

[Chem. Pharm. Bull.]
15(6) 793~796 (1967)

UDC 547.834.2.07

97. Makoto Takahashi und Ryōsuke Tanabe : Ableitung von
9-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydroindolo[2,3-*a*]-
chinolizin aus 6-Methylchinolin.*¹

(ITSUU Laboratory*²)

In Fortsetzung der Versuche^{1,2)} zur Ableitung von Derivaten des Octahydroindolochinolizins aus dem entsprechenden Chinolin haben wir *trans*-9-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin (VIII) aus 4-Chlor-6-methylchinolin-1-oxyd hergestellt.

(Eingegangen am 15. August 1966)

In Fortsetzung der Versuche über die Ableitung^{1,3)} von 1,2,3,4,6,7,12,12*b*-Octahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin-Derivat aus dem entsprechenden Chinolin-Derivat wurde nun 9-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin (VIII) analogerweise aus 4-Chlor-6-methylchinolin-1-oxyd und 2-Pyridinacetonitril nach den im Schema 1 mit Formeln gezeigten Reaktionsstufen hergestellt.

α -(2-Pyridyl)-6-methyl-4-chinolinacetonitril-1-oxyd (I), das durch Kondensation von 4-Chlor-6-methylchinolin-1-oxyd³⁾ und 2-Pyridinacetonitril⁴⁾ mittels Natriumamids in Benzol-Lösung mit einer Ausbeute von 80.3% der Theorie hergestellt wurde, wurde in einer Eisessig-Lösung mit *ca.* 1.4 Molen Wasserstoffperoxyd behandelt und 4-Picolinoyl-6-methylchinolin-1-oxyd (II) in einer Ausbeute von 74.9% der Theorie erhalten.*³ Eine Chloroform-Lösung von II wurde nach dem Sättigen mit wasserfreiem Chlorwasserstoff mit Phosphoroxychlorid behandelt und das hierbei mit einer Ausbeute von 95.9% entstandene 2-Chlor-4-picolinoyl-6-methylchinolin (III) wurde durch Erhitzen mit konz. Chlorwasserstoffsäure in das entsprechende Carbostyryl (IV) übergeführt. Die Ausbeute betrug *ca.* 98% der Theorie. Das Äthylenketal (V) des letzteren, das in einer Ausbeute von 80.1% der Theorie hergestellt wurde, ergab bei der Druckhydrierung mit Raney-Nickel (w-2) in Methanol-Lösung unter Zusatz einer geringen Menge Ammoniak bei 150~160° und bei einem Wasserstoff-Druck von 140 kg/cm² zwei isomere Oktahydroderivate vom Schmp. 202~203° (VI) und vom Schmp. 227~229° (XI), mit einer Ausbeute von 38.0% bzw. 11.2%.

Die Konstitution von VI wurde durch seine positive Diazoreaktion des aromatischen Primäramins, sowie durch Vorliegen einer isolierten Laktam-Bande bei 1611 cm⁻¹ in seinem Infrarot-Spektrum als 1-Äthylendioxy-2-(2-amino-5-methylphenyl)-4-chinolizidinon feststellt.

XI zeigte dagegen keine Diazoreaktion und ferner war in seinem Infrarot-Spektrum eine Laktam-Bande eines Hydrocarbostyryls bei 1690 cm⁻¹ vorhanden, sodaß seine Konstitution als 4-[2-(2-Piperidyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-6-methyl-3,4-dihydrocarbostyrylyl festgestellt wurde. VI ergab beim Erhitzen mit 47%iger Bromwasserstoffsäure 9-Methyl-1,2,3,4,12,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin-6(7*H*)-on (VII) mit einer Ausbeute

*¹ Gleichzeitig K. Mitteilung über Synthese von Indolderivaten. VIII. Mitteilung : E. Ochiai, M. Takahashi: Dieses Bull., 14, 1272 (1966).

*² 1497, Tamagawa-cho, Setagaya-ku, Tokyo (高橋 誠, 田辺了資).

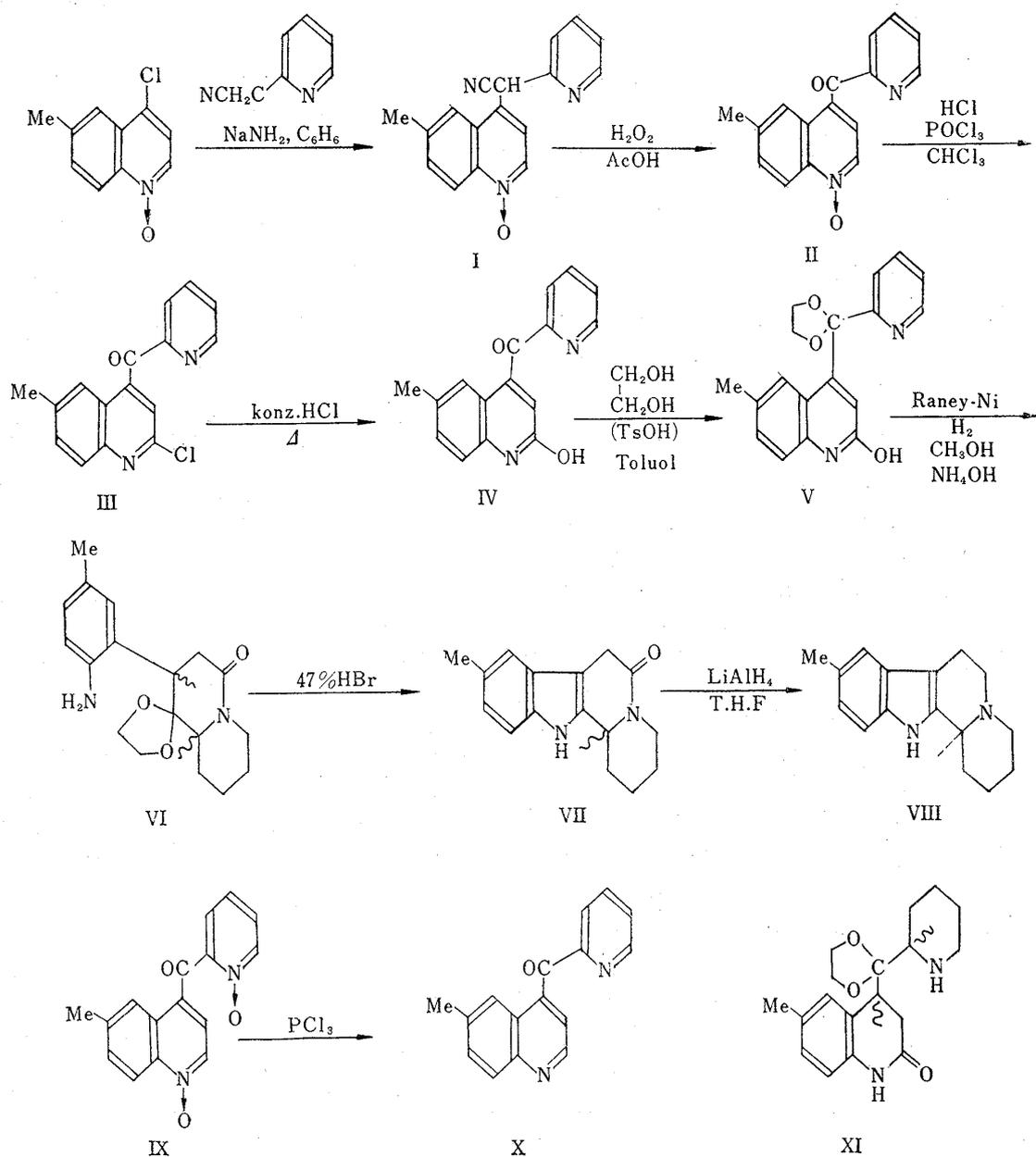
*³ Nebenbei wurde 4-Picolinoyl-6-methylchinolin-di-N-oxyd (IX) in geringer Menge isoliert, welches beim Behandeln mit Phosphortrichlorid in 4-Picolinoyl-6-methylchinolin (X) deoxygeniert wird.

1) E. Ochiai, M. Takahashi : Dieses Bull., 13, 618 (1965); Ann. Rept. ITSUU Lab. (Tokyo), 14, 5 (1965).

2) M. Takahashi : Dieses Bull., 14, 1144 (1966).

3) E. Profft, G. Buchmann, N. Wachrow : C. A., 55, 1616c (1961).

4) T. Itai, H. Ogura : Yakugaku Zasshi, 75, 296 (1955).



Schema 1.

von 53.2%, welches durch Reduktion mittels LiAlH_4 in das erzielte 9-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin (VIII) mit einer Ausbeute von 78.6% übergeführt wurde. VIII zeigte eine purpurne Färbung mit der Ehrlich'schen Probe in der Wärme und in seinem Infrarot-Spektrum wurden die charakteristischen Banden eines *trans*-Chinolizidins bei 2800, 2755 cm^{-1} (CHCl_3) bemerkt.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte, die auf dem Yanagimoto-Mikroschmelzpunktmessungsapparat bestimmt wurden, sind nicht korrigiert worden.

α -(2-Pyridyl)-6-methyl-4-chinolinacetonitril-1-oxid (I)—Zu einer Suspension von 0.9 g fein pulverisiertem NaNH_2 auf 10 ccm Benzol wurde eine Lösung von 2.5 g 2-Pyridinacetonitril in 5 ccm Benzol eingetroffen und 10 Minuten lang umgerührt. Hierauf wurde eine Suspension von 1.94 g 4-Chlor-6-methylchinolin-1-oxid auf 10 ccm Benzol unter Umrühren portionsweise zugesetzt und 15 Minuten lang bei Zimmertemperatur und dann noch 1 Stunde lang bei 80° weiter umgerührt. Nach dem Erkalten wurde die

Reaktionsmischung unter Zusatz einer geringen Menge Wasser umgerührt und die abgetrennte Benzol-Schicht dekantiert. Der hinterbliebene Rückstand wurde mit 50 ccm Wasser verdünnt, durch Zusatz von Ammoniumchlorid ammoniak-alkalisch gemacht und mit CHCl_3 ausgezogen. Die Benzol-Schicht wurde mit 5%iger NaOH umgeschüttelt und die wässrige Schicht nach Zusatz von Ammoniumchlorid mit CHCl_3 ausgezogen. Die vereinigte CHCl_3 -Lösung wurde nach einmaligem Waschen mit Wasser eingedampft und die ausgeschiedenen Prismen aus EtOH umkristallisiert. 2.21 g Prismen vom Schmp. 189~191°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2300. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ON}_3$ —Ber.: C, 74.16; H, 4.76; N, 15.26. Gef.: C, 73.93; H, 4.84; N, 15.26.

4-Picolinoyl-6-methylchinolin-1-oxyl (II)—Eine Lösung von 1.38 g I in 25 ccm Eisessig wurde mit 0.8 ccm 30%igem H_2O_2 auf dem Wasserbad bei 80~85° 1 Stunde lang erhitzt. Die Reaktionslösung wurde eingedampft und der Rückstand in CHCl_3 aufgenommen. Die CHCl_3 -Lösung wurde mit 10%iger NaOH gewaschen und nach dem Trocknen über Na_2SO_4 durch eine Alumina-Säule (Al_2O_3 : 15 ccm) chromatographiert. Die mit EtOH(1%)- CHCl_3 eluierte Fraktion ergab beim Umkristallisieren aus CHCl_3 -Aceton 0.99 g hellgelbe Nadeln vom Schmp. 142~143° (II). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1663. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$ —Ber.: C, 72.71; H, 4.58; N, 10.60. Gef.: C, 72.65; H, 4.97; N, 10.43.

Die nächste mit EtOH(2%)- CHCl_3 eluierte Fraktion ergab beim Umkristallisieren aus CHCl_3 40 mg gelbe Nadeln vom Zersp. 249° (K). $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2$ —Ber.: C, 68.56; H, 4.32; N, 10.00. Gef.: C, 68.11; H, 4.51; N, 9.90.

Eine Lösung von 28 mg K in 2.5 ccm CHCl_3 wurde unter Eiskühlung 0.05 ccm PCl_3 zugesetzt und auf dem Wasserbad 1.5 Stunden lang auf 80° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung mit Eis-Wasser zugesetzt und mit 10%iger NaOH gewaschen. Die CHCl_3 -Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, eingengt und durch eine Säule von 0.5 ccm Al_2O_3 chromatographiert. Die mit CHCl_3 eluierte Fraktion ergab beim Umkristallisieren aus EtOH-Äther 21 mg Nadeln vom Schmp. 125~126° (X). $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ON}_2$ —Ber.: C, 77.40; H, 4.87; N, 11.29. Gef.: C, 77.46; H, 4.82; N, 11.41.

2-Chlor-4-picolinoyl-6-methylchinolin (III)—Eine Lösung von 2.64 g II in 50 ccm wasserfreiem CHCl_3 wurde mit getrocknetem HCl-Gas gesättigt, wobei die Ausscheidung einer gelben Masse bemerkbar war. Hierauf wurde 5 g POCl_3 zugesetzt und 1 Stunde lang unter Feuchtigkeitsausschluß bei 75° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung mit 10%iger NaOH gewaschen und eingedampft. Der Rückstand ergab beim Umkristallisieren aus CHCl_3 -EtOH 2.71 g Nadeln vom Schmp. 159~160°. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ON}_2\text{Cl}$ —Ber.: C, 67.98; H, 3.92; N, 9.91. Gef.: C, 68.10; H, 3.92; N, 9.56.

4-Picolinoyl-6-methylcarbostyryl (IV)—Eine Lösung von 2.83 g III in 50 ccm konz.-HCl wurde unter Rückfluß 30 Minuten lang im Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung ammoniak-alkalisch gemacht, die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus CHCl_3 -MeOH umkristallisiert. 2.59 g Nadeln vom Zersp. ca. 280°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1662. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$ —Ber.: C, 72.71; H, 4.58; N, 10.60. Gef.: C, 72.74; H, 4.78; N, 10.37.

4-[2-(2-Pyridyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-6-methylcarbostyryl (V)—Eine Mischung von 2.64 g IV, 25 ccm Glycol, 2.5 g *p*-Toluolsulfonsäure und 50 ccm Toluol wurde in einem, mit einem Apparat zur Abtrennung des azeotropisch gebildeten H_2O versehenen Kolben, 5 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die obere Toluol-Schicht abdekantiert, die untere Schicht mit NaHCO_3 -Lösung alkalisch gemacht und mit CHCl_3 ausgezogen. Der CHCl_3 -Extrakt wurde in MeOH aufgenommen, mit aktiver Kohle behandelt und eingengt. 2.47 g Nadeln vom Schmp. 268~270°. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$ —Ber.: C, 70.11; H, 5.23; N, 9.09. Gef.: C, 70.07; H, 5.16; N, 9.07.

Druckhydrierung von V Mittels Raney-Nickels—Eine Suspension von 2.18 g V auf 150 ccm MeOH wurde mit 5 ccm 28%igem NH_4OH und 3 g Raney-Ni (w-2) zugesetzt und beim initialen H_2 -Druck von 140 kg/cm^2 20 Stunden lang bei 150~160° umgeschüttelt. Nach dem Erkalten wurde die vom Katalysator abfiltrierte Lösung unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand in CHCl_3 aufgenommen und durch eine 10 ccm Al_2O_3 -Säule chromatographiert. Das CHCl_3 -Eluat wurde eingengt, mit Äther versetzt, und die hierbei ausgeschiedenen Kristalle aus CHCl_3 -Äther umkristallisiert. 250 mg Prismen vom Schmp. 227~229° (XI). Die Diazoreaktion: negativ. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1690. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$ —Ber.: C, 68.33; H, 7.65; N, 8.85. Gef.: C, 68.07; H, 7.56; N, 8.93. Die Mutterlauge von XI wurde nach Zusatz einer geringen Menge Äther über Nacht stehengelassen und die hierbei ausgeschiedenen Kristalle aus CHCl_3 -Äther umkristallisiert. 850 mg Schuppen vom Schmp. 202~203°. Die Diazoreaktion des aromatischen Primäramins: positiv. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1611. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$ —Ber.: C, 68.33; H, 7.65; N, 8.85. Gef.: C, 68.34; H, 7.57; N, 9.15.

9-Methyl-1,2,3,4,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-6(7H)-on (VII)—Eine Lösung von 316 mg VI in 15 ccm 47%iger HBr wurde unter Rückfluß 5 Minuten lang im Sieden gehalten. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, auf einer geringen Menge Wasser suspendiert, mit 10%iger Na_2CO_3 -Lösung alkalisch gemacht und mit CHCl_3 extrahiert. Die CHCl_3 -Lösung wurde eingengt, und durch eine 2 ccm Al_2O_3 -Säule chromatographiert. Die hierbei mit CHCl_3 eluierte Fraktion ergab beim Umkristallisieren aus EtOH 135 mg Schuppen vom Schmp. 270° (u. Zersp.). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1604. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ —Ber.: C, 75.56; H, 7.13. Gef.: C, 75.49; H, 6.99.

trans-9-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin (VIII)—Zu einer Suspension von 100 mg LiAlH_4 auf 10 ccm Tetrahydrofuran wurden 70 mg VII unter Umrühren portionsweise zugesetzt und 15 Minuten lang bei Zimmertemperatur und dann noch 4 Stunden lang unter Rückfluß umgerührt. Nach dem Erkalten wurde das überschüssige LiAlH_4 durch Zusatz von mit Wasser gesättigtem Äther zersetzt

und dann mit 10%iger Natronlauge umgeschüttelt. Die ätherische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und durch eine Al_2O_3 -Säule (Al_2O_3 : 0.5 ccm) chromatographisch gereinigt. Das ätherische Eluat ergab beim Umkristallisieren aus Äther-Hexan 52 mg Nadeln vom Schmp. $146\sim 147^\circ$. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 229 (4.53), 280 (3.877), 286.5 (3.884), 297 (3.78). $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2$ -Ber.: C, 79.95; H, 8.39; N, 11.66. Gef.: C, 79.96; H, 8.48; N, 11.60.

Diese Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. E. Ochiai und mit der Unterstützung des Unterrichtsministeriums zur Förderung der Wissenschaften durchgeführt, und die Mikroanalysen wurden bei Herrn D. Ohata in diesem Institut durchgeführt, wofür wir zu grossem Dank verpflichtet sind.