest throughout this study and Professor T. Okamoto of Tokyo University for his generous gift of (–)-cytisine. They are also grateful to Misses H. Yamanouchi, K. Hayashi and N. Kurosawa of Institute of Applied Microbiology, Tokyo University, for microanalyses and infrared spectra.

Summary

The chemical interrelations between (+)-epilupinine (K) and (–)-anagyrene (I), and then between I and (–)-cytisine (XII) were carried out. Consequently the absolute configurations of (–)-anagyrene (I), (–)-cytisine (XII) and related alkaloids were clarified.

(Received November 13, 1964)

[Chem. Pharm. Bull.]
13(4) 500~503 (1965)

UDC 547.831.3.07

66. Fumio Yoneda, Takuyuki Miyamae und Yoshihiro Nitta : Synthese der 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-derivate.

(Forschungslaboratorium, Chugai Pharmaz. A. G.*¹)

Das seit einigen Jahren als neues Antihistaminikum in die Therapie eingeführte 1-*p*-Chlorbenzyl-2-(1-pyrrolidinylmethyl)benzimidazol (Allercur) (I) unterscheidet sich strukturell vom früheren Antihistaminikum Antergan (II) nur durch den Ringschluss durch ein Heteroatom Stickstoff.

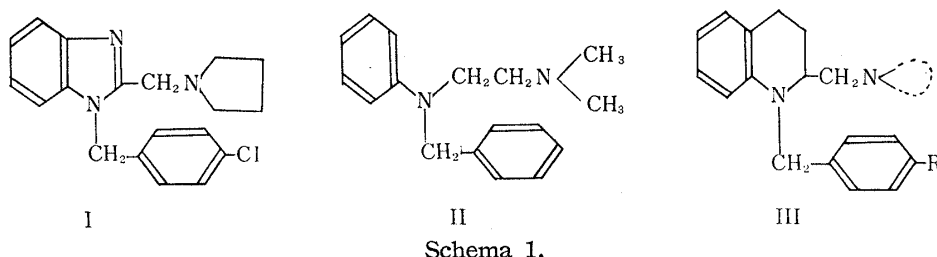
In Betrachtung der chemischen Ähnlichkeit zum I, synthetisierten wir diesmal 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-derivate (III), die durch den Ersatz eines Stickstoffs vom I durch eine Äthylenbrücke aufgebaut sind und es wurde geprüft, ob die Äthylenbrückensubstitution die Antihistamin-Wirkung im Vergleich zu I wesentlich verändert.

Im nachfolgenden berichten wir über die Erkenntnisse, die wir in Versuchen hierüber gewonnen haben.

Als Ausgangsmaterial wurde 2-Chlormethylchinolin (IV) benutzt. IV kann nach dem Kobayashi'schen Verfahren¹⁾ bei der Chlorierung vom aus Chinaldin-N-oxyd übergeführten 2-Chinolin methanol mit Thionylchlorid hergestellt werden.

*¹ Takataminami-cho, Toshima-ku, Tokio (米田文郎, 宮前卓之, 新田義博).

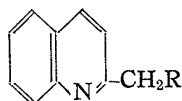
1) G. Kobayashi: Yakugaku-Zasshi, 74, 791 (1954).



Schema I.

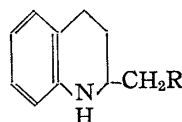
IV lieferte beim Einwirkenlassen von Dimethylamin, Pyrrolidin, Piperidin bzw. Morpholin 2-Dimethylaminomethyl-(V), 2-(1-Pyrrolidinylmethyl)-(VI), 2-Piperidinomethyl-(VII)²⁾ bzw. 2-Morpholinomethylchinolin (VIII) (Tabelle I).

TABELLE I.



Nr.	R	Sdp. (°C)	Schmp. (°C)	Summen-Formel	Ber. (%)			Gef. (%)		
					C	H	N	C	H	N
V		130~135/ 3 mmHg	Dipikrat 172	C ₂₄ H ₂₀ O ₁₄ N ₈	44.73	3.13	17.39	44.78	3.51	17.54
VI		154~156/ 4 mmHg	Dipikrat 145	C ₂₆ H ₂₂ O ₁₄ N ₈	46.57	3.31	16.71	46.84	3.34	16.82
VII		162~164/ 4 mmHg	Monopikrat 137~138	C ₂₁ H ₂₁ O ₇ N ₅	55.38	4.65	15.38	55.61	4.90	15.62
VIII		160~165/ 3 mmHg	Monopikrat 171~172	C ₂₀ H ₁₉ O ₈ N ₅	52.52	4.19	15.31	52.65	4.14	15.40

TABELLE II.



Nr.	R	Sdp. (°C)	Schmp. (°C)	Summen-Formel	Ber. (%)			Gef. (%)		
					C	H	N	C	H	N
IX		120~125/ 2 mmHg	Monopikrat 125~127	C ₂₄ H ₂₄ O ₁₄ N ₈	44.45	3.73	17.28	44.22	3.48	17.10
X		150~160/ 3 mmHg	Dipikrat 143	C ₂₆ H ₂₆ O ₁₄ N ₈	46.30	3.89	16.61	46.38	4.09	16.70
XI		155~157/ 3 mmHg	Dipikrat 147~148	C ₂₇ H ₂₈ O ₁₄ N ₈	47.10	4.10	15.24	49.39	4.27	15.31
XII		Schmp. 90°	Dipikrat 139~140	C ₂₆ H ₂₆ O ₁₅ N ₈	45.22	3.80	16.23	44.93	3.96	16.19

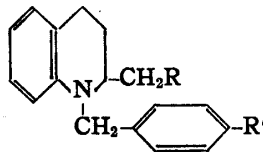
Dann wurden Versuchen gemacht, V~VIII in Gegenwart von Raney-Nickel in äthanolischer Lösung unter Druck zu reduzieren, wobei Pyridinkerne selektiv hydriert wurden und also 2-Dimethylaminomethyl-(IX), 2-(1-Pyrrolidinylmethyl)-(X), 2-Piperidinomethyl-(XI) sowie 2-Morpholinomethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (XII) gewonnen wurden (Tabelle II). Über IX findet sich bereits eine Unterlage von Leonard, *et al.*³⁾ in der Literatur, wonach IX durch Methylierung des 2-Aminomethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin mit Jodmethyl gewonnen werden kann. Das Pikrat des von uns erhaltenen IX schmolz bei 112° ebenfalls in Übereinstimmung mit den obenerwähnten Angaben.

2) E. Ochiai, *et al.*: Yakugaku-Zasshi, **80**, 339 (1960).

3) N.J. Leonard, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., **73**, 3325 (1951).

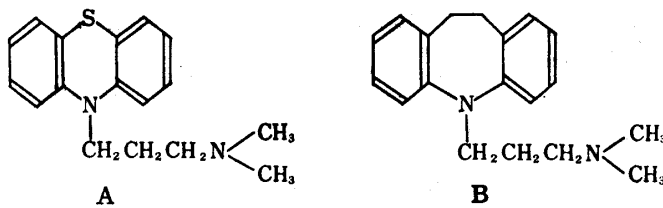
X~XII lieferten weiter durch Einwirkung von Benzylchlorid bzw. *p*-Chlorbenzylchlorid in Gegenwart von Natriumamid in Toluol die Bezweckten, 1-Benzyl-2-substituierte-1,2,3,4-tetrahydrochinoline (XIII~XX) (Tabelle III).

TABELLE III.



Nr.	R	R'	Schmp. (°C) Chlorhydrat	Summen- Formel	Ber. (%)			Gef. (%)		
					C	H	N	C	H	N
XIII	-N<CH ₃ CH ₃	H	230	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ Cl	72.02	7.95	8.84	71.78	8.07	8.57
XIV	-N<CH ₃ CH ₃	Cl	233~236	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ Cl ₂	64.96	6.89	7.97	65.45	6.59	7.56
XV	-N<CH ₂ CH ₂	H	209~210	C ₂₁ H ₂₇ N ₂ Cl	73.56	7.94	8.17	73.28	8.02	8.00
XVI	-N<CH ₂ CH ₂	Cl	234~235	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ Cl ₂	67.11	6.95	7.42	66.97	6.97	7.28
XVII	-N<CH ₂ CH ₂	H	230~231	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ Cl	74.03	8.19	7.85	73.91	8.29	7.60
XVIII	-N<CH ₂ CH ₂	Cl	233~234	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ Cl ₂	67.52	7.21	7.16	67.27	7.22	6.99
XIX	-N<CH ₂ CH ₂	H	202~205	C ₂₁ H ₂₇ N ₂ OCl	70.28	7.58	7.80	70.88	7.70	7.35
XX	-N<CH ₂ CH ₂	Cl	208~211	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ OCl ₂	64.12	6.66	7.12	63.75	6.81	6.71

Nach der pharmakologischen Prüfung*² waren XIII~XX kaum antihistamin- oder antiserotoninwirksam. Es ist aber interessant, daß XVI und XIX eine Imipramin ähnliche zentralnervöse Wirkung aufwiesen und ferner XV eine milde diuretische Wirkung aufwies. Diese Tatsache führt zu der Folgerung, daß die pharmakologische Veränderung, die durch die Äthylenbrückensubstitution eines Stickstoffs vom I verursacht wurde, dem pharmakologischen Zusammenhang zwischen Promazin (A) und Imipramin (B) sehr ähnlich sei.



Schema 2.

Experimentelles*³

2-Dimethylaminomethylchinolin (V)—17.8 g 2-Chlormethylchinolin wurden in 100 ml EtOH-Lösung, die 9 g Dimethylamin enthielt, gelöst und unter Druck bei 120° 2 Stdn. lang erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 10% iger Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Das Äther-Extrakt wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, Äther abgedampft und der ölige Rückstand im Vakuum destilliert, wobei sich 17.1 g V vom Sdp₃ 115~117° erhalten ließen.

Monopikrat: Schmp. 158°, Dipikrat: Schmp. 172°.

VI, VII sowie VIII ließen sich ganz analogerweise wie oben erhalten (Tabelle I).

2-Dimethylaminomethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (IX)—Eine Lösung von 18.6 g V in 100 ml EtOH wurde in Gegenwart von 2.5 g Raney-Nickel im Autoklaven unter 100 at Wasserstoffdruck bei 100° 5 Stdn.

*² In unserer pharmakologischen Abteilung durchgeführt; Herrn Dr. M. Tamura und Mitarbeitern sei dafür gedankt.

*³ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

lang geschüttelt, vom Raney-Nickel abfiltriert und EtOH abdestilliert. Der hierbei erhaltene Rückstand wurde im Vakuum destilliert, wobei **X** bei 120~125°/2 mmHg gewonnen wurde. Die Ausbeute betrug 18.1 g (95% d. Th.). (**X**), (**XI**) sowie (**XII**) wurden analogerweise wie oben erhalten (Tabelle 2).

1-Benzyl-2-dimethylaminomethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (XIII)—3.9 g NaNH₂ wurden zu getrocknetem Toluol hinzugefügt, dazu 19 g **X** in 20 ml Toluol unter Umrührung bei 60° zugetropft. Nachdem die Lösung bei 80° 1 Std. behalten wurde, wurde 12.7 g Benzylchlorid zugetropft, unter Rückfluß noch weitere 5 Stdn. erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit 10% iger Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Das Äther-Extrakt wurde mit 10% iger Salzsäure ausgezogen, die erhaltene HCl-Lösung mit 10% iger Natronlauge neutralisiert und mit Äther wieder ausgezogen. Der Äther-Auszug wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, dazu getrockneter HCl eingeleitet, der hierbei abfallende Niederschlag abgesaugt und aus Isoamylalkohol umkristallisiert, wobei sich das Chlorhydrat vom **XIII** erhalten ließ. Farblose Prismen vom Zers. Pkt. 230°. Ausbeute: 26.3 g (83% d. Th.). **XIV**~**XX** wurden analogerweise wie oben erhalten (Tabelle III).

Zum Schluß sind wir Herrn Dr. T. Akiba, dem Direktor unseres Laboratoriums, für die Anregung zu dieser Arbeit und das entgegengebrachte Interesse zu großem Dank verpflichtet.

Zusammenfassung

Durch Einwirkung von sekundären Aminen auf 2-Chlormethylchinolin wurden 2-Aminomethylchinolin-derivate erhalten. Die letzteren wurden in Gegenwart von Raney-Nickel unter Druck katalytisch reduziert. Die so erhaltenen 2-Aminomethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoline lieferten durch Einwirkung von Benzylchlorid bzw. *p*-Chlorbenzylchlorid 1-Benzyl-2-aminomethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoline.

(Eingegangen am 22. Oktober 1964)

[Chem. Pharm. Bull.]
[13(4) 503-510 (1965)]

UDC 547.834.2.07

67. Tetsuo Miyadera: Studies on Quinolizinium Salts. III.*¹ Ring Opening Reactions of Monomethylquinolizinium Bromides by Phenylmagnesium Bromide.

(Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.*²)

In an earlier paper*¹ dealing with the reactions of quinolizinium bromide (**I**) toward various Grignard reagents, it was shown that the C₄-N bond of **I** was readily cleaved by anionic moiety of Grignard reagents furnishing 1-*cis*-3-*trans* isomer (**II**) of 1-(2-pyridyl)-4-substituted-1,3-butadiene accompanied by a small amount of *trans-trans*-isomer (**III**).

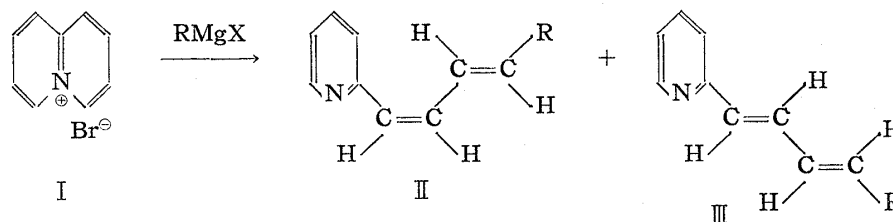


Chart 1.

*¹ Part II. T. Miyadera, E. Ohki, I. Iwai: This Bulletin, 12, 1344 (1964).

*² 2-58, 1-Chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo (宮寺哲男).