

## DÉNES BEKE und CSABA SZÁNTAY

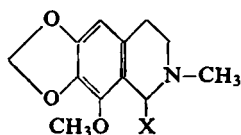
Beiträge zur Chemie  
der heterocyclischen pseudobasischen Aminocarbinole, XXIV<sup>1)</sup>

### Herstellung von 2-Oxo-1.2.3.4.6.7-hexahydro-11 b*H*-benzo[*a*]chinolizinen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest  
(Eingegangen am 12. März 1962)

Durch Erwärmen der salzsauren Salze von 3,4-Dihydro-isochinolin und dessen im Benzolring substituierten Derivaten mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen wurden die 3,4-Dihydro-isochinoliniumsalze II a–g erhalten, welche sich unter Einwirkung von Basen in – aus den entsprechenden pseudobasischen Aminocarbinolen durch intramolekulare Wasserabspaltung ableitbare – 2-Oxo-1.2.3.4.6.7-hexahydro-11 b*H*-benzo[*a*]chinolizine (III a–g) umwandeln. Im Falle III e ist es gelungen, beide möglichen Racemate zu isolieren. Der Substituent R<sup>6</sup> kann auch nachträglich durch Kondensation der Verbindungen III mit Oxoverbindungen und nachfolgende katalytische Hydrierung eingeführt werden.

Heterocyclische pseudobasische Aminocarbinole reagieren mit Verbindungen, die eine aktive Methylene- oder Methylgruppe enthalten, unter Wasseraustritt. So liefert z. B. Cotarnin (Ia) mit Aceton die Verbindung I b, wie früher<sup>2)</sup> bewiesen. Trägt die am Stick-



a: X = OH  
b: X = CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>

I

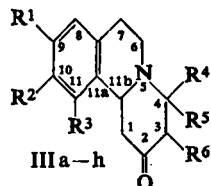
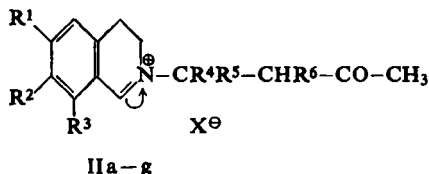
stoffatom des Aminocarbinols haftende Seitenkette die Methylketon-Gruppierung in günstiger Stellung, so besteht die Möglichkeit einer intramolekularen Kondensation unter Ausbildung eines neuen, an das vorhandene Ringsystem anellierten Ringes.

Zur Klärung des Problems wurden die 3,4-Dihydro-isochinoliniumsalze II a–g hergestellt und mit Basen behandelt. Die Herstellung der Salze durch Umsetzung der entsprechenden 3,4-Dihydro-isochinoline mit  $\beta$ -Halogenketonen in verschiedenen unpolaren Lösungsmitteln gelingt nur mit geringen Ausbeuten, da aus letzteren durch die Einwirkung der 3,4-Dihydro-isochinoline Halogenwasserstoff abgespalten wird. Die Salze der 3,4-Dihydro-isochinoline liefern dagegen mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen (in alkoholischer Lösung oder ohne Lösungsmittel erwärmt) in vorzüglichen Ausbeuten die gewünschten 3,4-Dihydro-isochinoliniumsalze. Die aus ihnen unter Einwirkung von Basen entstandenen Produkte erwiesen sich als die von den entsprechen-

<sup>1)</sup> XXIII. Mittel.: D. BEKE und L. TÓKE, Chem. Ber. 95, 2122 [1962], vorstehend.

<sup>2)</sup> D. BEKE und K. HARSÁNYI, Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] 62, 298 [1956]; Acta chim. Acad. Sci. hung. 11, 349 [1957].

den pseudobasischen Aminocarbinolen durch intramolekulare Wasserabspaltung ableitbaren 2-Oxo-1.2.3.4.6.7-hexahydro-11*b*H-benzo[*a*]chinolizine (III a–g).



- a:  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$   
 b:  $R^1 = R^2 = CH_3O, R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$   
 c:  $R^1 + R^2 = CH_2O_2, R^3 = CH_3O, R^4 = R^5 = R^6 = H$   
 d:  $R^1 = R^2 = CH_3O, R^3 = R^4 = R^5 = H, R^6 = C_2H_5$   
 e:  $R^1 = R^2 = CH_3O, R^3 = R^4 = R^5 = H, R^6 = CH_2CH(CH_3)_2$   
 f:  $R^1 = R^2 = CH_3O, R^3 = H, R^4 = R^5 = CH_3, R^6 = H$   
 g:  $R^1 = R^2 = CH_3O, R^3 = R^4 = R^5 = H, R^6 = CH_2C_6H_5$   
 h:  $R^1 = R^2 = CH_3O, R^3 = R^4 = R^5 = H, R^6 = Veratryl$

Diese Verbindungen spielen eine bedeutende Rolle bei der Synthese von therapeutisch wichtigen Alkaloiden; einige Vertreter der Verbindungsgruppe (z. B. IIIe, „Tetrabenazin“) sind sogar selbst wirksame Arzneimittel. Für ihre Synthese sind bisher nur vielstufige, komplizierte und geringe Ausbeuten liefernde Synthesen<sup>3)</sup> bekannt<sup>4)</sup>; nach dem in der vorliegenden Mitteilung beschriebenen Verfahren sind sie dagegen sehr einfach und in guten Ausbeuten herstellbar<sup>5)</sup>. Es ist sogar nicht notwendig, die 3.4-Dihydro-isochinoliniumsalze zu isolieren; sie können unmittelbar – in dem zu ihrer Herstellung dienenden Reaktionsgemisch – mit Basen umgesetzt werden.

In denjenigen Fällen (z. B. bei III d und e), wo der Ringschluß prinzipiell zum Gemisch zweier Racemate führen kann, erwies sich die Reaktion als ziemlich stereospezifisch. Bei der Herstellung der Verbindung III d konnte nur das eine Isomere isoliert werden; dessen Konfiguration ist wahrscheinlich mit der des Emetins identisch<sup>3d)</sup>. Bei der Darstellung von III e wurde neben dem Hauptprodukt auch das andere Racemat in einer Ausbeute von etwa 20% isoliert; die beiden Racemate können über das salzsaure Salz sehr leicht ineinander übergeführt werden. Es ist bemerkenswert, daß sie in pharmakologischer Hinsicht einander vollkommen gleichwertig sind<sup>6)</sup>.

Der Substituent  $R^6$  kann auch nachträglich – durch Kondensation mit Oxoverbindungen und nachfolgende katalytische Hydrierung – in die Verbindungen III eingeführt werden. So lieferte z. B. III b durch Umsetzung mit Benzaldehyd und katalytische Hydrierung des Kondensationsproduktes die Verbindung III g, die sich in

<sup>3)</sup> a) G. R. CLEMO, W. MC. G. MORGAN und R. RAPER, *J. chem. Soc. [London]* 1935, 1743; b) A. R. BATTERSBY, H. T. OPENSHAW und H. C. S. WOOD, *Experientia [Basel]* 5, 114 [1949] und c) *J. chem. Soc. [London]* 1953, 2463; d) A. BROSSI, H. LINDLAR, M. WALTER und O. SCHNIDER, *Helv. chim. Acta* 41, 119 [1958]; e) J. M. OSBOND, *J. chem. Soc. [London]* 1961, 4711.

<sup>4)</sup> Neuerdings wurde III d auch durch Umsetzung von 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin mit 2-Äthyl-buten-(1)-on-(3) in Gegenwart von NaOH in geringer Ausbeute hergestellt (A. BROSSI, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, J. WÜRSCH und O. SCHNIDER, *Helv. chim. Acta* 43, 583 [1960]); unsere eigenen Versuche zeigten, daß als Hauptprodukt der Reaktion in unpolarem Lösungsmittel ein Additionsprodukt aus 2 Moll. 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin und einem Mol. des ungesättigten Ketons, vorläufig unbekannter Struktur, entsteht.

<sup>5)</sup> Das Verfahren wurde zum Patent angemeldet.

<sup>6)</sup> Privatmittel. von Dr. J. KNOLL.

jeder Hinsicht als identisch mit dem aus 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolinhydrochlorid und 2-Benzyl-buten-(1)-on-(3) gewonnenen Produkt erwies; die Oxo-Verbindung reagiert offensichtlich leichter mit der sterisch weniger gehinderten Methylengruppe in Stellung 3 als mit der — ebenfalls aktiven — Methylengruppe in Stellung 1 des Moleküls IIIb.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten ungesättigten Ketone — mit Ausnahme des Methyl-vinyl-ketons — wurden aus geeignet gewählten Acetessigester-Abkömmlingen durch Mannich-Reaktion mit Formaldehyd und Dimethylamin und nachfolgende erschöpfende Methylierung und thermische Spaltung erhalten. Die Ausbeute an 2-Äthyl-buten-(1)-on-(3) konnte durch Modifizieren der in der Literatur beschriebenen Vorschriften<sup>4,7)</sup> verbessert werden.

Für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Fräulein I. BATTÁ, Frau K. ORMAI-SIMON und Frau I. NAGY-GYÖRE, für wertvolle Hilfe bei der Ausführung der Versuche Herrn J. ROHÁLY und für die Unterstützung dieser Arbeit der UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### A. Herstellung der Ausgangsketone

*2-Äthyl-buten-(1)-on-(3)*: Der Lösung von 210 g *3-Dimethylaminomethyl-pentanon-(2)*<sup>4)</sup> in 1 l Benzol ließ man unter Kühlung eine Lösung von 185 g *Dimethylsulfat* in 450 ccm Benzol zutropfen. Nach 1stdg. Rühren wurde das Reaktionsgemisch mit 1 l Wasser ausgeschüttelt, mit einer Lösung von 170 g NaOH in 500 ccm Wasser versetzt und nach 1 Stde. mit Petroläther ausgeschüttelt. Die vereinigten Petroläther-Auszüge wurden mit 5-proz. Salzsäure extrahiert, getrocknet und nach Abdestillieren des Petroläthers der Rückstand fraktioniert. Ausb. 97 g (71%) bei 120—125° siedendes Keton.

*2-Methyl-4-methylen-hexanon-(5)*: 163 g *Isobutylacetessigsäure-diäthylester* und eine Lösung von 38 g NaOH in 700 ccm Wasser wurden 3 Stdn. gerührt und mit Äther extrahiert. Zur wäbr. Lösung wurden 72 g *Dimethylamin-hydrochlorid*, 105 ccm 37-proz. *Formaldehyd-lösung* und 200 ccm Methanol gegeben und 3 Stdn. gerührt. Am nächsten Tage wurde das Reaktionsgemisch mit Äther ausgeschüttelt, die wäbr. Phase mit Natronlauge auf pH 9 gebracht und wieder mit Äther extrahiert. Nach Einengen der Ätherlösung wurde die hinterbliebene Base i. Vak. fraktioniert und die zwischen 95 und 98°/18 Torr übergehende Fraktion (53 g), in 150 ccm Äthylacetat gelöst, unter Eiskühlung mit einer Lösung von 45 g *Methyljodid* in 50 ccm Äthylacetat versetzt. Das ausgeschiedene quartäre Salz (86 g, Schmp. 180—181°) wurde in 450 ccm 3*n* NaOH gelöst und nach 1 Stde. mit Petroläther ausgeschüttelt. Die Petroläther-Lösung wurde mit 5-proz. Salzsäure, sodann mit Wasser ausgeschüttelt, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das nach Abtreiben des Petroläthers zurückgebliebene, ölige Produkt fraktioniert. Ausb. 23 g (20%, auf Isobutylacetessigester bezogen) zwischen 53 und 55°/13 Torr siedendes Keton;  $n_D^{20}$  1.4356.

*Semicarbazon*: Schmp. 168—169°.

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O (183.2) Ber. N 22.95 Gef. N 23.08

Ähnlich wurde aus *Benzylacetessigsäure-äthylester*<sup>8)</sup> *2-Benzyl-buten-(1)-on-(3)* hergestellt. Ausb. 20%. Sdp.<sub>23</sub> 130°.

*Semicarbazon*: Schmp. 144—145°.

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (217.3) Ber. N 19.35 Gef. N 19.75

<sup>7)</sup> J. COLONGE und L. CUMET, Bull. Soc. chim. France 1947, 839.

<sup>8)</sup> H. LEUCHS, Ber. deutsch. chem. Ges. 44, 1510 [1911].

### B. Herstellung der 2-Oxo-1.2.3.4.6.7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizine

2-Oxo-1.2.3.4.6.7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (IIIa): 1.67 g (0.01 Mol) 3.4-Dihydro-isochinolin-hydrochlorid wurden mit 3 g (0.043 Mol) Methyl-vinyl-keton<sup>9)</sup> 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt und der nach Einengen i. Vak. verbleibende Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Das erhaltene, bei 220° schmelzende, farblose Salz (2 g = 85%) wurde in Wasser gelöst, die Lösung mit Ammoniak alkalisiert und das abgeschiedene Material abgesaugt. Ausb. 1.5 g (75%) bei 78–79° schmelzende, farblose, kristalline Substanz.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO (201.3) Ber. C 77.58 H 7.51 N 6.96 Gef. C 77.86 H 7.50 N 7.21

Hydrochlorid:

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO·HCl (237.7) Ber. C 65.68 H 6.78 Cl 14.92 N 5.89  
Gef. C 65.49 H 6.72 Cl 14.70 N 5.78

Oxim: Schmp. 180°.

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (216.3) Ber. N 12.95 Gef. N 12.72

2-Oxo-9.10-dimethoxy-1.2.3.4.6.7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (IIIb): 2.27 g (0.01 Mol) 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid wurden mit 5 g (0.071 Mol) Methyl-vinyl-keton 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt und überschüss. Methyl-vinyl-keton i. Vak. abdestilliert. Das praktisch in quantitat. Ausb. entstandene hellgelbe Salz, das aus Wasser mit 2 Moll. Kristallwasser kristallisiert (Schmp. 148–149°, wasserfrei: Schmp. 197 bis 198°) wurde in 20 ccm Wasser gelöst und die Lösung mit 5-proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung alkalisiert. Die ausgeschiedenen, farblosen Kristalle wurden abgesaugt und mit wenig kaltem Äthanol gewaschen. Ausb. 2.1 g (80.5%) IIIb vom Schmp. 154–155° (Lit.<sup>3e)</sup>: 151°; mit einer nach Literaturangaben synthetisierten, authent. Probe keine Schmelzpunktsdepression.

Hydrochlorid:

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>·HCl·2 H<sub>2</sub>O (333.6) Ber. C 53.99 H 7.25 N 4.19 H<sub>2</sub>O 10.79  
Gef. C 53.95 H 6.95 N 4.38 H<sub>2</sub>O 10.64

Oxim: Schmp. 196–197° (Lit.<sup>3e)</sup>: 186°. Das Oxim des von uns nach Literaturangaben hergestellten Präparats schmolz für sich und im Gemisch mit dem nach unserer Methode gewonnenen IIIb-Oxim bei 196–197°.

2-Oxo-9.10-methylendioxy-11-methoxy-1.2.3.4.6.7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (IIIc): 2.11 g (0.0088 Mol) „Norcotarnin“ (6.7-Methylendioxy-8-methoxy-3.4-dihydro-isochinolin<sup>10)</sup>) wurden unter Erwärmen in 2 ccm Äthanol gelöst, die äquivalente Menge äthanol. Chlorwasserstofflösung und 4 g Methyl-vinyl-keton zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde sodann 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit 5-proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung alkalisiert. Die ausgeschiedenen Kristalle ergaben, aus Äthanol umkristallisiert, 2 g (70%) IIIc vom Schmp. 133–134°.

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (275.3) Ber. C 65.44 H 6.23 N 5.08 Gef. C 65.69 H 6.32 N 5.25

Oxim: Schmp. 192–194°.

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (290.3) Ber. N 9.65 Gef. N 9.85

2-Oxo-3-Äthyl-9.10-dimethoxy-1.2.3.4.6.7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (IIIId): 16.8 g (0.058 Mol) 3.5 Moll. Kristallwasser enthaltendes 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid, 8.5 g (0.087 Mol) 2-Äthyl-buten-(1)-on-(3) und 14 ccm Äthanol wurden im Wasserbad 8 Stdn. erwärmt. Die noch warme Lösung wurde mit 150 ccm Wasser verdünnt, mit

<sup>9)</sup> D. A. SHIRLEY, Preparation of Organic Intermediates, S. 206, John Wiley and Sons, New York 1951.

<sup>10)</sup> D. BEKE, K. HARSÁNYI und D. KORBONITS, Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] 64, 118 [1958]; Acta chim. Acad. Sci. hung. 16, 439 [1958].

5 n NaOH auf pH 9 gebracht und über Nacht im Eisschrank stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser, sodann mit wenig Äthanol ausgewaschen. Ausb. 14 g (83.5 %) bei 110–112° schmelzende, farblose, kristalline Substanz (Lit.: Schmp. 109–109.5°<sup>3b</sup>); 110–112°<sup>3c</sup>).

*Oxim*: Schmp. 182–183° (Lit.<sup>3c</sup>); Schmp. 179–180°.

*2-Oxo-3-isobutyl-9.10-dimethoxy-1.2.3.4.6.7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (IIIe)*: 5 g (0.022 Mol) *6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid*, 6.87 g (0.0688 Mol) *2-Methyl-4-methylen-hexanon-(5)* und 6 ccm Äthanol wurden auf dem Wasserbad 5 Stdn. gekocht, sodann i. Vak. eingengt und der Rückstand in Wasser gelöst. Nach Alkalisieren der Lösung mit 5-proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung wurden 6 g (86 %) bei 115–120° schmelzende Substanz ausgeschieden. Nach Umkristallisieren aus 30 ccm Alkohol erhielten wir 4.5 g bei 125° schmelzende Substanz (Lit.<sup>3c</sup>); 125–126°). Die äthanol. Mutterlauge wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Es kamen 0.8 g einer bei 94–95° schmelzenden Substanz, nach ihrer Zusammensetzung identisch mit der bei 125° schmelzenden Substanz.

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> (317.4) Ber. C 71.89 H 8.57 N 4.41 Gef. C 71.99 H 8.41 N 4.60

Salzsäure führte beide Substanzen in das gleiche Salz über (Schmp. 208–209°), woraus sich durch Alkalisieren beide Isomeren wieder im obigen Verhältnis isolieren ließen.

*2-Oxo-4.4-dimethyl-9.10-dimethoxy-1.2.3.4.6.7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (III f)*: 1 g (0.0034 Mol) 3.5 Moll. Kristallwasser enthaltendes *6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid* wurde mit 2 g (0.0205 Mol) *Mesityloxyd* auf dem Wasserbad 4 Stdn. erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde i. Vak. eingengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung alkalisiert. Wir erhielten 0.15 g (15 %) einer bei 145° schmelzenden, farblosen, kristallinen Substanz.

C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (289.4) Ber. C 70.56 H 8.01 N 4.84 Gef. C 70.81 H 7.92 N 4.95

*2-Oxo-3-benzyl-9.10-dimethoxy-1.2.3.4.6.7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (III g)*: 0.5 g (0.0019 Mol) *IIIa*, 0.5 g (0.0047 Mol) *Benzaldehyd*, 0.6 ccm 2 n NaOH und 10 ccm Äthanol wurden 5 Min. zum Sieden erhitzt. Die entstandene, klare Lösung wurde über Nacht stehengelassen, die am nächsten Tage ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Ausb. 0.5 g (74.5 %) *2-Oxo-3-benzyl-9.10-dimethoxy-1.2.3.4.6.7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin*; Schmp. 210–211°.

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (349.4) Ber. N 4.01 Gef. N 4.11

0.46 g der Benzalverbindung wurden in 50 ccm Äthylacetat gelöst und in Gegenwart von 0.1 g Pd-Tierkohle hydriert. Die ber. Menge *Wasserstoff* wurde im Lauf von 8 Stdn. aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der zurückgebliebene, ölige Rückstand in heißem Äthanol gelöst. Beim Abkühlen schieden sich 0.28 g (61 %) einer bei 148–149° schmelzenden, farblosen, kristallinen Substanz ab, identisch mit dem aus 5 g (0.022 Mol) *6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid* und 10 g (0.0625 Mol) *2-Benzyl-buten-(1)-on-(3)* gewonnenen *III g* (Ausb. 4 g = 52 %).

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (351.4) Ber. C 75.18 H 7.17 N 3.99 Gef. C 75.03 H 6.98 N 3.85

*Oxim*: Schmp. 238–239°.

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (366.4) Ber. N 7.66 Gef. N 7.56

*2-Oxo-3-veratryl-9.10-dimethoxy-1.2.3.4.6.7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (III h)*: 0.5 g *IIIa* und 0.32 g *Veratrumaldehyd* wurden wie vorstehend umgesetzt. Wir erhielten 0.45 g (57 %) bei 204–205° schmelzendes Kondensationsprodukt, woraus 0.35 g in 70 ccm Äthylacetat gelöst und in Gegenwart von Pd-Tierkohle hydriert wurden: 0.2 g (57 %) an bei 155 bis 157° schmelzendem, farblosem, kristallinem *III h*.

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub> (411.5) Ber. C 70.05 H 7.10 N 3.40 Gef. C 70.15 H 6.95 N 3.55