

193. Syntheseversuche in der Emetin-Reihe

3. Mitteilung

2-Hydroxy-hydrobenzo[a]chinolizine¹⁾²⁾

von A. Brossi, L. H. Chopard-dit-Jean und O. Schnider

(26. VIII. 58)

In der ersten Mitteilung dieser Reihe³⁾ haben wir über einen neuen und ergebnissen Weg zur Synthese von pharmakologisch interessanten 2-Oxo-hydrobenzo[a]chinolizinen⁴⁾ berichtet, die als Zwischenprodukte zum Aufbau von Naturstoffen Verwendung finden sollen. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die sekundären Alkohole, die aus den erwähnten Ketonen durch Reduktion zugänglich sind.

Die meisten dieser Ketone sind in 3-Stellung durch einen Kohlenwasserstoffrest substituiert, der *cis*-ständig ist zum Wasserstoff am Kohlenstoffatom 11b und der durch Säuren und Basen nicht epimerisiert wird³⁾. Man darf daher annehmen⁵⁾, dass bei den Reduktionsversuchen höchstens zwei epimere Alkohole gebildet werden, ein *trans*-Alkohol mit äquatorialer Hydroxylgruppe (OH *trans* zum Substituenten in 3-Stellung) und der entsprechende *cis*-Alkohol mit axialer Hydroxylgruppe.

Für die Reduktionsversuche haben wir vorerst die pharmakologisch interessantesten Ketone gewählt, nämlich das 3-Äthyl-Keton I, das 3-n-Butyl-Keton II und das 3-Isobutyl-Keton III. Die damit gefundenen Resultate zeigen, dass unsere Annahme richtig war. Es entsteht unter den gewählten Reduktionsbedingungen ein Gemisch von höchstens zwei epimeren Alkoholen. Seine Zusammensetzung hängt von der Reduktionsmethode und den Versuchsbedingungen ab. Sie lässt sich papierchromatographisch leicht feststellen.

Die Art der Substitution in 3-Stellung übt keinen wesentlichen Einfluss auf den Verlauf der Reduktion und das Verhältnis der dabei entstehenden Epimeren aus. Wir begnügen uns daher mit der Diskussion für den Fall des 3-n-Butyl-Ketons II. Die Resultate verschiedener Reduktionsversuche sind in der Tab. I zusammengestellt. Daraus ist ersichtlich, dass alle Reduktionsmethoden in überwiegender Menge den gleichen basischen Alkohol liefern. Wie später

¹⁾ Über diese Untersuchungen wurde auszugsweise am XVI. Internationalen Kongress für reine und angewandte Chemie in Paris, 17.–24. Juli 1957, berichtet (vgl. Referatenband II, S. 215).

²⁾ 2. Mitteilung dieser Reihe: A. BROSSI, J. WÜRSCH & O. SCHNIDER, *Chimia* **12**, 114 (1958).

³⁾ *Helv.* **41**, 119 (1958).

⁴⁾ A. PLETSCHER, *Science* **126**, 507 (1957); A. PLETSCHER, H. BESENDORF & H. P. BÄCHTOLD, *Arch. exper. Path. Pharmacol.* **232**, 499 (1958).

⁵⁾ Sofern unter dem Einfluss der Reaktionsbedingungen das Wasserstoffatom am Kohlenstoff 11b nicht in Mitleidenschaft gezogen wird.

gezeigt wird, handelt es sich um den *trans*-Alkohol Va, mit *trans*-Lage der Hydroxylgruppe in 2-Stellung zum Alkylrest in 3-Stellung.

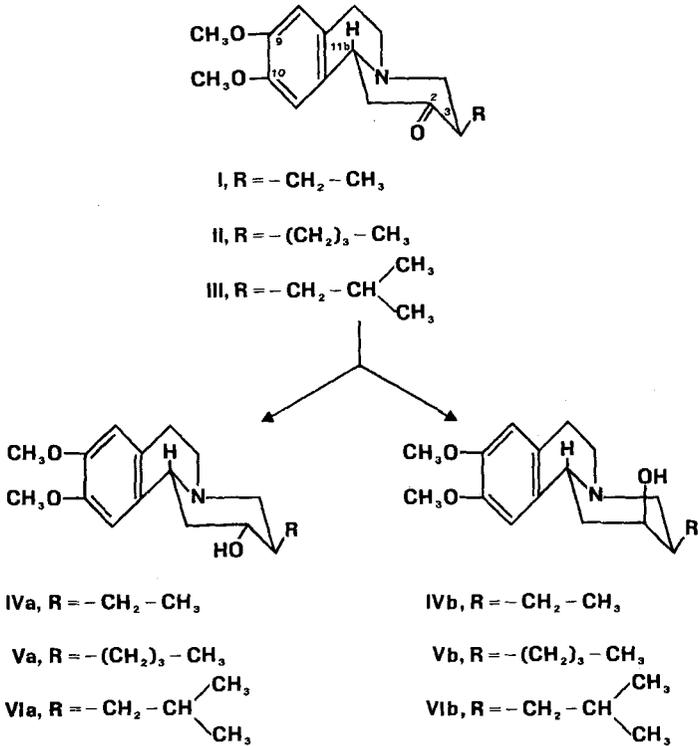
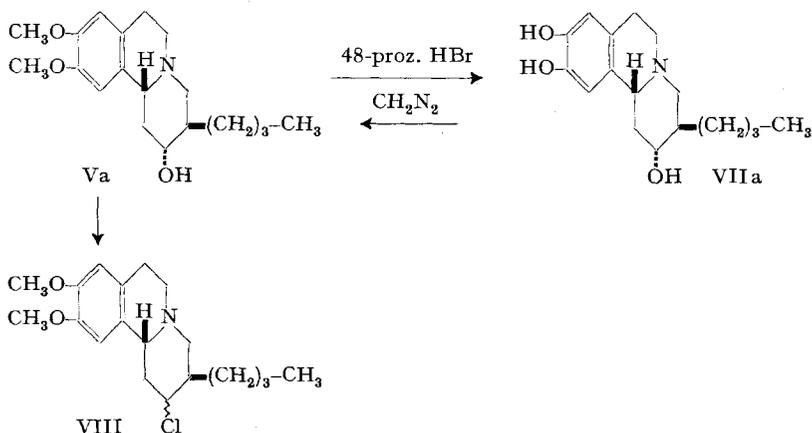


Tabelle 1. Zusammensetzung der Reaktionsprodukte bei verschiedenartigen Reduktionen des 3-n-Butyl-Ketons I I

Reduktionsmethode	% <i>trans</i> -Alkohol Va	% <i>cis</i> -Alkohol Vb
1. Kat. Hydrierung des Ketonhydrochlorides über PtO ₂ bei Raumtemperatur	95	2
2. Kat. Hydrierung der Ketonbase in Eisessig über PtO ₂ bei Raumtemperatur	95	2
3. Kat. Hydrierung der Ketonbase über RANEY-Nickel bei 50-80° und 30-50 Atü H ₂	80	20
4. Reduktion der Ketonbase mit Natrium in siedendem n-Butanol (Mol Na: Mol Keton = 20:1)	100	-
5. Reduktion der Ketonbase mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid in siedendem Äther (Mol LiAlH ₄ :Mol Keton = 1:1)	95	5
6. Reduktion der Ketonbase mit überschüssigem Natriumborhydrid in siedendem 99-proz. Methanol (Mol NaBH ₄ :Mol Keton = 3:1)	90	8

Das IR.-Spektrum (vgl. exp. Teil) weist die OH-Valenzschwingungsbanden auf und steht im Einklang mit der angenommenen Konstitution. Das UV.-Absorptionsspektrum zeigt die Maxima an gleicher Stelle wie das Ausgangsketon. Die Hydroxylgruppe lässt sich durch die Bildung kristalliner Esterderivate chemisch leicht nachweisen. Bei der Oxydation nach OPPENAUER wird aus Va das ursprüngliche Keton II zurückerhalten⁶⁾. Das Vorliegen einer tertiären Amingruppierung lässt sich durch die leichte Bildung quaternärer Salze nachweisen. Die in 9,10-Stellung befindlichen zwei Methoxy-Gruppen können, wie schon bei den Ketonen gezeigt⁷⁾, durch Behandlung mit wässriger 48-proz. Bromwasserstoffsäure in der Siedehitze gespalten werden. Das dabei entstehende o-Diphenol VIIa wird bei der Behandlung mit Diazomethan in Methanollösung wieder in den ursprünglichen Methyläther Va zurückverwandelt. Die rigorose Behandlung von Va mit Bromwasserstoffsäure ist daher mit keiner Epimerisierung verbunden.



Zur präparativen Gewinnung des in geringer Menge entstehenden epimeren Alkohols Vb ist, wie aus der Tab. 1 hervorgeht, die katalytische Hydrierung der Ketonbase II über RANEY-Nickel-Katalysator bei erhöhtem Druck und erhöhter Temperatur die aussichtsreichste Methode. Die Auftrennung des Epimerengemisches bereitete uns anfänglich grosse Schwierigkeiten. Die durch fraktionierte Kristallisation gewonnenen mineralischen Salze – ein Verfahren, das sich in der Reihe der substituierten epimeren Piperidin-4-ole bewährte⁸⁾ –

⁶⁾ Der Alkohol Va verhält sich gegenüber Chromsäure in Essigsäure indifferent, vgl. Ö. KOVÁCS, G. FODOR & I. WEISZ, *Helv.* **37**, 892 (1954). In der Reihe der alicyclischen Alkohole gelingt es auf Grund der relativen Geschwindigkeit der Oxydation mit Chromsäure eine Aussage zu machen über die Konformation der Hydroxylgruppe: J. SCHREIBER & A. ESCHENMOSER, *Helv.* **38**, 1529 (1955). In unserer Reihe versagt diese Methode.

⁷⁾ *Helv.* **41**, 127 (1958).

⁸⁾ A. H. BECKETT & J. WALKER, *J. Pharm. and Pharmacol.* **7**, 1039 (1955). Vgl. z. B. auch die folgenden Arbeiten: I. N. NAZAROV, N. S. PROSTAKOV & N. I. SHVETSOV, *Ž. obšč. Chim.* **26**, 2798 (1956); I. N. NAZAROV, N. S. PROSTAKOV, N. N. MIKHEEVA & O. A. SHAVRYGINA, *ibid.* 2812; I. N. NAZAROV & N. S. PROSTAKOV, *ibid.* 2834.

erwiesen sich auf Grund der papierchromatographischen Analyse als Gemische. Die Trennung und Isolierung der beiden reinen Komponenten gelang schliesslich durch Chromatographie des Basengemisches an Aluminiumoxyd. Mit Benzol wird der Alkohol Vb eluiert, der stärker adsorbierte Alkohol Va erst durch Verwendung polarerer Eluiermittel, z. B. von Äther-Methanol-Gemischen.

Mit Vb lassen sich dieselben Reaktionen durchführen wie mit Va. Gegen Chromsäure ist es ebenfalls indifferent⁹⁾. Bei der Oxydation von Vb nach OPPENAUER wird erwartungsgemäss das Keton II erhalten. Damit ist der Beweis erbracht, dass es sich bei Va und Vb um zwei epimere Alkohole handelt, die sich nur durch die verschiedene Lage der Hydroxy-Gruppe in 2-Stellung unterscheiden.

Die Alkoholgemische, die bei der RANEY-Nickel-Hydrierung von I und III erhalten wurden, liessen sich ebenfalls durch Chromatographieren auftrennen. In Tab. 2 (siehe exp. Teil) sind die charakteristischen Daten der drei Epimerenpaare, die aus I, II und III gewonnen wurden, zusammengestellt.

Die leichte Zugänglichkeit der *trans*-Alkohole mittels katalytischer Hydrierung der Keton-hydrochloride oder durch Reduktion der Ketonbasen mit Lithiumaluminiumhydrid bewog uns, weitere Vertreter herzustellen. Diese sind in der Tab. 3 (siehe exp. Teil) zusammengestellt. In der Tab. 4 sind ferner verschiedene Esterderivate von IVa, Va und VIa aufgeführt, die wir aus den Alkoholen nach gebräuchlicher Methodik gewonnen haben. Die Umsetzung der *trans*-Alkohole zu in 2-Stellung chlorierten Basen, die in Form ihrer kristallinen Hydrochloride gefasst wurden. Ihre stereochemische Zuordnung wurde nicht ermittelt.

Stereochemie der epimeren 2-Hydroxy-3-alkyl-hydrobenzo[a]chinolizine

Auf Grund der papierchromatographischen Analyse, der Bestimmung der Basizitätskonstanten sowie ihres Verhaltens bei der Chromatographie an Aluminiumoxyd müssen die Alkohole IVa, Va und VIa der einen und die Epimeren IVb, Vb und VIb der anderen Reihe zugeordnet werden. Es genügt daher, wenn man die Zuordnung an einem Epimerenpaar vornimmt.

Im Falle der epimeren Tropan-Alkohole Tropin und Pseudotropin hat man die Lage der Hydroxylgruppe gegenüber dem tertiären Stickstoffatom mit Hilfe der Basizitätskonstanten zu deuten versucht⁹⁾. Bei den substituierten tertiären Alkoholen der Piperidin-Reihe versuchte man die Zuordnung mit Hilfe von IR.-Spektr¹⁰⁾. Wir glauben jedoch annehmen zu dürfen, und die verschiedenen einander widersprechenden Befunde hierüber scheinen darauf hinzuweisen^{11) 12)}, dass diese physikalischen Bestimmungsmethoden keinen eindeutigen Schluss auf die Konformation der Hydroxylgruppe erlauben¹³⁾.

⁹⁾ P. F. SMITH & W. H. HARTUNG, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3859 (1953); T. A. GEISSMAN, B. D. WILSON & R. B. MEDZ, *ibid.* **76**, 4182 (1954).

¹⁰⁾ A. ZIERING, A. MOTCHANE & J. LEE, J. org. Chemistry **22**, 1524 (1957).

¹¹⁾ Vgl. ⁹⁾.

¹²⁾ Vgl. den Vortrag von S. ARCHER über die Konformation von Alphaprodin und Betaprodin am 133. Meeting der Amer. chem. Soc.; Abstracts of Papers, 4 M.

¹³⁾ G. FODOR, *Experientia* **11**, 129 (1955).

Wir haben uns deshalb zur Konformationsanalyse der klassischen Methodik bedient. Die aus IVa einerseits und IVb andererseits durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin erhältlichen kristallinen 2-Acetoxy-Verbindungen wurden mit verdünnter Lauge und Säure hydrolysiert, wobei fortlaufend Proben zur papierchromatographischen Analyse entnommen wurden. Dabei zeigte es sich, dass die Acetoxyverbindung von IVa viel schneller hydrolysiert wird als die Acetoxyverbindung von IVb. Zusätzlich wurden IVa und IVb den gleichen Epimerisierungsbedingungen unterworfen. Dabei wurde gefunden, dass IVb in bedeutend grösserer Masse zu IVa epimerisiert als IVa zu IVb.

Auf Grund dieser Versuche ordnen wir der a-Reihe eine äquatoriale Lage der Hydroxyl-Gruppe (*trans*-Lage zum Alkylrest in 3-Stellung) und der b-Reihe eine axiale Lage der Hydroxyl-Gruppe zu. Diese Zuordnung ist mit dem Hydrierungsverlauf, wie er bei 2-Alkyl-cyclohexan-1-on-Verbindungen festgestellt wurde¹⁴⁾, in bester Übereinstimmung. Auch wird unser Befund der Tatsache gerecht, dass bei Hydrierungen der thermodynamisch stabilere Alkohol vorwiegend gebildet wird¹⁵⁾¹⁶⁾.

*Resultate der pharmakologischen Prüfung*¹⁷⁾

Verschiedene der erwähnten 2-Hydroxy-hydrobenzo[a]chinolizine zeigen sedative und narkosepotenzierende Effekte. Diese sind aber schwächer als bei den entsprechenden 2-Oxo-Verbindungen. Auch der Serotonin- und Noradrenalin-Gehalt im Gehirn von verschiedenen Tierspezies wird durch die Alkohole weniger und während kürzerer Zeit reduziert als durch die entsprechenden Ketone⁴⁾. Das *trans*-2-Hydroxy-3-n-butyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-hydrochlorid besitzt zudem am Tier eine starke, protrahierte blutdrucksenkende Wirkung. Die Alkohole der *cis*-Reihe wirken in der Regel stärker als die entsprechenden *trans*-Epimeren. Sie sind jedoch toxischer.

Die Veresterung der sekundären Hydroxylgruppe führt in der *trans*-Reihe zu weniger toxischen aber auch weniger wirksamen Präparaten. Im Gegensatz dazu steht das Verhalten der *cis*-Alkohole, deren Ester trotz geringerer Toxizität eine bessere Wirkung (Narkosepotenzierung und Sedation) aufweisen.

Die Reihe der am C-2 epimeren 2-Hydroxy-hydrobenzo[a]chinolizine zeigt wiederum, dass die Stereochemie der Molekel für die Pharmakodynamik von grosser Bedeutung ist.

¹⁴⁾ G. STORK & W. N. WHITE, J. Amer. chem. Soc. **78**, 4606 (1956); E. L. ELIEL & R. S. RO, *ibid.* **79**, 5992 (1957).

¹⁵⁾ M. B. SPARKE, Chemistry and Ind. **1953**, 749; D. H. R. BARTON & W. J. ROSENFELDER, J. chem. Soc. **1951**, 1048.

¹⁶⁾ Die Unterschiede der Verseifungsgeschwindigkeiten und Basizitätskonstanten weisen darauf hin, dass sich die epimeren Alkohole in der Konformation der Hydroxylgruppe und nicht des Alkylrestes unterscheiden.

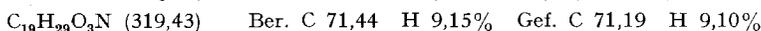
¹⁷⁾ Die pharmakologischen Untersuchungen der in dieser Mitteilung beschriebenen Verbindungen wurden in unserer medizinischen Forschungsabteilung (Leitung Dr. A. PLETSCHER) von Frl. Dr. H. BESENDORF und den Herren Dr. H. P. BÄCHTOLD, Dr. B. PELLMONT und Dr. F. STEINER ausgeführt.

Experimenteller Teil¹⁸⁾

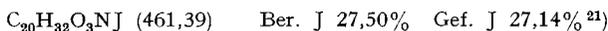
*trans-3-n-Butyl-Alkohol Va*¹⁹⁾. 128 g 3-n-Butyl-Keton-hydrochlorid (II-HCl)³⁾ werden in 1,8 l Methanol gelöst, mit 4 g Platinoxid versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Nach 24 Std. wird noch 1 g Platinoxid zugegeben und weitere 12 Std. hydriert. Die gesamte Wasserstoffaufnahme beträgt 10,3 l. Es wird vom Katalysator filtriert, eingeeengt und in 370 ml 90-proz. Methanol warm gelöst. Die papierchromatographische Analyse dieser Lösung²⁰⁾ zeigt folgende Zusammensetzung: ca. 95% *trans*-Alkohol Va (Rf = 0,74), ca. 2% *cis*-Alkohol Vb (Rf = 0,56) und ca. 1% Ausgangsmaterial (Rf = 0,83). Die methanolische Lösung wird mit 1 l Äther versetzt und 24 Std. bei 0° stehengelassen. Das auskristallisierte Hydrochlorid (103 g) liefert nach Umlösen aus Methanol-Äther 96 g papierchromatographisch reines *trans*-2-Hydroxy-3-n-butyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-hydrochlorid (Va-HCl) vom Smp. 227–229°. Das UV.-Spektrum in alkoholischer 0,01-n. Salzsäure zeigt Maxima bei 229 m μ und 282 m μ (ϵ = 7540 und 3480).



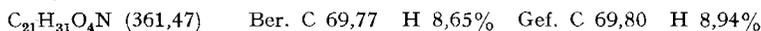
Die aus der warmen wässrigen Lösung des Hydrochlorids mit Sodalösung freigesetzte Base Va kristallisiert nach einigem Stehen. Sie schmilzt nach dem Trocknen und Umlösen aus Essigester bei 125–126°. Das IR.-Spektrum (in Chloroform) weist keine CO-Bande auf. Die OH-Valenzschwingungsbanden liegen bei 2,73 μ und 2,87 μ (gebunden).



Jodmethylat von Va: Eine Lösung des Alkohols Va in Aceton wird mit überschüssigem Methyljodid versetzt und kurz aufgekocht. Das Jodmethylat kristallisiert beim Abkühlen. Es schmilzt nach dem Umlösen aus 90-proz. Methanol-Äther bei 231–232°.



trans-2-Acetoxy-3-n-butyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin. Va wird in der 10fachen Menge einer Mischung von Pyridin und Acetanhydrid (1:1) warm gelöst und über Nacht stehengelassen. Nach dem Einengen wird zwischen Ammoniaklösung und Äther verteilt. Die ätherische Lösung hinterlässt nach dem Trocknen und Einengen die Acetoxy-Verbindung, die aus Isopropyläther kristallisiert und nach dem Umlösen aus Isopropyläther-Petroläther bei 90° schmilzt. Das in Aceton mit alkoholischer Salzsäure bereitete Hydrochlorid schmilzt bei 255°.



Ätherspaltung von Va: 5,0 g *trans*-Alkohol Va werden in 30 ml 48-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure suspendiert und 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen kristallisiert das Hydrobromid aus. Man erhält nach dem Umlösen 4,5 g vom Smp. 252–254°. Die aus der wässrigen Lösung des Hydrobromids durch Zugabe von Sodalösung freigesetzte Base kristallisiert spontan. Das 2,9,10-Trihydroxy-3-n-butyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (VIIa) schmilzt nach dem Umlösen aus Methanol-

¹⁸⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert. Für die Chromatogramme verwendeten wir Aluminiumoxyd «GIULINI» Akt. II, neutral. Die UV.-Spektren wurden mit einem BECKMAN-Spektrophotometer Modell DK 1, die IR.-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer Modell 21 mit NaCl-Optik aufgenommen.

¹⁹⁾ In gleicher Weise und mit ähnlichen Ausbeuten lassen sich auch das 3-Äthyl-Keton I und das 3-Isobutyl-Keton III zu den entsprechenden *trans*-Alkoholen IVa bzw. VIa reduzieren. Ihre Daten sind in der Tabelle 2 enthalten.

²⁰⁾ Papierchromatographische Analyse: Die Substanzen wurden auf WHATMAN-Papier Nr. 1, das mit Citratpuffer von pH 5,5 imprägniert ist, aufgetragen. Als Laufmittel diente eine Mischung von Amylenhydrat:Di-n-butyläther:Wasser = 80:7:13. Zur Sichtbarmachung der Substanzen verwendeten wir Jodplatinatlösung. Zur Arbeitsweise vgl. Arzneimittel-Forsch. 5, 62 (1955).

²¹⁾ Die potentiometrisch ermittelten Jod-Werte sind in der Reihe der quaternären Salze durchweg zu tief.

Wasser bei 191–192°. Das UV.-Spektrum in alkoholischer 0,01-n. HCl zeigt Maxima bei 226 μ und 286 μ ($\epsilon = 5050$ und 3200).

$C_{17}H_{25}O_3N$ (291,38) Ber. C 70,07 H 8,65% Gef. C 70,13 H 8,44%

VIIa aus II: 50 g 3-n-Butyl-Keton II werden in 250 ml 48-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure suspendiert und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen erstarrt der Kolbeninhalt. Nach dem Filtrieren, Waschen mit Wasser und Trocknen erhält man 48 g 2-Oxo-3-n-butyl-9,10-dihydroxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-hydrobromid vom Smp. 208–210°. Die aus der wässrigen Lösung des Hydrobromids durch Zugabe von Sodalösung freigesetzte Base kristallisiert spontan. Sie schmilzt nach dem Umlösen aus Methanol-Wasser bei 157°. Das UV.-Spektrum in alkoholischer 0,01-n. HCl zeigt Maxima bei 225 μ und 287 μ ($\epsilon = 6000$ und 3760).

$C_{17}H_{23}O_3N$ (289,36) Ber. C 70,56 H 8,01% Gef. C 70,63 H 8,01%

Zur Überführung in VIIa werden 7,4 g des Hydrobromids vom Smp. 208–210° in 500 ml 80-proz. Methanol gelöst und über 500 mg PtO₂ hydriert. Nach dem Aufhören der Wasserstoffaufnahme wird filtriert, eingeeengt und mit Aceton aufgeköcht. Man erhält 5,8 g Hydrobromid von VIIa vom Smp. 252–254°. Die aus dem Hydrobromid in üblicher Weise gewonnene Base VIIa schmilzt bei 191–192°. Sie ist mit dem oben beschriebenen Präparat identisch.

Rückführung von VIIa in Va: 1 g 2,9,10-Trihydroxy-3-n-butyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin werden in 50 ml Methanol gelöst und mit einer ätherischen Diazomethanolösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Der nach dem Einengen erhaltene Rückstand liefert nach dem Umlösen aus Essigester-Petroläther 0,6 g *trans*-2-Hydroxy-3-n-butyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (Va), das mit dem oben beschriebenen Präparat identisch ist.

Umsetzung von Va mit Phosphorpentachlorid: 6,0 g Va-Hydrochlorid werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und mit 3,5 g Phosphorpentachlorid versetzt. Man kocht 1 Std. unter Rückfluss, engt ein und löst heiss in 3-n. Salzsäure. Nach dem Stehen über Nacht wird das kristalline Hydrochlorid filtriert, zuerst aus Wasser und nach dem Trocknen aus Methanol-Äther umgelöst. Man erhält 3,5 g 2-Chlor-3-n-butyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-hydrochlorid (VIII-HCl) vom Smp. 190–192°. Das UV.-Spektrum in alkoholischer 3-n. HCl zeigt Maxima bei 233 μ und 285 μ ($\epsilon = 7580$ und 3500).

$C_{19}H_{28}O_2NCl, HCl$ (374,34) Ber. Cl 18,94% Gef. Cl 18,51%

Jodmethylat: Smp. 209–210°.

$C_{20}H_{31}O_2NCl, J$ (479,84) Ber. J 26,50% Gef. J 26,55%

2-Chlor-3-äthyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin. Dieses wurde in analoger Weise aus IVa und Phosphorpentachlorid erhalten. Hydrochlorid, Smp. 202°. Die aus der wässrigen Lösung des Hydrochlorids mit Natriumcarbonatlösung abgeschiedene freie Base schmilzt nach dem Umlösen aus Methanol-Wasser bei 83°.

$C_{17}H_{24}O_2NCl$ Ber. C 65,90 H 7,81 Cl 11,44%
(309,83) Gef. „ 66,15 „ 8,14 „ 11,37%

2-Chlor-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-hydrochlorid. In analoger Weise aus VIa und Phosphorpentachlorid hergestellt. Smp. des Hydrochlorids nach dem Umlösen aus Aceton-Äther 214°.

$C_{19}H_{28}O_2NCl, HCl$ (374,34) Ber. Cl 18,94% Gef. Cl 18,83%

*cis-3-n-Butyl-Alkohol Vb*²²⁾. 8,0 g 3-n-Butyl-Keton II werden in 150 ml Methanol gelöst und während 12 Std. über 5 g RANEY-Nickel-Katalysator bei 60° und 30 Atü hydriert. Nach dem Filtrieren wird eine Probe der Lösung papierchromatographisch analysiert: Das Verhältnis von *cis*-Alkohol Vb (Rf = 0,56) zu *trans*-Alkohol Va (Rf = 0,74) beträgt etwa 1:5. Die Lösung wird eingeeengt, der Rückstand 3mal in Benzol gelöst und wieder eingeeengt. Die

²²⁾ Die RANEY-Nickel-Reduktion von I und III und die Isolierung der *cis*-Alkohole (IVb bzw. VIb) und *trans*-Alkohole (IVa bzw. VIa) verläuft analog. Vgl. Tab. 2.

benzolische Lösung wird an einer Säule von 250 g Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei die einzelnen Fraktionen fortlaufend papierchromatographisch analysiert werden. Mit 1,5 l Benzol werden insgesamt 1,5 g einer einheitlichen Fraktion eluiert ($R_f = 0,56$), dann mit 1,5 l Äther-Methanol-Gemisch (9:1) noch 6,0 g *trans*-Alkohol Va. Das Benzoleluat kristallisiert aus Isopropyläther und schmilzt nach dem Umlösen aus Methanol-Wasser bei 120°. Es handelt sich um das *cis*-2-Hydroxy-3-*n*-butyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11*bH*-benzo[*a*]chinolin (Vb). Das IR.-Spektrum (in Chloroform) weist keine CO-Bande auf. Die OH-Valenzschwingungsbanden liegen bei 2,73 μ und 2,83 μ (gebunden). Das UV.-Spektrum in alkoholischer 0,01-n. HCl zeigt Maxima bei 231 $m\mu$ und 284 $m\mu$ ($\epsilon = 8180$ und 3740).



Tabelle 2. Charakterisierung der *cis*- und *trans*-Alkohole der 3-Äthyl-, 3-*n*-Butyl- und 3-Isobutyl-Reihe²³⁾

Alkohol	Acetoxy-Verbindung	Jodmethylat
a) <i>trans</i> -Alkohole		
IVa, Smp. 152° $R_f = 0,38$, $pK_a = 6,5$ $C_{17}H_{25}O_3N$ (291,38) Ber. C 70,07 H 8,65% Gef. „ 70,47 „ 8,72%	Smp. 100° $C_{19}H_{27}O_4N$ (333,41) Ber. C 68,44 H 8,16% Gef. „ 68,46 „ 7,86%	Smp. 250–251° $C_{18}H_{28}O_3NJ$ (433,33) Ber. C 49,89 H 6,51% Gef. „ 49,94 „ 6,53%
VIa, Smp. 168° $R_f = 0,76$, $pK_a = 6,3$ Hydrochlorid Smp. 207° $C_{19}H_{29}O_3N$ (319,43) Ber. C 71,44 H 9,15% Gef. „ 71,64 „ 9,07%	Hydrochlorid Smp. 245° $C_{21}H_{31}O_4N, HCl$ (397,94) Ber. Cl 8,91% Gef. „ 8,91%	Smp. 260° $C_{20}H_{32}O_3NJ$ (461,39) Ber. C 52,06 H 6,99% Gef. „ 51,86 „ 7,04%
Va, Smp. 126–127° $R_f = 0,74$, $pK_a = 6,3$	Smp. 90°	Smp. 231–232°
b) <i>cis</i> -Alkohole		
IVb, Smp. 121° $R_f = 0,18$, $pK_a = 7,1$ $C_{17}H_{25}O_3N$ (291,38) Ber. C 70,07 H 8,65% Gef. „ 70,02 „ 8,25%	Smp. 93° $C_{19}H_{27}O_4N$ (333,41) Ber. C 68,44 H 8,16% Gef. „ 68,29 „ 8,26%	Smp. 239° $C_{18}H_{28}O_3NJ$ (433,33) Ber. J 29,2% Gef. „ 28,63% ²¹⁾
VIb, Smp. 150° $R_f = 0,56$, $pK_a = 6,8$ $C_{19}H_{29}O_3N$ (319,43) Ber. C 71,44 H 9,15% Gef. „ 71,28 „ 8,84%	Hydrochlorid Smp. 205° $C_{21}H_{31}O_4N, HCl$ (397,94) Ber. Cl 8,91% Gef. „ 8,70%	Smp. 260°, Misch-Smp. mit <i>trans</i> -Verb. 245° $C_{20}H_{32}O_3NJ$ (461,39) Ber. C 52,06 H 6,99% Gef. „ 51,96 „ 6,78%
Vb, Smp. 120–121° $R_f = 0,56$, $pK_a = 6,9$	Hydrochlorid Smp. 230°	Smp. 231°

²³⁾ Alle pK_a -Werte wurden potentiometrisch ermittelt, wozu ca. 5 Mikroäquivalente der Substanz in 0,5 ml 85-proz. Cellosolve mit 0,1-n. Titrierlösungen titriert wurden.

Das in Aceton mit alkoholischer Salzsäure bereitete Hydrochlorid von Vb kristallisiert nach der Zugabe von Äther. Smp. nach dem Umlösen aus Methanol-Äther 190°.

$C_{19}H_{29}O_3N \cdot HCl$ (355,90) Ber. Cl 9,96% Gef. Cl 9,98%

Jodmethylat von Vb: Smp. nach dem Umlösen aus Methanol-Äther 231°. Das Jodmethylat von Vb gibt mit dem Jodmethylat von Va eine deutliche Depression im Misch-Smp. (Smp. der Mischung 215–217°).

$C_{20}H_{32}O_3 \cdot NJ$ (461,39) Ber. J 27,50% Gef. J 26,81%²⁴⁾

cis-2-Acetoxy-3-n-butyl-9, 10-dimethoxy-1, 2, 3, 4, 6, 7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin. Vb wird analog wie Va acetyliert. Die nach üblichem Aufarbeiten erhaltene ölige Base gibt mit alkoholischer Salzsäure in Aceton ein Hydrochlorid, welches nach der Zugabe von Äther kristallisiert. Smp. nach dem Umlösen aus Methanol-Äther 230°.

$C_{21}H_{31}O_4N \cdot HCl$ (397,94) Ber. Cl 8,91% Gef. Cl 8,88%

Oxydation von trans- und cis-3-n-Butyl-Alkohol (Va und Vb) nach OPPENAUER²⁴⁾. – 1) *Oxydation von Va*: 3,19 g *trans*-Alkohol Va werden in eine Mischung von 120 ml Toluol und 40 ml Cyclohexanon eingetragen. Dann werden ca. 10 ml Lösungsmittel abdestilliert. Unter ständigem Rühren gibt man im Verlaufe von 2 Std. eine Lösung von 6,65 g Aluminiumisopropylat in 35 ml Toluol zu, wobei gleichzeitig Lösungsmittel azeotrop wogdestilliert wird (ca. 45 ml). Man kocht nun 24 Std. unter Rückfluss, gibt dann 2 ml Wasser zu und kocht nochmals 1 Std. unter Rückfluss. Man filtriert und wäscht den Filtrückstand gut mit Benzol aus. Die vereinigten Filtrate werden mit verdünnter Salzsäure extrahiert, die salzsauren Extrakte mit Äther gewaschen, durch Zugabe von Ammoniaklösung alkalisch gestellt (pH ca. 9) und die freigesetzten basischen Produkte in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen und Einengen der ätherischen Lösung erhält man 3,0 g Rückstand. Beim Stehenlassen der in Isopropyläther gelösten Substanz scheiden sich über Nacht 1,0 g Ausgangsmaterial vom Smp. 123–125° ab; Misch-Smp. mit Va ohne Depression. Die Mutterlauge wird eingeengt, der Rückstand in Benzol gelöst und an einer Säule von 50 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Benzol werden 900 mg einer Fraktion eluiert, die nach einmaligem Umlösen aus Isopropyläther 450 mg 2-Oxo-3-n-butyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (II) vom Smp. 112–114° liefert. Misch-Smp. mit authentischem Material ohne Depression. Oxim, Smp. 140°.

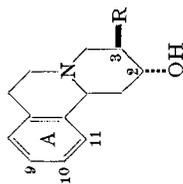
2) *Oxydation von Vb*: Aus 319 mg Vb erhält man in analoger Weise 250 mg basische Anteile, die nach der Chromatographie an Aluminiumoxyd 60 mg reines 2-Oxo-3-n-butyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (II) vom Smp. 112–114° geben. Misch-Smp. mit authentischem Material ohne Depression. Oxim, Smp. 140°.

Oxydation von trans- und cis-3-n-Butyl-Alkohol (Va und Vb) mit Chromsäure²⁵⁾. – 1) *Oxydation von Va*: 6,4 g Va werden in 60 ml Eisessig gelöst und innert 3 Std. bei 65° tropfenweise mit einer Chromsäurelösung versetzt, die aus 1,36 g Chromsäure, 1,36 ml Wasser und 13,6 ml Eisessig bereitet wurde. Nach der Zugabe wird noch 30 Min. auf 90° erwärmt. Hierauf wird im Wasserstrahlvakuum eingeengt, mit Wasser versetzt, Natronlauge bis zur Phenolphthalein-alkalischen Reaktion zugegeben und mit Chloroform extrahiert. Die papierchromatographische Analyse des Rohbasenextraktes ergibt, dass neben viel Ausgangsmaterial ca. 20% einer Verbindung unbekannter Konstitution anwesend ist. Hierauf wird an einer Säule von 220 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Man erhält keine Benzol-eluate. Mit einer Benzol-Äthermischung (1:1) werden insgesamt 4,7 g eluiert, die nach dem Umlösen aus Essigester-Petroläther 3,2 g Ausgangsmaterial Va vom Smp. 125–126° liefern.

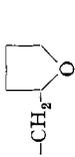
²⁴⁾ Vgl. z. B. B. WITKOP, Liebigs Ann. Chem. **554**, 105 (1943).

²⁵⁾ Ö. KOVÁCS, G. FODOR & I. WEISZ, Helv. **37**, 904 (1954), beschreiben die Oxydation von 2 α -Methyl-3 β -tropanol.

²⁶⁾ Versuche zur Messung der relativen Oxydationsgeschwindigkeit verschiedener epimerer sekundärer Alkohole dieser Reihe mittels Chromsäure führten zu keinem positiven Ergebnis. Wir danken Herrn Dr. J. SCHREIBER vom Organisch-chemischen Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule in Zürich, der diese Versuche ausgeführt hat, für seine Mitarbeit.

Tabelle 3. Weitere in 3-Stellung substituierte 2-Hydroxy-hydrobenzo[a]chinolizine²⁷

R	Substituenten im Ring A	Base/Salz	Smp.	Bruttoformel	Analyse
-H ⁽²⁸⁾	9, 10-Dimethoxy	B	140°	C ₁₆ H ₂₁ O ₃ N (263,33)	Ber. C 68,41 H 8,05% Gef. „ 68,47 „ 7,74%
-CH ₃	9, 10-Dimethoxy	B	145°	C ₁₆ H ₂₃ O ₃ N (277,35)	Ber. C 69,28 H 8,36% Gef. „ 69,20 „ 8,33%
-(CH ₂) ₂ -CH ₃	9, 10-Dimethoxy	HCl	242°	C ₁₈ H ₂₇ O ₃ N, HCl (341,87)	Ber. Cl 10,37% Gef. „ 10,22%
-CH(CH ₃) ₂	9, 10-Dimethoxy	B	151°	C ₁₈ H ₂₇ O ₃ N (305,40)	Ber. C 70,79 H 8,91% Gef. „ 70,94 „ 8,81%
-(CH ₂) ₄ -CH ₃	9, 10-Dimethoxy	HCl	179°	C ₂₀ H ₃₁ O ₃ N, HCl (369,93)	Ber. Cl 9,59% Gef. „ 9,52%
-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃) ₂	9, 10-Dimethoxy	B	154°	C ₂₀ H ₃₁ O ₃ N (333,46)	Ber. C 72,03 H 9,37% Gef. „ 72,01 „ 9,52%
-CH ₂ -CH(CH ₂ -CH ₃) ₂	9, 10-Dimethoxy	CH ₃ SO ₃ H	177°	C ₂₁ H ₃₃ O ₃ N, CH ₃ SO ₃ H (443,58)	Ber. C 59,54 H 8,41% Gef. „ 59,31 „ 8,38%
-(CH ₂) ₅ -CH ₃	9, 10-Dimethoxy	B	121°	C ₂₁ H ₃₃ O ₃ N (347,48)	Ber. C 72,58 H 9,57% Gef. „ 72,16 „ 9,35%
-CH ₂ -C ₆ H ₁₀	9, 10-Dimethoxy	B	187°	C ₂₂ H ₃₃ O ₃ N (359,49)	Ber. C 73,50 H 9,25% Gef. „ 73,97 „ 9,32%
-CH ₂ -CH=CH ₂	9, 10-Dimethoxy	B	127°	C ₁₈ H ₂₅ O ₃ N (303,39)	Ber. C 71,25 H 8,31% Gef. „ 71,05 „ 8,23%

	9, 10-Dimethoxy	B	179°	C ₂₂ H ₂₇ O ₃ N (353,44)	Ber. C 74,75 H 7,70% Gef. „ 74,50 „ 7,93%
$-(CH_2)_4-OCH_3$	9, 10-Dimethoxy	HCl	150°	C ₂₀ H ₃₁ O ₄ N, HCl (385,93)	Ber. Cl 9,19% Gef. „ 9,06%
	9, 10-Dimethoxy	HBr	210°	C ₂₀ H ₂₉ O ₄ N, HBr (428,37)	Ber. Br 18,66% Gef. „ 18,47%
$-CH_2-N(CH_2-CH_3)_2$	9, 10-Dimethoxy	HBr	240°	C ₂₁ H ₃₄ O ₃ N ₂ ·2HBr, H ₂ O (542,37)	Ber. Br 29,47% Gef. „ 29,70%
$-(CH_2)_3-CH_3$	9-Methoxy	B	124°	C ₁₈ H ₂₇ O ₃ N (289,40)	Ber. C 74,70 H 9,40% Gef. „ 74,54 „ 9,54%
$-CH_2-CH_3$	9, 10-Diäthoxy	B	131°	C ₁₉ H ₂₉ O ₃ N (319,43)	Ber. C 71,44 H 9,15% Gef. „ 71,24 „ 9,20%
$-CH_2-CH_3$	9, 10-Methylendioxy	B	144°	C ₁₆ H ₂₁ O ₃ N (275,34)	Ber. C 69,79 H 7,69% Gef. „ 69,68 „ 7,58%
$-(CH_2)_3-CH_3$	9, 10-Methylendioxy	HCl	236°	C ₁₈ H ₂₅ O ₃ N, HCl (339,86)	Ber. Cl 10,43% Gef. „ 10,18%
$-(CH_2)_3-CH_3$	9, 10, 11-Trimethoxy	B	103°	C ₂₀ H ₃₁ O ₄ N (349,46)	Ber. C 68,74 H 8,94% Gef. „ 68,30 „ 9,00%
$-CH_3-CH_3$	9, 10-Dihydroxy	HBr	217°	C ₁₅ H ₂₁ O ₃ N, HBr (344,27)	Ber. Br 23,21% Gef. „ 23,07%
$-CH_3-CH(CH_3)-CH_3$	9, 10-Dihydroxy	HBr	248°	C ₁₇ H ₂₅ O ₃ N, HBr (372,31)	Ber. Br 21,47% Gef. „ 21,84%

27) Die in Tab. 3 beschriebenen Alkohole wurden aus den entsprechenden Ketonen entweder vermittels Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid oder durch katalytische Hydrierung der Keton-hydrochloride über ADAMS-Katalysator bei Raumtemperatur hergestellt. Es dürfte sich daher durchweg um die *trans*-Carbinole handeln.

28) In die Reduktionsversuche miteinbezogen wurde auch das 2-Oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chimolizin⁹⁾. Unter allen Bedingungen (katalytische Hydrierung des Keton-hydrochlorides, katalytische Hydrierung der Ketonbase mit RANEY-Nickel unter Druck und erhöhter Temperatur, Reduktion der Ketonbase mit Natrium in *n*-Butanol) entstand derselbe Alkohol. Die Hydroxygruppe in 2-Stellung dürfte hier ebenfalls eine äquatoriale Lage besitzen und somit *trans*-ständig zum Wasserstoffatom am Kohlenstoffatom 11b angeordnet sein.

2) *Oxydation von Vb*: Die papierchromatographische Analyse des in analoger Weise gewonnenen Rohbasenextraktes ergibt neben viel Ausgangsmaterial die Anwesenheit von ca. 20% einer Verbindung unbekannter Konstitution, die auf Grund des Rf-Wertes mit dem schon bei Va festgestellten Produkt identisch sein dürfte. Bei der Chromatographie an Aluminiumoxyd kann auch hier nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückerhalten werden.

*Epimerisierungsversuche von trans- und cis-3-n-Butyl-Alkohol (Va und Vb)*²⁹⁾. – 1) mit Vb: 300 mg Vb werden in einer Lösung von 500 mg Natrium und 10 mg Aluminiumisopropylat in 10 ml Amylalkohol gelöst und 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Einengen im Wasserstrahlvakuum wird mit Wasser versetzt und anschliessend mit Äther extrahiert. Man erhält 300 mg Rohbasenextrakt. Die papierchromatographische Analyse ergibt, dass aus dem reinen *cis*-Alkohol Vb (Rf = 0,56) ca. 25% *trans*-Alkohol Va (Rf = 0,74) entstanden ist.

2) *Mit Va*: Der analoge Versuch mit Va zeigt, dass unter den nämlichen Bedingungen nur spurenweise (höchstens 5%) der epimere Alkohol Vb entsteht.

Untersuchung der Verseifungsgeschwindigkeit von cis- und trans-2-Acetoxy-3-äthyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin *vermittels Papierchromatographie*³⁰⁾. – 1) *Mit verdünnter Lauge*: 650 mg Kaliumhydroxyd (86-proz.) werden in 150 ml dest. Wasser gelöst und mit Alkohol auf 1000 ml verdünnt. Je 33,1 mg *trans*- und *cis*-2-Acetoxy-3-äthyl-Verbindung werden in je 10 ml obiger 0,01-n. alkoholischen Kalilauge gelöst und auf dem Wasserbad bei 90° gehalten. Nach 30 Min., 1 und 2 Std. werden aus beiden Ansätzen je 0,03 ml Lösung für die papierchromatographische Analyse entnommen. Während die *trans*-Acetoxy-Verbindung schon nach 1 Std. vollständig zum *trans*-Alkohol hydrolysiert ist, zeigt der Versuch mit der entsprechenden *cis*-Acetoxy-Verbindung, dass noch nach 2 Std. eine namhafte Menge Ester vorhanden ist³¹⁾.

2) *Mit verdünnter Mineralsäure*: Je 33,1 mg der nämlichen *trans*- und *cis*-Acetoxy-Verbindungen werden in 20 ml 0,01-n. Salzsäure gelöst und in einem Ölbad auf 120–130° (Badtemperatur) erwärmt. Nach 2, 4, 8 und 12 Std. werden Proben für die papierchromatographische Analyse entnommen. Nach 2 Std. sind vom *trans*-Ester ca. 5% zum entsprechenden *trans*-Alkohol verseift, nach 12 Std. ca. 20%. Die *cis*-Acetoxy-Verbindung ist nach 12 Std. höchstens zu 5% zum entsprechenden *cis*-Alkohol verseift.

Veratrumssäureester von 2-Hydroxy-3-n-butyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (Va). 9,6 g Va werden in 50 ml trockenem Pyridin gelöst und mit 5,8 g Veratroylchlorid versetzt. Man belässt 3 Std. bei 70° Badtemperatur unter ständigem Rühren. Nach dem Einengen zur Trockne wird zwischen verdünnter Natronlauge, Äther und Wasser verteilt. Man erhält 12,0 g ätherlösliche Teile, die an einer Säule von 300 g Aluminiumoxyd chromatographiert werden. Die Benzoleluate (6,6 g) kristallisieren aus Isopropyläther. Man erhält so 3,3 g kristalline Esterbase vom Smp. 140°.

$C_{28}H_{37}O_6N$ (483,58) Ber. C 69,54 H 7,71% Gef. C 69,75 H 7,93%

Das in Aceton mit alkoholischer Salzsäure bereitete Hydrochlorid kristallisiert bei der Zugabe von Äther. Nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther, Smp. 208–210°.

$C_{28}H_{37}O_6N \cdot HCl$ (520,05) Ber. Cl 6,82% Gef. Cl 6,82%

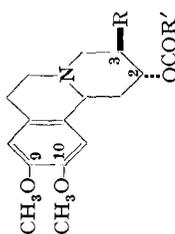
Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. H. WALDMANN) ausgeführt. Die UV.-Spektren wurden in unserer physiko-chemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) von Dr. J. WÜRSCH aufgenommen.

²⁹⁾ Vgl. J. B. UMLAND & B. W. WILLIAMS, J. org. Chemistry **21**, 1302 (1956), die mit 2-Methyl-cyclopentanol-1 Epimerisierungsversuche durchführten.

³⁰⁾ Wir möchten in diesem Zusammenhang darauf hinweisen, dass die papierchromatographische Methodik zur Bestimmung der relativen Verseifungsgeschwindigkeit von Estern epimerer basischer Alkohole ein sehr zweckmässiges Verfahren darstellt.

³¹⁾ Der Versuch mit *trans*- und *cis*-2-Acetoxy-3-n-butyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin verlief völlig analog.

Tabelle 4. Ester verschiedener trans-2-Hydroxy-3-alkyl-hydrobenzo[a]chinolizine³²⁾



R	R'	Salz	Smp.	Bruttoformel	Analyse
-CH ₂ -CH ₃		HCl	223°	C ₂₄ H ₃₉ O ₄ N, HCl (431,95)	Ber. Cl 8,20% Gef. „ 8,12%
-CH ₂ -CH ₃		HBr	173°	C ₂₇ H ₃₈ O ₄ N, HBr, H ₂ O (584,50)	Ber. Br 13,67% Gef. „ 13,44%
-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	HCl	232°	C ₂₃ H ₃₅ O ₄ N, HCl (425,99)	Ber. Cl 8,32% Gef. „ 8,25%
-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	HCl	238°	C ₂₄ H ₃₇ O ₄ N, HCl (440,01)	Ber. Cl 8,06% Gef. „ 7,97%
-(CH ₂) ₃ -CH ₃		HCl	158°	C ₂₆ H ₃₃ O ₄ N, HCl (460,00)	Ber. Cl 7,70% Gef. „ 7,46%
-(CH ₂) ₃ -CH ₃		HBr	207°	C ₂₃ H ₃₉ O ₄ N, HBr, H ₂ O (612,55)	Ber. Br 13,04% Gef. „ 13,37%
-(CH ₂) ₃ -CH ₃		HCl	221°	C ₂₆ H ₃₂ O ₆ N ₂ , HCl (505,01)	Ber. Cl 7,02% Gef. „ 6,92%
-(CH ₂) ₃ -CH ₃		HCl	199°	C ₂₆ H ₃₄ O ₄ N ₂ , HCl, H ₂ O (493,04)	Ber. Cl 7,08% Gef. „ 7,05%
CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	HCl	238°	C ₂₄ H ₃₇ O ₄ N, HCl (440,01)	Ber. Cl 8,06% Gef. „ 7,84%
-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂		HCl	225°	C ₂₆ H ₃₃ O ₄ N, HCl (460,00)	Ber. Cl 7,70% Gef. „ 7,66%

³²⁾ Die Veresterung der *trans*-Alkohole wurde, wie am Beispiel des Veratrumsäureesters gezeigt, ausgeführt. Der *p*-Aminobenzoäureester wurde durch katalytische Reduktion des *p*-Nitrobenzoäureester-hydrochlorids über RANEY-Nickel-Katalysator erhalten.

SUMMARY

The reduction of various 2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizines substituted in 3-position is described. Depending upon the method of reduction and the experimental conditions applied, either a sterically homogeneous carbinol or a mixture of two epimeric carbinols is obtained. Their stereochemistry is discussed. Various derivatives of these alcohols are described.

Chemische Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG., Basel

194. Synthèse d'amino-5-pyrimidines et des sulfanilamides correspondants

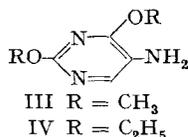
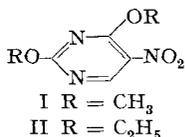
par R. Urban et O. Schnider

(26 VIII 58)

Les sulfapyrimidines comptent aujourd'hui parmi les médicaments les plus utilisés en chimiothérapie. Citons la sulfadiazine, la sulfamérazine et la sulfaméthazine, qui sont des sulfa-2-pyrimidines, et la sulfadimétine, qui est une sulfa-4-pyrimidine. En revanche, les sulfa-5-pyrimidines ont été peu étudiées, probablement en raison de leur obtention plus difficile. Pourtant on connaît déjà la sulfanilamido-5-pyrimidine elle-même¹⁾ et ses dérivés: méthyl-4-²⁾, méthoxy-2-¹⁾, méthoxy-2-méthyl-4-²⁾ et diméthoxy-2,4-méthyl-6-³⁾, ainsi que quelques composés analogues portant divers groupes fonctionnels (OH, NH₂, SH, Cl)¹⁾³⁾⁴⁾.

Nous décrivons dans ce travail une série de nouvelles sulfanilamido-5-pyrimidines alcoylées ou alcoylées, toutes préparées à partir des amino-5-pyrimidines correspondantes.

On obtient les amino-5-pyrimidines di-alcoylées par nitration de dihydroxypyrimidines, substitution de chlore aux hydroxyles, condensation avec un alcoolate de sodium et réduction du groupe NO₂. Ainsi la nitro-5-dichloro-2,4-pyrimidine fournit l'amino-5-diméthoxy-2,4-pyrimidine (III) par l'intermédiaire de I⁵⁾, et l'amino-5-diéthoxy-2,4-pyrimidine (IV) par celui de II.



¹⁾ R. O. ROBLIN, PH. S. WINNEK & J. P. ENGLISH, J. Amer. chem. Soc. **64**, 567 (1942).

²⁾ H. J. BACKER & A. B. GREVENSTUK, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **61**, 291 (1942).

³⁾ K. YANAI, J. pharm. Soc. Japan **62**, 315 (1942).

⁴⁾ F. L. ROSE, J. chem. Soc. **1952**, 3448; M. R. ATKINSON, G. SHAW & G. SUGOWDZ, *ibid.* **1957**, 3207.

⁵⁾ D. M. BESLY & A. A. GOLDBERG, J. chem. Soc. **1957**, 4997.