

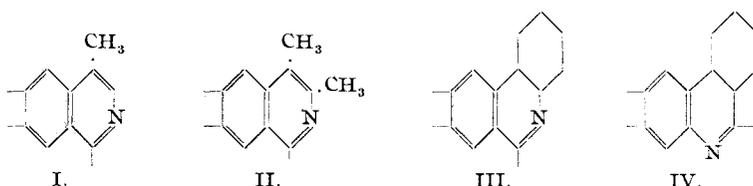
Freie Base: 187.2 mg des Bromids wurden mit einem Überschuß von gut gewaschenem Silberoxyd in wäßriger Suspension gründlich geschüttelt, auf 50 ccm aufgefüllt und filtriert. 20 ccm des geruchlosen Filtrates wurden auf Methylrot titriert; verbraucht 18.30 ccm *n*/50-HCl, ber. 17.90 ccm. Weitere 20 ccm wurden im Vak. bis zur Trockne verdampft (Temp. unter 60°). Der Rückstand, ein gelblicher Sirup, der sich leicht in Wasser löste, wurde auf Methylrot titriert; verbraucht 17.40 ccm *n*/50-HCl; der größte Teil der Base blieb also unzersetzt.

### 119. Shigehiko Sugasawa und Kunimi Kodama: Synthese partiell hydrierter Phenanthridin-Derivate (I)\*).

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

(Eingegangen am 9. März 1939.)

Aus physiologischem Interesse beschäftigen wir uns seit einiger Zeit mit der Synthese von Verbindungen der Typen I, II, III und IV.



Als erstes haben wir die Synthese von partiell hydrierten Phenanthridin-Derivaten, entspr. III und IV in Angriff genommen, weil beide auch als Chinolin-Derivate anzusehen sind und daher als Grundsubstanzen für Malaria-Mittel nicht ohne Interesse sein dürften. Die vorliegende Mitteilung behandelt die Darstellung zweier Verbindungen vom Typus III, ein Ziel, das nach mehreren erfolglosen Versuchen erst durch Dien-Synthese mit  $\omega$ -Nitro-styrolen erreicht wurde. Die Arbeit ist noch nicht beendet, aber die letzte Abhandlung von Alder, Rickert und Windemuth<sup>1)</sup> veranlaßt uns, unsere bisherigen Ergebnisse vorläufig zu veröffentlichen.

Um zu einer Verbindung vom Typus V, einem 1-Amino-2-phenyl-cyclohexan-Derivat, zu gelangen, wurde zunächst 3.4-Dimethoxy-zimtsäure (oder Ester) mit 2.3-Dimethyl-butadien zu 3.4-Dimethyl-6-[3.4-dimethoxyphenyl]-tetrahydrobenzoesäure (oder Ester) (VI) kondensiert<sup>2)</sup>. Der Hofmannsche Abbau des entsprechenden Amids ist jedoch mißlungen.

Dann wurde 3.4-Dimethoxy- $\omega$ -benzaminostyrol<sup>3)</sup> (VII) mit Dimethylbutadien unter verschiedenen Bedingungen behandelt, wobei das Styrol beinahe quantitativ wieder erhalten wurde.

Erhitzte man aber 3.4-Dimethoxy- $\omega$ -nitrostyrol mit überschüssigem Dimethylbutadien einige Stunden im Bombenrohr auf 175—180°, so erhielt

\*) XIV. Mitteil. über „Studien zur Synthese von N-haltigen Hetero-Ringen“ von Sugasawa. <sup>1)</sup> B. 71, 2451 [1938].

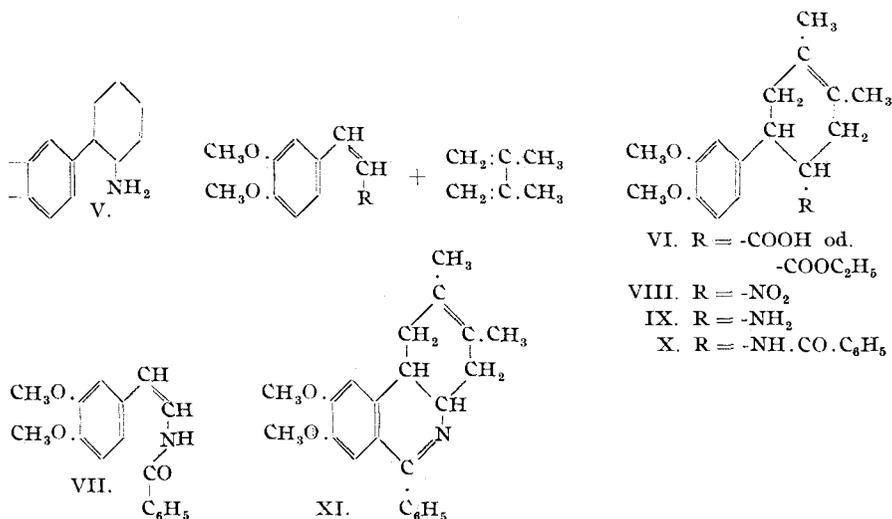
<sup>2)</sup> Vergl. S. Fujise, B. 69, 2102 [1936].

<sup>3)</sup> Darst. nach Sugasawa: Journ. pharmac. Soc. Japan, 55, 59 [1935]. Die so erhaltene Verbindung besitzt vielleicht *trans*-Konfiguration.

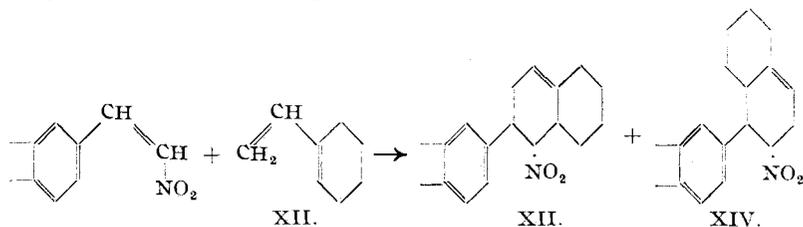
man in guter Ausbeute ein rötliches Öl, das sich aus Alkohol leicht in farblosen glänzenden Nadeln ausschied und dessen Analysenwerte gut auf 1,2-Dimethyl-4-[3,4-dimethoxy-phenyl]-5-nitro- $\Delta^1$ -cyclohexen (VIII) stimmten.

Die Reduktion der Nitrogruppe erfolgte elektrolytisch in essig-salzsaurer Lösung unter Anwendung einer Bleikathode, wobei das entsprechende Amin (IX), das im hydroaromatischen Ring noch eine Doppelbindung enthält, in über 90-proz. Roh-Ausbeute erhalten wurde. Die Acylierung und der darauffolgende Ringschluß wurden wie gewöhnlich ausgeführt und das gesuchte Hydrophenanthridin<sup>4)</sup> (XI) entstand in guter Ausbeute.

Die Synthesen verschiedener analoger Phenanthridine sind im Gange.



Wenn Additionsreaktionen von 1-Vinyl- $\Delta^1$ -cyclohexen (XII) bzw. geeigneten substituierten Vinylbenzolen mit  $\omega$ -Nitro-styrolen ebenso durchführbar sind, läßt sich die Entstehung von Verbindungen der Formeln XIII und XIV erwarten, von denen die erstere zum Aufbau von Verbindung des Chelidonin-Typus<sup>5)</sup> geeignet sein könnte. Diesbezügliche Untersuchungen sind auch im Gange.



<sup>4)</sup> Synthese einiger Tetrahydrophenanthridine auf anderem Wege vergl. Kenner, Ritchie u. Statham: Journ. chem. Soc. London **1937**, 1169.

<sup>5)</sup> Bisherige synthetische Untersuchung in der Chelidonin-Sanguinarin-Gruppe: „T. Richardson, R. Robinson u. E. Seijo: Synthetical Experiments in the Chelidonine-Sanguinarine Group of the Alkaloids Part I.“ Journ. chem. Soc. London **1937**, 835.

**Beschreibung der Versuche.****1.2-Dimethyl-4-[3.4-dimethoxy-phenyl]-5-nitro- $\Delta^1$ -cyclohexen (VIII).**

2.3 g 2.4-Dimethoxy- $\omega$ -nitro-styrol und 1.35 g 2.3-Dimethyl-butadien wurden in 5 ccm Xylol gelöst und im Bombenrohr 10 Stdn. auf 175—180° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Rohrinhalt von einer geringen Menge krystallinischen Reaktionsproduktes filtriert, das mit etwas Xylol gewaschen wurde. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden im Vak. von Xylol befreit und der verbliebene ölige Rückstand in siedendem Alkohol aufgenommen, mit Kohle entfärbt und erkalten gelassen. Die abgeschiedenen Krystalle wurden mit den direkt erhaltenen aus heißem Alkohol umgelöst. Die Verbindung VIII bildet farblose Nadelchen und schmilzt bei 129—130°. Ausb. 2.5 g (80% d. Th.).

3.250 mg Sbst.: 7.800 mg CO<sub>2</sub>, 2.030 mg H<sub>2</sub>O. — 4.946 mg Sbst.: 0.204 ccm N (15.5°, 756 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 65.9, H 7.3, N 4.8. Gef. C 65.5, H 7.0, N 4.8.

**1.2-Dimethyl-4-[3.4-dimethoxy-phenyl]-5-amino- $\Delta^1$ -cyclohexen (IX).**

1.85 g Nitrokörper, in etwa 90 ccm Eisessig warm gelöst und mit 15 ccm konz. Salzsäure angesäuert, wurden unter Anwendung einer präparierten Bleikathode 3 Stdn. bei 30—50° elektrolytisch reduziert (Stromstärke 0.07 Amp./qcm Kathode, Anode Blei, Anodenflüssigkeit etwa 20-proz. Schwefelsäure). Die filtrierte farblose Kathodenflüssigkeit wurde im Vak. unterhalb 50° verdampft und der verbliebene dunkelbraune Sirup in warmem Wasser gelöst, entfärbt und alkalisch gemacht. Das ausgeschiedene rötlich braune Amin wurde ausgeäthert, über Pottasche getrocknet und verdampft. Das Amin (1.54 g) wurde nicht krystallinisch erhalten und als Chlorhydrat und Benzoylderivat charakterisiert.

Chlorhydrat: Aus ätherischer Aminlösung durch Chlorwasserstoff gefällt und aus Äther-Alkohol umgelöst. Farblose Nadelchen vom Zers.-Pkt. 220°:

3.180 mg Sbst.: 7.471 mg CO<sub>2</sub>, 2.278 mg H<sub>2</sub>O. — 4.584 mg Sbst.: 0.184 ccm N (11.5°, 760.5 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>NCl. Ber. C 64.5, H 8.1, N 4.7. Gef. C 64.1, H 8.0 N 4.7.

Benzoylderivat (X): Das Amin wurde nach Schotten-Baumann wie gewöhnlich benzoyliert und das Rohprodukt aus warmem Alkohol umgelöst. Farblose Nadeln vom Schmp. 136—138°.

3.090 mg Sbst.: 8.480 mg CO<sub>2</sub>, 1.975 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 75.6, H 7.45. Gef. C 75.6, H 7.85.

**6.7-Dimethoxy-9-phenyl-2.3-dimethyl-1.4.11.12-tetrahydro-phenanthridin (XI).**

0.79 g der Benzaminoverbindung (X), 3.2 ccm frisch destilliertes Phosphoroxychlorid und 8 ccm Xylol wurden 1 Stde. im Ölbad gelinde gekocht. Nach dem Erkalten schied sich glänzend gelbes Chlorhydrat des Hydrophenanthridins aus, das von der überstehenden Flüssigkeit getrennt und mit etwas Petroläther gewaschen wurde. Die Wasch- und dekantierte

Flüssigkeit wurden mit viel Petroläther versetzt; beim Stehenlassen fiel nochmals die gleiche Substanz aus. Das Chlorhydrat ist in kaltem Wasser fast unlöslich; es wurde aus Methanol-Äther umgelöst: Hellgelbe, sandige Krystalle, Schmp. 240—241° unter Zers. Roh-Ausb. 0.7 g.

3.125 mg Sbst.: 8.235 mg CO<sub>2</sub>, 1.932 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>NCl. Ber. C 71.9, H 6.8. Gef. C 71.9, H 6.9.

Die freie Base wurde aus der methylalkohol. Chlorhydrat-Lösung mit Ammoniak gefällt und ausgeäthert. Der nach dem Trocknen und Abdestillieren verbliebene feste Stoff wurde aus Methanol umgelöst: Farblose, gruppierte Nadeln vom Schmp. 178—180°.

3.055 mg Sbst.: 8.892 mg CO<sub>2</sub>, 2.110 mg H<sub>2</sub>O. — 2.951 mg Sbst.: 0.106 ccm N (12.5°, 760 mm).

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 79.5, H 7.3, N 4.0. Gef. C 79.4, H 7.7, N 4.1.

### 1.2-Dimethyl-4-[3.4-methylendioxy]-5-nitro-Δ<sup>1</sup>-cyclohexen (vergl. VIII).

5 g 3.4-Methylendioxy-ω-nitro-styrol, 3.2 g Dimethyl-butadien und 20 ccm Xylol wurden wie oben erhitzt und verarbeitet. Das Produkt, das aus Alkohol mehrere Male umgelöst wurde, bildet farblose Rhomben vom Schmp. 91°. Ausb. 5 g (70% d. Th.).

3.280 mg Sbst.: 7.824 mg CO<sub>2</sub>, 1.824 mg H<sub>2</sub>O. — 4.028 mg Sbst.: 0.180 ccm N (14°, 760.5 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 65.4, H 6.2, N 5.1. Gef. C 65.1, H 6.2, N 5.2.

### 6.7-Methylendioxy-2.3-dimethyl-1.4.11.12-tetrahydro-phenanthridin.

Die voranstehende Nitroverbindung wurde in gleicher Weise elektrolitisch reduziert und das rohe Amin, das nicht krystallinisch erhalten wurde, mit überschüss. Ameisensäure (etwa 90-proz.) 5 Stdn. bei 170° digeriert. Da das Formylderivat wieder nicht krystallisierte, wurde es sofort dem Ringschluß unterworfen. Die Reaktionsflüssigkeit wurde mit viel Petroläther versetzt und das ausgeschiedene Produkt von der oberen Flüssigkeit getrennt; es löste sich in viel heißem mit Salzsäure angesäuertem Wasser nur schwierig und krystallisierte beim Abkühlen aus. Die Ausbeute, auf rohes Amin berechnet, betrug etwa 70% d. Theorie. Aus Methanol-Äther umgelöst, bildet das Chlorhydrat ein hellgelbes Krystallpulver und schmilzt bei 239° (Zers.).

3.113 mg Sbst.: 7.517 mg CO<sub>2</sub>, 1.729 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>NCl. Ber. C 65.8, H 6.2. Gef. C 65.85, H 6.2.

Die entsprechende freie Base kommt aus wäbr. Methanol in farblosen gruppierten Nadeln vom Schmp. 157—158.5°.

3.195 mg Sbst.: 8.830 mg CO<sub>2</sub>, 1.933 mg H<sub>2</sub>O. — 3.313 mg Sbst.: 0.156 ccm N (11.5°, 761 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 75.25, H 6.7, N 5.5. Gef. C 75.4, H 6.8, N 5.5.