

61. Shigehiko Sugasawa und Hajime Shigehara*): Die Oxydation einiger β -Phenyläthyl-pyridinium-Salze (II)).**

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

(Eingegangen am 7. Februar 1941.)

In der ersten Mitteilung dieser Reihe¹⁾ haben der eine von uns (S. S.) und Sugimoto nach den Ergebnissen ihrer Versuche mitgeteilt, daß β -Phenyläthyl-pyridinium- und -chinolinium-Salze vom Typus I und II bei der Oxydation nicht glatt das entsprechende Pyridon und Chinolon geben, wenn sie eine Methoxy-Gruppe mit freier *para*-Stellung enthalten (so $R = OCH_3$ in I und II). Um die Richtigkeit dieser Annahme zu prüfen, haben wir nun einige weitere β -Phenyläthyl-pyridinium-Salze (III, VI, VII und XI) dargestellt und sie in wäßrig-alkalischer Lösung der Kaliumferricyanid-Oxydation unterworfen, wobei sich herausgestellt hat, daß unsere frühere Annahme nicht immer richtig ist.

Erwartungsgemäß verlief die Oxydation von *N*-[β -(3,4-Dimethoxy-6-methyl-phenyl)-äthyl]-pyridiniumbromid (III) ganz glatt, und es wurde *N*-[β -(3',4'-Dimethoxy-6-methyl-phenyl)-äthyl]-pyridon-(2) (IV) erhalten. Nach unserer früheren Meinung sollten die übrigen β -Phenyläthyl-pyridinium-bromide, die eine oder zwei oxydierbare *para*-Stellungen zu Methoxy-Gruppen enthalten, sich nicht glatt oxydieren lassen. Ganz unerwartet wurden aber die entsprechenden Pyridone VII, IX und XII leicht erhalten, und gemäß seiner Konstitution lieferte das Pyridon IX, *N*-[β -(2',3'-Dimethoxy-phenyl)-äthyl]-pyridone-(2), beim Ringschluß mittels Phosphoroxchlorids 3',4'-Dimethoxy-3,4-dihydro-9,10-dehydro-[1',2':1,2-benzo-chinolizinium]-Salz (X), welches bei der katalytischen Reduktion die entsprechende tertiäre Base, 3',4'-Dimethoxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-chinolizin, gab.

Es wird allgemein angenommen, daß beim Isochinolin-Ringschluß die Kondensation nur in *para*-Stellung zu einer Methoxy-Gruppe erfolgt auch bei gleichzeitiger Gegenwart von freier *ortho*-Stellung, zum Beispiel bei der wohlbekanntem Synthese von *racem.*-Papaverin. Um die Möglichkeit der *ortho*-Isochinolin-Kondensation zu prüfen, wurden die Pyridone (IV) und (XII) mit Phosphoroxchlorid in der üblichen Weise behandelt, wobei 3'-Methyl-5',6'-dimethoxy-3,4-dihydro-9,10-dehydro-[1',2':1,2-benzo-chinolizinium]-Salz (V) und 3',6'-Dimethoxy-3,4-dihydro-9,10-dihydro-[1',2':1,2-benzo-chinolizinium]-Salz (XIII) in ganz glatten Reaktionen erhalten wurden.

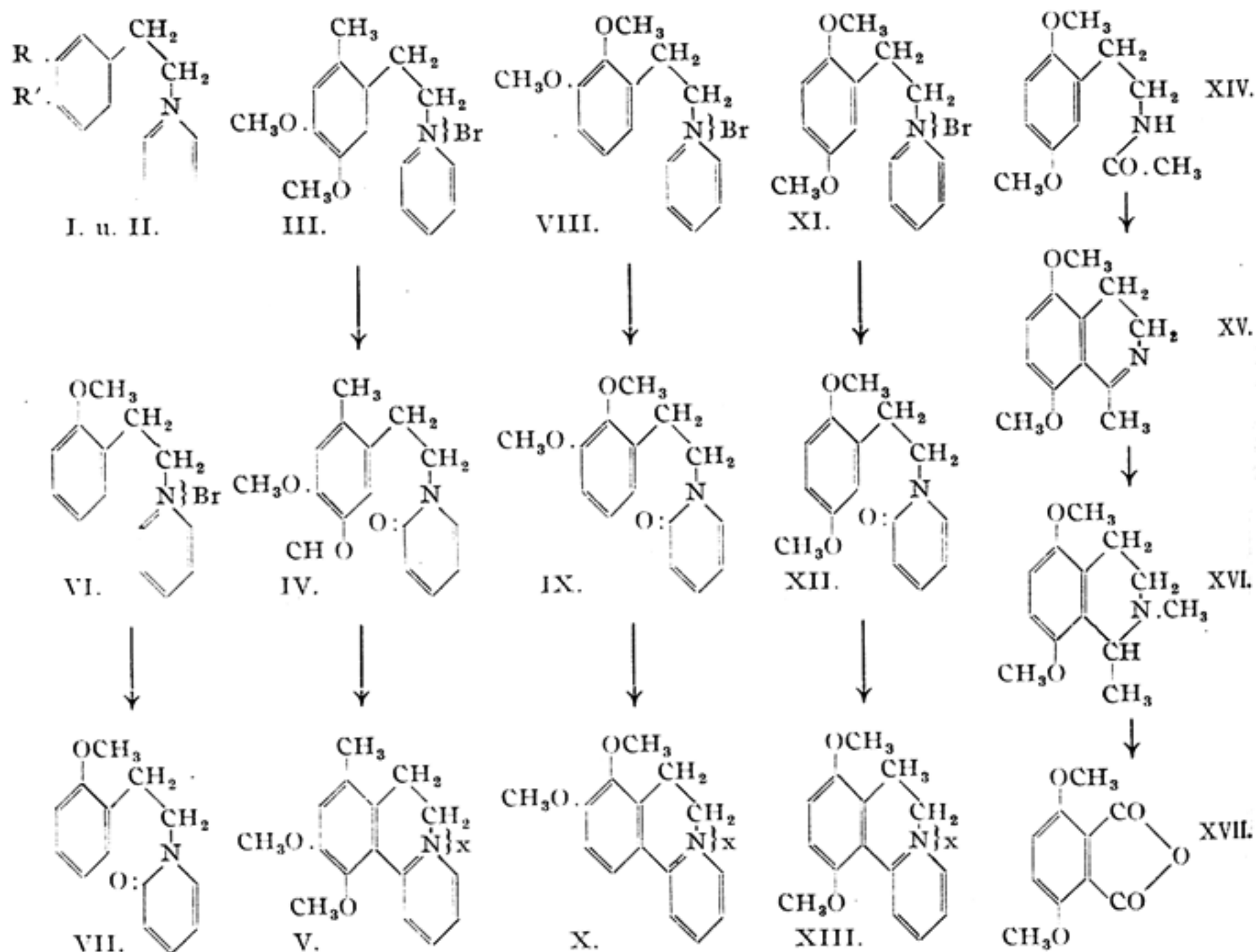
Zum Konstitutionsbeweis der Kondensationsprodukte wurde das letztgenannte Chinolizinium-Salz (XIII) durch Reduktion in das Hexahydro-

*) Früher „Nanjun Lee“ genannt.

***) Sugasawa: XXII. Mitteil. über „Studien zur Synthese von N-haltigen Heteroringen“.

¹⁾ B. 72, 977 [1939].

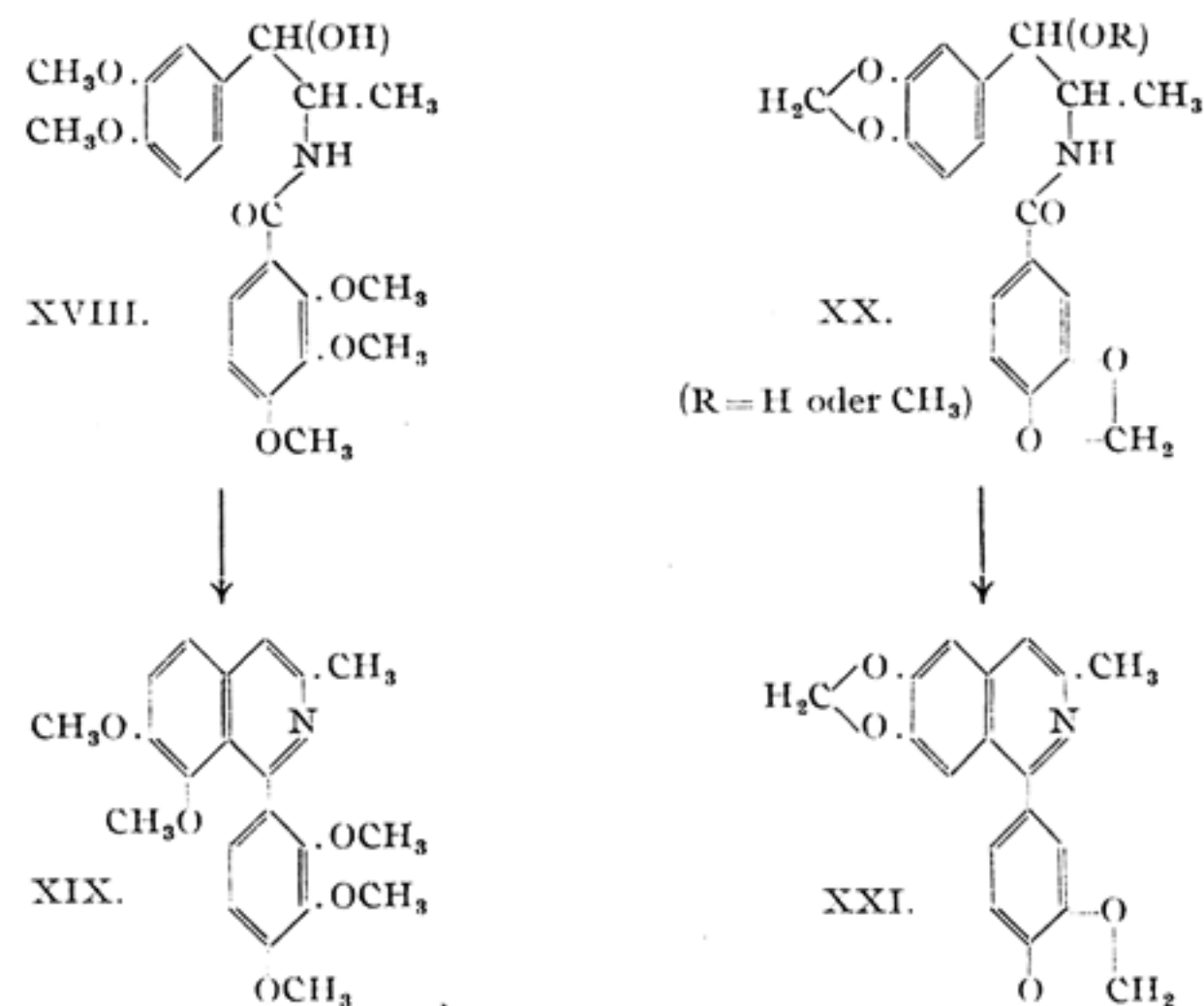
chinolizin übergeführt, welches nach dem Hofmannschen Abbau durch Kaliumpermanganat-Oxydation 3.6-Dimethoxy-*o*-phthalsäure liefern sollte. Aber wegen Mangels an Material wurde der Beweis der *ortho*-Isochinolin-Kondensation auf anderem Wege erbracht. *N*-[β -(2.5-Dimethoxy-phenyl)-äthyl]-acetamid (XIV) wurde in üblicher Weise über 1-Methyl-5.8-dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin (XV) in das 1.2-Dimethyl-5.8-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XVI) übergeführt, welches letzteres nach dem Hofmannschen Abbau der Kaliumpermanganat-Oxydation unterworfen wurde, wobei 3.6-Dimethoxy-phthalsäure (XVII: Anhydrid-Form) erhalten wurde.



Zufälligerweise haben, während unsere Untersuchung im Gange war, Pfeiffer, Breitbach und Schöll²⁾ eine Abhandlung unter dem Titel „Alkaloidartige Verbindungen aus Brasilin und Hämatoxylin“ veröffentlicht, in der sie mitteilten, daß beim Ringschluß von 3.4-Dimethoxy-phenylpropanol-[2'.3'.4'-trimethoxy-benzamid] (XVIII) 7.8-Dimethoxy-3-methyl-1-[2'.3'.4'-trimethoxy-phenyl]-isochinolin (XIX) erhalten wird, welches als *ortho*-Kondensationsprodukt des Amids (XVIII) (d. i. Ringschluß in 2-Stellung bzw. *ortho*-Stellung zur 3-Methoxy-Gruppe) anzusehen ist. Es erscheint uns bemerkenswert, daß ganz verschieden von unserem Fall der Ringschluß an der *o*-Stellung auch bei der gleichzeitigen Gegenwart von freier *p*-Stellung stattgefunden hat. Wenn dies so ist, scheint die Konstitution der Neupapaverin-

²⁾ Journ. prakt. Chem. 154, 157 [1940].

Base, die aus 3.4-Methyldioxy-phenyl-propanol-piperonylamid (XX) auf ähnliche Weise zu synthetisieren ist und im allgemeinen als 3-Methyl-6.7-methyldioxy-1-piperonyl-isochinolin (XXI) aufgefaßt wird, weiterer Untersuchung zu bedürfen; eine diesbezügliche Arbeit ist jetzt im Gange.



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

Beschreibung der Versuche.

- 1) 3'-Methyl-5'.6'-dimethoxy-3.4-dihydro-9.10-dehydro-[1'.2':1.2-benzo-chinoliziniumjodid] (V: X=J).
- 2-Phenyl-4-[3'.4'-dimethoxy-6'-methyl-benzyliden]-oxazolone-(5).

21.5 g 6-Methyl-veratrumaldehyd³⁾, 21.5 g Hippursäure, 11 g geschmolzenes Na-Acetat und 36 ccm Essigsäureanhydrid wurden auf dem Dampfbad etwa 1 Stde. erhitzt, wobei das gebildete Azlacton sich krystallinisch ausschied. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch wie gewöhnlich verarbeitet. Rohausb. 26.5 g. Glänzend gelbe Nadeln aus Eisessig vom Schmp. 167—168.5°.

3.240 mg Sbst.: 8.328 mg CO₂, 1.615 mg H₂O. — 3.191 mg Sbst.: 0.119 ccm N (12.5°, 773 mm).

C₁₉H₁₇O₄N. Ber. C 70.6, H 5.3, N 4.3. Gef. C 70.1, H 5.6, N 4.45.

3.4-Dimethoxy-6-methyl-phenylbrenztraubensäure.

42.5 g Azlacton und 215 ccm 10-proz. wäbr. Natronlauge wurden auf dem Drahtnetz unter Durchleiten von Wasserstoff am Rückflußkühler gekocht, bis die NH₃-Entwicklung aufgehört hatte, was ungefähr nach 10 Stdn.

³⁾ Perkin, Journ. chem. Soc. London 89, 1650 [1906]. Wir haben den Aldehyd nach Gattermann-Adams u. Weizmann dargestellt.

der Fall war. Nach dem Erkalten wurde ein kleiner Teil (etwa 5 ccm) der Reaktions-Lösung mit Schwefliger Säure gesättigt, von ausgeschiedener Benzoesäure getrennt, und das Filtrat ungefähr 2 Stdn. mit überschüssiger konz. Salzsäure auf dem Dampfbad erhitzt. Aus der erkalteten Lösung schied sich die Ketosäure krystallinisch aus, die, aus Alkohol umgelöst, hellgelbe Würfel bildete und bei 195—196.5° schmolz.

3.262 mg Sbst.: 7.212 mg CO₂, 1.725 mg H₂O.

C₁₂H₁₄O₅. Ber. C 60.5, H 5.9. Gef. C 60.3, H 5.9.

6-Methyl-homoveratrumsäure.

Die Hauptmenge der oben erwähnten alkalischen Aufschluß-Lösung wurde wie gewöhnlich mit Perhydrol in der Kälte oxydiert. Nach ungefähr 4 Stdn. wurde die blaßgelbliche Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei Methylhomoveratrumsäure und Benzoesäure zusammen ausfielen. Das Säure-Gemisch wurde dann mit Äthanol nach azeotropischer Methode esterifiziert, und beide Ester wurden durch Rektifikation getrennt. Ein kleinerer Teil des so erhaltenen Methylhomoveratrumsäure-äthylesters, der bei 162—164.5° und 4 mm überdestillierte (Ausb. 21 g), wurde verseift. Aus Benzol-Ligroin umgelöst, bildet die Säure farblose Säulen und schmilzt bei 102—104°.

3.250 mg Sbst.: 7.465 mg CO₂, 1.880 mg H₂O.

C₁₁H₁₄O₄. Ber. C 62.8, H 6.7. Gef. C 62.6, H 6.5.

β-[3.4-Dimethoxy-6-methyl-phenyl]-äthylalkohol.

Der Hauptteil des frisch destillierten Esters wurde nach Bouveault-Blanc reduziert, wobei 14 g metallisches Na auf 18.5 g Ester angewandt wurden. Aus der Reduktions-Lösung wurde der Äthylalkohol mit Wasserdampf abgetrieben und der Rückstand ausgeäthert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₄ 166—168°. Ausb. 9.3 g. Aus der alkalischen Lauge wurden etwa 3 g Methylhomoveratrumsäure wiedergewonnen.

Zur Identifizierung des Alkohols wurde das *p*-Nitrobenzoat dargestellt. Kurze orangegelbe Säulen aus Alkohol. Schmp. 114.5—116°.

3.170 mg Sbst.: 7.275 mg CO₂, 1.474 mg H₂O. — 3.442 mg Sbst.: 0.134 mg N (21.5°, 754 mm).

C₁₈H₁₉O₆N. Ber. C 62.6, H 5.5, N 4.1. Gef. C 62.6, H 5.2, N 4.4.

β-[3.4-Dimethoxy-6-methyl-phenyl]-äthylbromid.

6.3 g des beschriebenen Alkohols wurden zu 4.5 g Phosphortribromid ohne Kühlung zugetropft. Als die Reaktionswärme nachgelassen hatte, wurde auf dem Wasserbade etwa 1½ Stdn. erwärmt, und dann auf Eis gegossen. Das ausgeschiedene Öl wurde ausgeäthert, die äther. Lösung mit sodaalkalischer Thiosulfat-Lösung geschüttelt, gewaschen und destilliert. Farblose Flüssigkeit. Sdp.₄ 158—159°. Ausb. 6 g.

6.400 mg Sbst.: 4.525 mg AgBr.

C₁₁H₁₅O₂Br. Ber. Br 30.8. Gef. Br 30.1.

N-[β-(3.4-Dimethoxy-6-methyl-phenyl)-äthyl]-pyridiniumbromid (III).

2 g des beschriebenen Bromids und 0.65 g reines Pyridin wurden 3 Stdn. im Ölbad bei 110° gehalten, wobei der Inhalt zum krystallinischen Brei er-

starrte, welcher nach dem Waschen mit trockenem Benzol aus absol. Alkohol-Petroläther umgelöst wurde. Das Pyridiniumbromid bildet fast farblose Tafeln und schmilzt bei 154—156°. Ausb. fast quantitativ.

4.240 mg Sbst.: 0.140 ccm N (21.5°, 760 mm). — 5.335 mg Sbst.: 3.007 mg AgBr.

C₁₆H₂₀O₂NBr. Ber. N 4.1, Br 23.6. Gef. N 3.8, Br 23.6.

N-[β-(3'.4'-Dimethoxy-6'-methyl-phenyl)-äthyl]-pyridon-(2) (IV)

Zu 1.8 g Bromid (III) in 17 ccm Wasser wurde eine alkalische Kaliumferricyanid-Lösung (aus 3.6 g Cyanid, 4.5 g Ätznatron und 23 ccm Wasser bereitet) 2 Stdn. unter Umrühren bei gewöhnlicher Temperatur zugegossen und noch 2 Stdn. weiter gerührt, wobei das Pyridon (IV) sich als gelbbraunes Öl ausschied, das in Äther aufgenommen wurde. Ausb. etwa 1 g. Da das Pyridon nicht in krystallinischer Form erhalten wurde, wurde es ohne weiteres der Ringschluß-Reaktion unterworfen.

5'.6'-Dimethoxy-3'-methyl-3.4-dihydro-9.10-dehydro-[1'.2':1.2-benzo-chinoliziniumjodid] (V: X=J).

0.35 g öliges Pyridon IV, 2.5 ccm Phosphoroxchlorid und 8 ccm Benzol wurden 3 Stdn. im Ölbad in gelindem Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde das Produkt mit viel Petroläther versetzt und stehengelassen. Das ausgeschiedene dunkle Öl wurde in verd. Salzsäure warm gelöst, entfärbt und mit überschüssigem Kaliumjodid versetzt. Nach einigem Stehenlassen wurde der Niederschlag (etwa 0.45 g) gesammelt und aus sehr verd. Jodwasserstoffsäure umgelöst. Das Chinoliziniumjodid bildet gelbe Täfelchen und zersetzt sich bei 186.5—187° unter Rotfärbung.

3.439 mg Sbst.: 0.103 ccm N (10.5°, 772.5 mm).

C₁₆H₁₈O₂NJ. Ber. N 3.65. Gef. N 3.6.

Das entsprechende Chlorid absorbiert in alkohol. Lösung glatt 3 Mol. durch Adams-Katalysator angeregten Wasserstoff und liefert eine tertiäre Base als farbloses Öl, das stark nach Amin riecht und rotes Lackmuspapier bläut. Das Hydrojodid kam aus sehr verd. Jodwasserstoffsäure in farblosen Schuppen vom Schmp. 225—226°, die aber wegen Stoffmangel nicht analysiert wurden.

2) *N*-[β-(2'-Methoxy-phenyl)-äthyl]-pyridon-2) (VII). [2-Methoxy-benzal]-rhodanin.

Nach Julian und Sturgis⁴⁾ wurden 10 g Methyläthersalicylaldehyd, 10 g Rhodanin, geschmolzenes Na-acetat und 50 ccm Eisessig 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Produkt in 300 ccm kaltes Wasser gegeben, und die ungelöst gebliebenen Krystalle wurden auf dem Filter mit wenig Alkohol und dann Äther gewaschen. Ausb. etwa 17 g. Orangegelbe Nadeln aus Aceton vom Zers.-Pkt. 250°.

3.744 mg Sbst.: 0.174 ccm N (25°, 759.5 mm).

C₁₁H₉O₂NS₂. Ber. N 5.6. Gef. N 5.2.

2-Methoxy-phenyl-brenztraubensäure-oxim.

17 g obengenanntes Rhodanin und 90 ccm 15-proz. Natronlauge wurden auf dem Dampfbad erhitzt, bis alles in Lösung gegangen war, wozu etwa 30 Min. nötig waren. Dann wurde die Reaktions-Lösung mit viel Eis-

⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 57, 1126 [1935].

wasser versetzt und mit Salzsäure vorsichtig angesäuert. Nach einigem Stehenlassen wurde der ausgeschiedene Stoff filtriert, mit Wasser gewaschen und einmal aus Methanol umgelöst. Ausb. etwa 9.5 g. Die Thiobrenztraubensäure bildet orangefarbene Säulen vom Schmp. 133—135°; sie wurde sofort in das Oxim übergeführt.

Die alkoholische Äthylat-Lösung, aus 3.5 g Natrium und 90 ccm absol. Alkohol bereitet, wurde mit 10 g Hydroxylaminhydrochlorid in 10 ccm Wasser versetzt. Zu der vom ausgeschiedenen Kochsalz abfiltrierten Lösung wurden 9.5 g Thiobrenztraubensäure zugesetzt, und das Ganze wurde auf dem Dampfbad ungefähr 30 Min. erhitzt, bis die Schwefelwasserstoff-Entwicklung aufgehört hatte. Aus der Reaktions-Lösung wurde der Alkohol abgetrieben und die zurückgebliebene krystallinische Masse in 45 ccm 2.5-proz. Natronlauge gelöst. Die filtrierte Lösung wurde dann in der Kälte mit 45 ccm 5-proz. Salzsäure angesäuert und stehengelassen. Es wurden 7 g rohe Oximosäure erhalten. Farblose rhombische Tafeln aus verd. Alkohol vom Zers.-Pkt. 162.5°.

2.710 mg Subst.: 0.162 ccm N (26°, 759 mm).

$C_{10}H_{11}O_4N$. Ber. N 6.7. Gef. N 6.7.

2-Methoxy-benzylcyanid.

Aus 7 g roher Oximosäure und 25 ccm Essigsäureanhydrid in üblicher Weise dargestellt. Zur Reinigung wurde das rohe Cyanid im Vak. destilliert. Sdp.₂₆ 150—152°. Ausb. 4.5 g. Farblose Würfel aus reinem Alkohol, Schmp. 71° (68° nach Pschorr⁵⁾).

2.874 mg Subst.: 7.708 mg CO₂, 1.612 mg H₂O. — 3.161 mg Subst.: 0.260 ccm N (21.5°, 750 mm).

C_9H_9ON . Ber. C 73.4, H 6.2, N 9.5. Gef. C 73.15, H 6.3, N 9.2.

Durch alkohol. Kali verseift, lieferte das Nitril die entsprechende Säure. Farblose Würfel aus verd. Alkohol, Schmp. 124°, wie in der Literatur⁵⁾ angegeben.

3.207 mg Subst.: 7.611 mg CO₂, 1.713 mg H₂O.

$C_9H_{10}O_3$. Ber. C 65.0, H 6.1. Gef. C 64.7, H 6.0.

β -[2-Methoxy-phenyl]-äthylalkohol.

Das Cyanid wurde mittels alkohol. Schwefelsäure in Methoxy-phenyl-äthylacetat mit guter Ausbeute übergeführt, das, im Vak. destilliert, eine farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₀ 135° bildet. 14 g Ester in 50 ccm absol. Alkohol wurden auf einmal auf 9 g Natrium gegossen und das Produkt wie gewöhnlich verarbeitet. β -[2-Methoxy-phenyl]-äthylalkohol bildet eine farblose Flüssigkeit und siedet bei 123—124° und 8 mm⁶⁾. Ausb. 8.5 g. 1.5 g Säure wurden regeneriert.

Zur Identifizierung wurde das *p*-Nitrobenzoat dargestellt, das aus Alkohol in blaßgelben Tafeln kommt und bei 59° schmilzt.

3.177 mg Subst.: 7.369 mg CO₂, 1.376 mg H₂O. — 3.181 mg Subst.: 0.141 ccm N (21.5°, 754 mm).

$C_{16}H_{15}O_5N$. Ber. C 63.8, H 5.0, N 4.65. Gef. C 63.3, H 4.85, N 5.0.

Aus 7.5 g Alkohol und 7 g Phosphortribromid wurden 8.9 g β -[2-Methoxy-phenyl]-äthylbromid erhalten. Farbloses Öl vom Sdp.₉ 126—127°.

⁵⁾ Pschorr, Wolfes u. Buckow, B. **33**, 166 [1900]; Mauthner, A. **370**, 374 [1909].

⁶⁾ Shoemith u. Conner, Journ. chem. Soc. London **1927**, 2230.

N-[β -(2-Methoxy-phenyl)-äthyl]-pyridiniumbromid (VI).

Aus 2 g Bromid und 0.75 g Pyridin wie oben dargestellt. Das Produkt ist sehr hygroskopisch.

Pikrat: Gelbe Säulen aus Alkohol. Schmp. 114—115.5°.

3.201 mg Subst.: 6.368 mg CO₂, 1.168 mg H₂O. — 2.640 mg Subst.: 0.276 ccm N (13.5°, 771 mm).

$C_{20}H_{18}O_8N_4$. Ber. C 54.3, H 4.1, N 12.7. Gef. C 54.2, H 4.1, N 12.4.

N-[β -(2'-Methoxy-phenyl)-äthyl]-pyridon-(2) (VII).

Dargestellt aus dem Pyridiniumbromid bei der Kaliumferricyanid-Oxydation. Farblose Täfelchen aus 10-proz. Alkohol. Schmp. 130—131°.

3.145 mg Subst.: 8.441 mg CO₂, 1.848 mg H₂O. — 3.118 mg Subst.: 0.159 ccm N (12°, 772 mm).

$C_{14}H_{15}O_2N$. Ber. C 73.3, H 6.6, N 6.1. Gef. C 73.2, H 6.6, N 6.1.

3) 3',4'-Dimethoxy-3,4-dihydro-9,10-dehydro-[1',2':1,2-benzochinoliziniumjodid] (X: X = J).

β -[2,3-Dimethoxy-phenyl]-äthylalkohol.

Aus 2,3-Dimethoxy-phenyl-äthylacetat⁷⁾ durch Bouveault-Blanc-Reduktion dargestellt. Farbloses Öl vom Sdp.₂ 125—128°. Ausb. 8.5 g aus 17.5 g Ester.

p-Nitrobenzoat: Perlmutterglänzende Schuppen aus reinem Alkohol, Schmp. 111—112°.

3.084 mg Subst.: 6.938 mg CO₂, 1.413 mg H₂O. — 3.018 mg Subst.: 0.105 ccm N (13.5°, 766 mm).

$C_{17}H_{17}O_6N$. Ber. C 61.6, H 5.2, N 4.2. Gef. C 61.35, H 5.1, N 4.1.

Der Alkohol wurde in der üblichen Weise in das Bromid übergeführt. Farbloses Öl vom Sdp.₃ 118°. Ausb. 6.2 g aus 7.5 g Alkohol.

N-[β -(2,3-Dimethoxy-phenyl)-äthyl]-pyridiniumbromid (VIII).

Dieses Bromid bildet einen zähen gelblichen Sirup, der ein Pikrat gibt, welches aus Alkohol in gelben rhombischen Tafeln kommt und bei 111—112° schmilzt.

3.020 mg Subst.: 5.884 mg CO₂, 1.053 mg H₂O. — 2.236 mg Subst.: 0.238 ccm N (12°, 766 mm).

$C_{21}H_{20}O_9N_4$. Ber. C 53.4, H 4.3, N 11.9. Gef. C 53.1, H 3.9, N 12.6.

N-[β -(2',3'-Dimethoxy-phenyl)-äthyl]-pyridon-(2) (IX).

Aus der Oxydations-Lösung vom obengenannten Bromid schied sich das Pyridon als gelbbraunes Öl aus und wurde mit Äther isoliert. Das Pyridon blieb immer ölig und wurde ohne weiteres der Ringschluß-Reaktion unterworfen.

3',4'-Dimethoxy-3,4-dihydro-9,10-dehydro-[1',2':1,2-benzochinoliziniumjodid] (X: X = J).

1.3 g rohes Pyridon wurden wie früher behandelt und 1.2 g Jodid (X) erhalten. Aus schwach jodwasserstoffsäurem Wasser umgelöst, bildet es hellgelbe kurze Säulen vom Zers.-Pkt. 182°.

3.166 mg Subst.: 0.111 ccm N (13.5°, 766 mm).

$C_{15}H_{16}O_2NJ$. Ber. N 3.8. Gef. N 4.1.

⁷⁾ Die Einzelheiten der Darstellungsweise und eine Probe von *o*-Vanillin verdanken wir Hrn. Prof. Dr. S. Kawai.

Das Pikrat bildet gelbe längliche Tafeln aus Alkohol und schmilzt bei 135—136°.

3'.4'-Dimethoxy-3.4.5.6.7.8-hexahydro-[1'.2':1.2-benzo-chinolizin].

0.45 g des obengenannten Jodids wurden in das Chlorid übergeführt, und dieses wurde in alkohol. Lösung mit auf Adams-Katalysator angeregtem Wasserstoff reduziert, wobei glatt 3 Mol. Wasserstoff aufgenommen wurden. Die freie Base bildet ein farbloses Öl, das stark nach Amin riecht und rotes Lackmuspapier bläut.

Pikrat: Gelbe rhombische Krystalle aus Alkohol. Schmp. 147.5°.

3.146 mg Subst.: 6.117 mg CO₂, 1.496 mg H₂O. — 2.265 mg Subst.: 0.229 ccm N (13.5°, 771 mm).

C₂₁H₂₄O₉N₄. Ber. C 52.9, H 5.1, N 11.8. Gef. C 53.0, H 5.3, N 12.0.

Hydrojodid: Farblose Säulen aus sehr verd. Jodwasserstoffsäure, Schmp. 170°.

4) 3'.6'-Dimethoxy-3.4-dihydro-9.10-dehydro-[1'.2':1.2-benzo-chinoliziniumjodid] (XIII: X = J).

Die für die Darstellung von β-[2.5-Dimethoxy-phenyl]-äthylalkohol erforderliche 2.5-Dimethoxy-phenylessigsäure wurde nach dem Rhodanin-Verfahren dargestellt.

[2.5-Dimethoxy-benzal]-rhodanin.

Darstellung aus 40 g 2.5-Dimethoxy-benzaldehyd, 32 g Rhodanin, 60 g geschmolzenem Na-Acetat und 160 ccm Eisessig wie oben beschrieben. Rohausb. 56 g. Rötliche Nadeln aus Eisessig vom Schmp. 243°.

3.606 mg Subst.: 0.153 ccm N (23°, 760 mm).

C₁₂H₁₁O₃NS₂. Ber. N 5.0. Gef. N 4.8.

2.5-Dimethoxy-phenyl-brenztraubensäure-oxim.

Aus 62 g Rhodanin und 300 ccm 15-proz. Natronlauge wurden 38 g rohe 2.5-Dimethoxy-phenyl-thiobrenztraubensäure (gelblich-rote Säulen aus Methanol vom Zers.-Pkt. 186°) erhalten, welche ohne weiteres mit 45 g salzsaurem Hydroxylamin wie oben behandelt wurden. Ausb. an roher Oximinosäure 28 g. Farblose Säulen aus Alkohol. Schmp. 153° unter Zersetzung.

3.147 mg Subst.: 6.406 mg CO₂, 1.506 mg H₂O. — 2.832 mg Subst.: 0.158 ccm N (22°, 751 mm).

C₁₁H₁₃O₅N. Ber. C 55.2, H 5.5, N 5.85. Gef. C 55.5, H 5.4, N 6.25.

2.5-Dimethoxy-benzylcyanid.

Aus 28 g Oximinosäure und 100 ccm Essigsäureanhydrid. Beim Destillieren geht das erhaltene Cyanid bei 167° und 10 mm über und erstarrt allmählich. Ausb. 18.5 g. Farblose rhombische Säulen aus Alkohol und Schmp. 54—55°.

3.148 mg Subst.: 7.853 mg CO₂, 1.722 mg H₂O. — 2.490 mg Subst.: 0.179 ccm N (21.5°, 768 mm).

C₁₀H₁₁O₂N. Ber. C 67.8, H 6.25, N 7.9. Gef. C 68.0, H 6.1, N 8.25.

Durch alkalische Verseifung liefert das Cyanid 3.5-Dimethoxy-phenylessigsäure in guter Ausbeute, die, aus Alkohol umgelöst, farblose kurze Säulen

bildet und bei 123—125° schmilzt. (Schmp. 124.5° nach Gulland und Virden⁸.)

3.073 mg Subst.: 6.927 mg CO₂, 1.650 mg H₂O.

C₁₀H₁₂O₄. Ber. C 61.2, H 6.2. Gef. C 61.5, H 6.0.

β-[2.5-Dimethoxy-phenyl]-äthylalkohol.

Mit alkohol. Schwefelsäure behandelt, lieferten 18.5 g Cyanid 18 g 2.5-Dimethoxy-phenyläthylacetat, die bei 162—165° und 8 mm überdestillierten und bei der Bouveault-Blancschen Reduktion 10 g 2.5-Dimethoxy-phenyl-äthylalkohol gaben. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₈ 161°.

p-Nitrobenzoat, lange Säulen aus Alkohol, Schmp. 76—77.5°.

3.047 mg Subst.: 6.912 mg CO₂, 1.329 mg H₂O. — 3.414 mg Subst.: 0.130 ccm N (23.5°, 767 mm).

C₁₇H₁₇O₆N. Ber. C 61.6, H 5.2, N 4.2. Gef. C 61.9, H 4.9, N 4.3.

9 g Alkohol wurden mit 9.3 g Phosphortribromid bromiert und 8 g 2.5-Dimethoxy-phenyl-äthylbromid erhalten. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₈ 149—150°.

N-[β-(2.5-Dimethoxy-phenyl)-äthyl]-pyridiniumbromid (XI).

Aus 7 g Bromid und 2.3 g Pyridin wurden 9 g krystallinisches Pyridiniumbromid (XI) erhalten. Farblose Tafeln aus absol. Alkohol+Äther. Schmp. 53—54.5°.

2.964 mg Subst.: 0.105 ccm N (23.5°, 759 mm).

C₁₅H₁₈O₂NBr. Ber. N 4.3. Gef. N 4.0.

Pikrat: Gelbe rhombische Tafeln aus Alkohol. Schmp. 122°.

3.080 mg Subst.: 5.845 mg CO₂, 1.230 mg H₂O. — 2.036 mg Subst.: 0.210 ccm N (21.5°, 764 mm).

C₂₁H₂₀O₉N₄. Ber. C 51.6, H 4.1, N 11.5. Gef. C 51.8, H 4.5, N 11.8.

7.5 g Pyridiniumbromid wurden in üblicher Weise oxydiert und 4.9 g öliges N-[β-(2'.5'-Dimethoxy-phenyl)-äthyl]-pyridon-(2) erhalten, die nicht krystallisierten und sofort weiter verarbeitet wurden.

3'.6'-Dimethoxy-3.4-dihydro-9.10-dehydro[1'.2':1.2-benzo-chinoliziniumjodid] (XIII: X=J).

Das Jodid wurde aus dem Pyridon wie früher dargestellt. Gelbliche Säulen aus Alkohol. Schmp. 156—157.5°.

3.055 mg Subst.: 0.103 ccm N (21.5°, 768 mm).

C₁₅H₁₆O₂NJ. Ber. N 3.8. Gef. N 3.9.

Chlorid (XIII: X = Cl): Hellgelbe Tafeln aus absol. Alkohol-Äther. Schmp. 63°.

3.470 mg Subst.: 0.154 ccm N (22°, 766 mm).

C₁₅H₁₆O₂NCl. Ber. N 5.0. Gef. N 5.1.

3'.6'-Dimethoxy-3.4.5.6.7.8-hexahydro-[1'.2':1.2-benzo-chinolizin].

Aus dem Chlorid durch katalytische Reduktion. Die Chinolizin-Base wird als farbloses Öl erhalten.

⁸) Journ. chem. Soc. London 1928, 1478.

Pikrat: Lange orangegelbe Säulen aus Alkohol. Schmp. 127—128.5°.

3.146 mg Sbst.: 6.146 mg CO₂, 1.429 mg H₂O. — 1.990 mg Sbst.: 0.208 ccm N (22.5°, 762 mm).

C₂₁H₂₄O₉N₄. Ber. C 52.9, H 5.1, N 11.8. Gef. C 53.3, H 5.1, N 11.9.

Jodmethylat: Farblose Säulen aus Alkohol-Äther. Schmp. 158—159°.

3.940 mg Sbst.: 0.125 ccm N (24°, 767 mm).

C₁₆H₂₄O₂NJ. Ber. N 3.6. Gef. N 3.6.

5) Synthese von 1-Methyl-5.8-dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin und dessen Abbau zu 3.6-Dimethoxy-phthalsäure. ω-Nitro-2.5-dimethoxy-styrol.

10 g 2.5-Dimethoxy-benzaldehyd in 50 ccm absol. Alkohol, 3.8 g Nitromethan, 0.2 g wasserfreie Soda und 0.2 g salzsaures Methylamin wurden ungefähr 100 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen, wobei 9.6 g rohes ω-Nitro-2.5-dimethoxy-styrol erhalten wurden, die zur Reduktion rein genug waren. Aus Alkohol umgelöst, bildet das Styrol orangegelbe Nadeln und schmilzt bei 119—120.5°.

3.095 mg Sbst.: 6.530 mg CO₂, 1.485 mg H₂O. — 3.223 mg Sbst.: 0.195 ccm N (15°, 768 mm).

C₁₀H₁₁O₄N. Ber. C 57.4, H 5.3, N 6.7. Gef. C 57.5, H 5.4, N 7.1.

β-[2.5-Dimethoxy-phenyl]-äthylamin.

9 g des ω-Nitrostyrols wurden in einem Gemisch von 200 ccm Alkohol, 100 ccm Eisessig und 30 ccm konz. Salzsäure suspendiert und 4 Stdn. bei 30—35° an einer präparierten Bleikathode reduziert (Stromdichte 0.07 Amp./qcm Kathode). Die erhaltene farblose Lösung wurde in üblicher Weise verarbeitet und 4 g β-[2.5-Dimethoxy-phenyl]-äthylamin erhalten, die bei 148° und 8 mm überdestillierten. Das Hydrochlorid bildete farblose Nadeln vom Schmp. 139° entsprechend Literatur⁹⁾.

N-[β-(2.5-Dimethoxy-phenyl)-äthyl]-acetamid (XIV).

Mit Essigsäureanhydrid behandelt, gaben 8 g Amin 9.7 g rohes Acetyl-Derivat. Farblose viereckige Tafeln aus Alkohol. Schmp. 98—99°.

3.070 mg Sbst.: 7.230 mg CO₂, 2.080 mg H₂O. — 2.760 mg Sbst.: 0.147 ccm N (14°, 770 mm).

C₁₂H₁₇O₃N. Ber. C 64.55, H 7.7, N 6.3. Gef. C 64.2, H 7.6, N 6.3.

1-Methyl-5.8-dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin (XV).

Der Ringschluß des obengenannten Amids und die Verarbeitung des Reaktionsproduktes wurden wie üblich ausgeführt. Aus 7.3 g Amid wurden 5.5 g Dihydroisochinolin vom Sdp.₂ 144—147° erhalten. Beim Stehenlassen erstarrte die Base zu seidenförmigen Krystallen, die bei 67—68° schmolzen.

Jodmethylat: Hellgelbe Nadelchen aus Methanol-Äther vom Schmp. 198—199°.

3.145 mg Sbst.: 5.180 mg CO₂, 1.510 mg H₂O. — 4.295 mg Sbst.: 0.157 ccm N (19°, 769 mm).

C₁₃H₁₈O₂NJ. Ber. C 45.0, H 5.2, N 4.0. Gef. C 44.9, H 5.4, N 4.2.

Chlormethylat: Gelbliche Nadeln vom Schmp. 123—125°.

1.2-Dimethyl-5.8-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XVI).

Aus 5 g Chlormethylat durch katalytische Reduktion wurden 4.2 g Tetrahydro-Base XVI erhalten, die bei 149—150° unter 5 mm überdestillierten.

Pikrat: Gelbe sechseckige Tafeln aus Alkohol-Aceton. Schmp. 209—210°.

2.935 mg Sbst.: 5.480 mg CO₂, 1.230 mg H₂O. — 3.030 mg Sbst.: 0.312 ccm N (15°, 768.5 mm).

C₁₉H₂₂O₉N₄. Ber. C 50.7, H 4.9, N 12.4.

Gef. „ 50.9, „ 4.7, „ 12.1.

Erster Hofmannscher Abbau der Base XVI.

8.6 g Tetrahydroisochinolin, 5.4 g reines Dimethylsulfat und 20 ccm Xylol wurden 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde krystallinisch erstarrtes Methosulfat in 20 ccm Wasser gelöst. Die vom Xylol abgetrennte wäßrige Schicht wurde mit 30 ccm 50-proz. Kalilauge versetzt und 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Das ausgeschiedene Öl wurde nun ausgeäthert, getrocknet und das Lösungsmittel verjagt. Beim Destillieren geht die Methinbase, β-[2.5-Dimethoxy-6-vinyl-phenyl]-äthyl-dimethylamin, bei 147—150° unter 10 mm über. Ausb. 5.9 g.

Pikrat: Gelbe rhombische Säulen aus Alkohol. Schmp. 170—172°.

3.010 mg Sbst.: 5.675 mg CO₂, 1.310 mg H₂O. — 2.790 mg Sbst.: 0.292 ccm N (15°, 767 mm).

C₂₀H₂₄O₉N₄. Ber. C 51.7, H 5.2, N 12.1. Gef. C 51.4, H 4.9, N 12.3.

Bei katalytischer Reduktion absorbierte die Methinbase glatt 1 Mol. Wasserstoff und lieferte β-[2.5-Dimethoxy-6-äthyl-phenyl]-äthyl-dimethylamin, welches bei 166—169° und 25 mm überdestillierte.

Pikrat: Gelbe rhombische Säulen aus Alkohol. Schmp. 182—183°.

2.980 mg Sbst.: 5.625 mg CO₂, 1.450 mg H₂O. — 3.820 mg Sbst.: 0.408 ccm N (19°, 769 mm).

C₂₀H₂₆O₉N₄. Ber. C 51.5, H 5.6, N 12.0. Gef. C 51.5, H 5.45, N 12.4.

Aus 5.3 g Dihydromethinbase wurden bei nochmaliger erschöpfender Methylierung 1.5 g einer stickstoff-freien Verbindung erhalten, die sofort der Kaliumpermanganat-Oxydation unterworfen wurden.

1.5 g Sbst. wurden in Wasser suspendiert und mit Kaliumpermanganat in üblicher Weise oxydiert, wozu insgesamt 7.8 g Kaliumpermanganat verbraucht wurden. Die vom Manganschlamm abfiltrierte Lösung wurde im Vak. eingengt, filtriert, und das Filtrat in der Kälte mit Salzsäure angesäuert. Die nun krystallinisch ausgeschiedene gelbliche Masse wurde getrocknet und aus heißem Dioxan wiederholt umkrystallisiert. Sie bildete fast farblose Säulen vom Schmp. 263° und erwies sich mit reinem 3.6-Dimethoxy-*o*-phthalsäureanhydrid¹⁰⁾ als identisch.

¹⁰⁾ Thiele u. Mitarbb., B. **33**, 675 [1900]; A. **349**, 59 [1906].

⁹⁾ Buck, Journ. Amer. chem. Soc. **54**, 3661 [1932].