

308. Shigehiko Sugasawa und Kiitiro Kakemi:
Studien zur Synthese von Dibenzochinolin-Derivaten (I). Synthese
von 4'.5'.4''.5''-Tetramethoxy-1.2.5.6-tetrahydro-[1'.2':3.4; 1''.2'':7.8-
dibenzo-chinolizin]*).

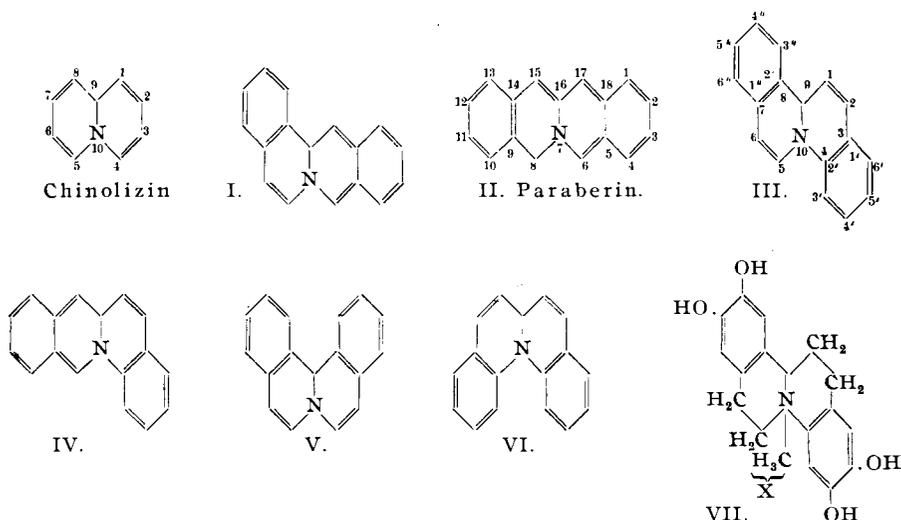
[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Kaiserl. Universität Tokio.]

(Eingegangen am 22. Juli 1938.)

Von den sechs theoretisch möglichen Dibenzochinolininen (I—VI), stellt das 2.3.7.8-Dibenzo-Derivat (I) das Grundskelett von wohlbekannten Pflanzenbasen wie Palmatin u. a. dar; letzteres wurde bereits synthetisch dargestellt¹⁾. Vor einiger Zeit haben Perkin, Haworth und Campbell²⁾ das 2.3-Methylendioxy-11.12-dimethoxy-6.15.16.17-tetrahydro-paraberin, dann Chakravatri und Rao³⁾ das 17-Keto-3.12-dimethoxy-6.15.16.17-tetrahydro-paraberin synthetisiert, welche als Derivate des noch in der Natur unbekanntes 2.3.6.7-Dibenzo-chinolizins II anzusehen sind.

Von den übrigen vier Dibenzochinolininen bzw. ihren Derivaten ist nichts bekannt, mit Ausnahme einer Verbindung, die der eine von uns (S.) und Yoshikawa⁴⁾ durch Dehydrierung von Homolaudanosolinsalzen mittels Chloranils darstellten und der sie die sehr wahrscheinliche Formel eines 4'.5'.4''.5''-Tetraoxy-10-methyl-1.2.5.6-tetrahydro-[1'.2':3.4;1''.2'':7.8-dibenzo-chinoliniumsalzes] (VII) zuschrieben⁵⁾.

Zur Synthese dieser vier unbekanntes Dibenzochinolin-Derivate haben wir uns zuerst mit der Synthese von 4'.5'.4''.5''-Tetramethoxy-1.2.5.6-tetrahydro-[1'.2':3.4;1''.2'':7.8-dibenzo-chinolin] (VIII) beschäftigt, wobei wir die früher angenommene Konstitution des Dehydro-homolaudanosolin-Derivates bestätigen konnten.



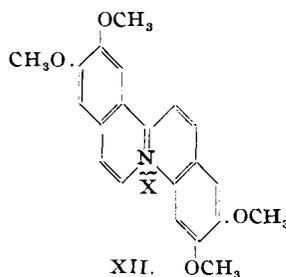
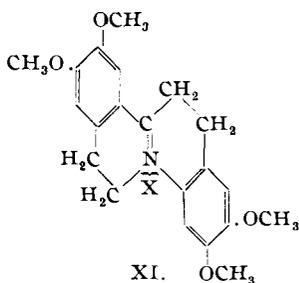
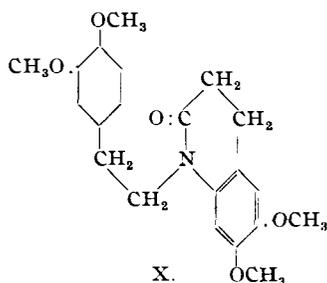
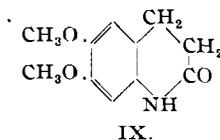
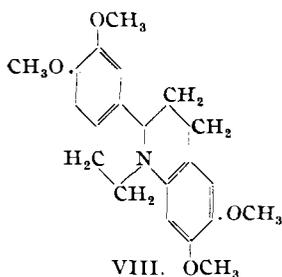
*) XIII. Mitteil. über „Studien zur Synthese von N-haltigen Hetero-Ringen“ von Sugasawa. 1) Späth u. Kruta, Monatsh. Chem. **50**, 341 [1928].

2) Journ. chem. Soc. London **1926**, 32.

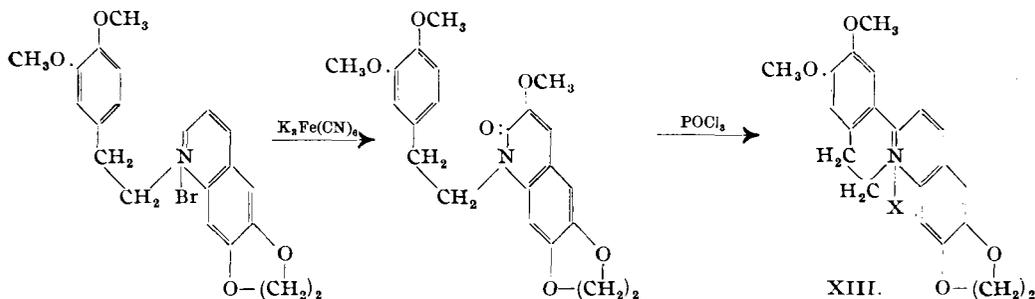
3) Journ. chem. Soc. London **1938**, 172.

4) Journ. chem. Soc. London **1933**, 1583.

5) vgl. Robinson u. Sugasawa, Journ. chem. Soc. London **1932**, 789.



Unlängst ist es dem einen von uns (S.) gelungen⁶⁾, das 4''.5''-Dimethoxy-4'.5'-äthylendioxy-5.6-dihydro-9.10-dehydro-[1'.2':3.4; 1''.2'':7.8-dibenzochinoliniziniumsalz] XIII aus β -[3.4-Dimethoxy-phenyl]-äthylbromid und 6.7-Äthylendioxy-chinolin zu synthetisieren nach folgendem Schema:



Da damals das 6.7-Dimethoxy-chinolin unbekannt war, konnte der Versuch nicht auf die Dimethoxy-Verbindung übertragen werden.

Inzwischen ist es uns gelungen, 6.7-Dimethoxy-chinolin aus 3.4-Dimethoxy-hydrozimtsäure über 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-carbozostyryl (IX) synthetisch darzustellen⁷⁾, dessen Zwischenprodukt IX sich für die Synthese der gesuchten Verbindung VIII als geeigneter erwies.

⁶⁾ Journ. pharm. Soc. Japan **57**, 296 [1937].

⁷⁾ Proceed. Imp. Acad. [Tokyo] **14**, 67 [1938]; Journ. pharm. Soc. Japan **58**, 80 [1938].

Läßt man die Kaliumverbindung des 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-carbostyrils und β -[3.4-Dimethoxy-phenyl]-äthylbromid in siedendem Xylol und in Gegenwart von Kupfer aufeinander einwirken, so entsteht *N*-[β -(3.4-Dimethoxy-phenyl)-äthyl]-6.7-dimethoxy-3.4-dihydro-carbostyril (X), ein braunes, zähes Öl in etwa 30% Ausbeute, das ohne weiteres dem Ringschluß unterworfen wurde. Das so erhaltene 4'.5'.4''.5''-Tetra-methoxy-1.2.5.6-tetrahydro-9.10-dehydro-[1'.2':3.4; 1''.2'':7.8-dibenzo-chinoliniumsalz] (XI) liefert durch katalytische Reduktion die hydrierte Base VIII, die, aus Methanol umgelöst, farblose Blättchen vom Schmp. 153—154° bildet und sich an der Luft schnell gelb färbt.

Diese Eigenschaften stimmen gut mit denen der Base überein, die aus methyliertem Dehydro-homolauidanosoliniumchlorid (VII, OCH_3 anstatt OH, $\text{X} = \text{Cl}$) durch Wärmebehandlung dargestellt worden war⁸⁾; auch bei der Mischprobe beider Verbindungen wurde keine Schmelzpunktserniedrigung beobachtet. Auch das Jodmethylat der Base VIII erwies sich mit dem methylierten Dehydro-homolauidanosoliniumjodid (VII, OCH_3 anstatt OH, $\text{X} = \text{J}$) identisch; so konnte die früher angenommene Konstitution des Dehydro-homolauidanosoliniumsalzes VII bestätigt werden.

Leitet man Luft in die alkohol. Lösung der Base VIII in Gegenwart von Platinschwarz in der Wärme, so wird die Lösung tiefgelb; beim Ansäuern lassen sich gut kristallisierte Salze (Chlorid und Jodid) gewinnen.

Andererseits wurde die Dehydrierung der gleichen Base mittels alkohol. Jodlösung untersucht. Das so erhaltene Jodid und daraus abgeleitete Chlorid (XII, $\text{X} = \text{Cl}$ oder J) erwiesen sich als identisch mit dem obengenannten Jodid bzw. Chlorid. Die Farbänderung dieser Base, die viel empfindlicher als Tetrahydroberberin ist, an der Luft dürfte wohl auf die partielle Bildung von dehydrierter quartärer Base zurückzuführen sein.

Die Synthesen der übrigen drei Dibenzochinolin-Derivate (IV, V, u. VI) sind jetzt im Gange.

Wir sind der Kaiserlichen Akademie von Japan für finanzielle Unterstützung zum Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche.

N-[β -(3.4-Dimethoxy-phenyl)-äthyl]-6.7-dimethoxy-3.4-dihydro-carbostyril (X).

0.4 g Kalium wurden unter 10 ccm Xylol pulverisiert und mit 2 g 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-carbostyril (IX) in 10 ccm Xylol versetzt. Nach etwa 5-stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad war alles Metall verschwunden. Dann wurden 2.1 g β -[3.4-Dimethoxy-phenyl]-äthylbromid und wenig Kupferpulver zugegeben und das Ganze im Ölbad etwa 20 Stdn. bei 140° digeriert. Die vom Niederschlag abgesaugte Reaktionsflüssigkeit wurde mit Wasserdampf destilliert und das zurückgebliebene ölige Produkt ausgeäthert. Das nach dem Trocknen und Abdestillieren ver-

⁸⁾ Journ. chem. Soc. London 1933, 1585. Der Schmp. ist zu 153.5—154.5° angegeben.

bliebene, braune, zähe Öl (1.2 g) wurde sofort weiter verarbeitet. Ungefähr 1 g Dimethoxy-hydrocarbostyryl wurde zurückgewonnen.

4'.5'.4''.5''-Tetramethoxy-1.2.5.6-tetrahydro-9.10-dehydro-[1'.2':3.4; 1''.2'':7.8-dibenzo-chinoliniumchlorid] (XI).

1.2 g rohes Carbostyryl X, 7 ccm frischdestilliertes Phosphoroxchlorid und 15 ccm Xylol wurden 2 Stdn. im Ölbad gelinde gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt mit viel Petroläther versetzt und stehen gelassen. Der von der überstehenden Flüssigkeit getrennte Niederschlag wurde in salzsaurem Alkohol aufgenommen und mit Kohle behandelt. Nach einigem Stehenlassen schieden sich aus dem Filtrat goldgelbe Krystalle ab, die aus demselben Lösungsmittel umgelöst wurden. Das Chlorid (XI, X = Cl) bildet tiefgelbe Rhomben und schmilzt bei 228° unt. Zers. (Farbänderung bei etwa 220°).

Zur Analyse wurde 24 Stdn. bei 110° getrocknet.

3.525 mg Sbst.: 7.630 mg CO₂, 2.155 mg H₂O. — 5.750 mg Sbst.: 0.167 ccm N (26°, 756 mm).

C₂₁H₂₄O₄NCl + 2H₂O. Ber. C 59.2, H 6.6, N 3.3. Gef. C 59.0, H 6.8, N 3.2.

4'.5'.4''.5''-Tetramethoxy-1.2.5.6-tetrahydro-[1'.2':3.4; 1''.2'':7.8-dibenzo-chinolin] (VIII).

0.8 g Chlorid XI in Alkohol wurden unter Druck (etwa 90 cm Hg) mit Adamsschem Platinkatalysator reduziert. Die äußerst langsame H₂-Absorption war erst nach etwa 30 Stdn. beendet. Aus der vom Katalysator abfiltrierten farblosen Lösung wurde der Alkohol abgetrieben, der verbliebene hellgelbe Rückstand in Wasser aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wurde mit überschüss. Natronlauge versetzt, wobei die freie Base ausgefällt wurde, die, aus Methanol umgelöst, farblose Blättchen vom Schmp. 153—154° bildet und an der Luft schnell gelb wird. Ausb. 0.5 g.

3.110 mg Sbst.: 8.075 mg CO₂, 1.945 mg H₂O. — 4.415 mg Sbst.: 0.157 ccm N (22.5°, 761 mm).

C₂₁H₂₆O₄N. Ber. C 71.0, H 7.0, N 3.9. Gef. C 70.8, H 7.0, N 4.0.

Hydrochlorid: Farblose Sterne aus Alkohol-Äther. Schmp. 236—237° (Zers.).

3.365 mg Sbst.: 7.989 mg CO₂, 2.050 mg H₂O.

C₂₁H₂₆O₄NCl. Ber. C 64.6, H 6.6. Gef. C 64.75, H 6.8.

Jodmethylat: Gelbe Säulen aus verd. Methanol. Schmp. 237—238° (Zers.).

3.435 mg Sbst.: 6.670 mg CO₂, 1.785 mg H₂O. — 3.985 mg Sbst.: 0.108 ccm N (24°, 761 mm).

C₂₂H₂₈O₄NJ. Ber. C 53.1, H 5.6, N 2.8. Gef. C 53.0, H 5.8, N 3.0.

Die freie Base und das Jodmethylat erwiesen sich mit den aus Homolaudanosolin erhaltenen Produkten identisch.

4'.5'.4''.5''-Tetramethoxy-9.10-dehydro-[1'.2':3.4; 1''.2'':7.8-dibenzo-chinoliniziniumchlorid] (XII).

Durch die alkohol. Lösung von 0.2 g freier Base VIII wurde ein Luftstrom bei Gegenwart von 0.1 g Pt-Schwarz in der Wärme geleitet. Aus der nach 15 Stdn. vom Katalysator noch heiß abfiltrierten tiefgelben Lösung schieden sich gelbe wasserlösliche Tafeln aus, die sich als quartäre Base, vielleicht Chinolinizinium-hydroxyd XII ($X = OH$) (oder Aminoketo-Form?) erwiesen. Da sie klebrig und zur Schmp.-Bestimmung ungeeignet waren, wurde daraus das entsprechende Chlorid bereitet, das aus Alkohol in in gelben Rhomben kommt und bei $231-232^{\circ}$ unt. Zers. schmilzt.

Zur Analyse wurde bei 110° getrocknet.

3.300 mg Sbst.: 6.655 mg CO_2 , 1.850 mg H_2O . — 4.655 mg Sbst.: 0.131 ccm N (25.5° , 751.5 mm).

$C_{21}H_{24}O_4NCl + 4H_2O$. Ber. C 55.1, H 6.1, N 3.1. Gef. C 55.0, H 6.3, N 3.1.

Das entsprechende Jodid bildet gelbe Rhomben, die bei $279-280^{\circ}$ unt. Zers. schmelzen.

Andererseits wurde die Chinolizinbase VIII mittels Jods in alkohol. Lösung dehydriert: 0.1 g VIII und 0.1 g wasserfreies Na-Acetat wurden in 10 ccm absol. Alkohol in der Hitze gelöst und zu der Lösung wurde 10% alkohol. Jodlösung zugegeben bis das Jod nicht mehr entfärbt wurde. Das ausgeschiedene Perjodid wurde mittels schwefliger Säure zum Chinoliniziniumjodid reduziert und das letztere aus Alkohol umgelöst. Es kristallisiert in Rhomben vom Zers.-Pkt. $279-280^{\circ}$ und erwies sich identisch mit dem obengenannten Jodid.

Zur Analyse wurde bei 140° getrocknet.

3.099 mg Sbst.: 5.897 mg CO_2 , 1.303 mg H_2O . — 5.795 mg Sbst.: 0.146 ccm N (25.5° , 755.5 mm).

$C_{21}H_{20}O_4NJ + \frac{1}{2}H_2O$. Ber. C 51.7, H 4.3, N 2.9. Gef. C 51.9, H 4.6, N 2.8.

Das entsprechende Chlorid wurde aus dem Jodid wie üblich dargestellt. Aus Alkohol umgelöst, kristallisiert es in gelben Rhomben, die sich bei 231° bis 232° zersetzen und mit dem durch Luft-Dehydrierung gewonnenen Chlorid identisch sind.

2.860 mg Sbst.: 5.790 mg CO_2 , 1.636 mg H_2O . — 6.115 mg Sbst.: 0.179 ccm N (26° , 755 mm).

$C_{21}H_{20}O_4NCl + 4H_2O$. Ber. C 55.1, H 6.1, N 3.1. Gef. C 55.2, H 6.4, N 3.3.

Bei der katalytischen Hydrierung bildet das Chlorid die ursprüngliche Chinolizinbase VIII wieder zurück, was zeigt, daß das Skelett während der beiden Dehydrierungsprozesse keine Änderung erleidet.