

203. Synthesen in der Emetin-Reihe

11. Mitteilung [1]¹⁾

2-Arylsubstituierte Hydrobenzo[a]chinolizine²⁾

von H. Bruderer, M. Baumann, M. Uskoković und A. Brossi³⁾

(13. VIII. 64)

Verschiedene Benzo[a]chinolizine besitzen interessante pharmakologische Eigenschaften [2]. Zu dieser Gruppe kann man auch die beiden von GOOTJES & NAUTA [3] synthetisierten isomeren 2-*p*-Chlorphenyl-substituierten 9, 10-Dimethoxy-1, 2, 3, 4, 6, 7-hexahydro-benzo[a]chinolizine XI und XIII zählen. Nach den Angaben dieser Autoren sollen im analgetisch und antiphlogistisch wirksamen Isomer XIII die Ringe B/C *cis*-verknüpft sein⁵⁾.

Da bis dahin *cis*-verknüpfte Hydrobenzo[a]chinolizine nicht beschrieben wurden und die erwähnten Autoren keine näheren Angaben über die relative Konfiguration des 2-ständigen *p*-Chlorphenylrestes zum 11b-ständigen Wasserstoffatom gegeben haben, schien es von Interesse, die Struktur der erwähnten Verbindungen abzuklären. Über diese Untersuchungen wurde bereits an anderer Stelle ausführlich berichtet [4].

In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir die von uns zur Darstellung dieser Verbindungen entwickelte neue Synthese, die auch leicht zur Gewinnung von Strukturanalogen verwendet werden kann [5].

Bei der Umsetzung der beiden Ketone I [6] und II [7] mit einem Überschuss von *p*-Chlorphenylmagnesiumbromid entstehen in beiden Fällen Gemische von je zwei isomeren tert. Carbinolen (III, V und IV, VI)⁴⁾. Alle vier tert. Carbinole zeigen in ihren IR.-Spektren die BOHLMANN-Bande und können demzufolge als *trans*-verknüpfte Chinolizidine betrachtet werden. Die in ihren Formeln festgehaltene relative Konfiguration lässt sich aus ihren 60-MHz-Spektren ableiten (Tab. I).

GARBISCH & PATTERSON [8] haben kürzlich berichtet, dass im Fall der stereoisomeren 4-*t*-Butyl-1-phenyl-cyclohexanole das Hydroxyproton des Isomeren mit äquatorialer Hydroxylgruppe im Kernresonanzspektrum eine kleinere chemische Verschiebung aufweist als das Isomere mit axialer Hydroxylgruppe. Dieser Unterschied ist auf stärkere Wasserstoffbrückenbindung der äquatorialen Hydroxylgruppe zurückzuführen. Dementsprechend sollten die Verbindungen V und VI, in welchen die Hydroxylgruppen eine kleinere chemische Verschiebung aufweisen als in den damit

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1860.

²⁾ Auszugsweise berichtet von einem von uns (M. U.) am 147. Meeting der Amer. chem. Ges. in der Sektion für Med. Chemie, in Philadelphia im April 1964. Vgl. Abstr. des Meetings, Div. of Medicinal Chemistry, S. 7M (1964).

³⁾ Gegenwärtige Adresse: HOFFMANN-LA ROCHE INC., Nutley, New Jersey.

⁴⁾ Die in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen stellen Racemate dar; die angegebenen Strukturformeln entsprechen daher jeweils absolut nur einem der beiden optischen Antipoden des Racemats.

⁵⁾ *cis*-Verknüpfung: Das freie Elektronenpaar auf dem tert. Stickstoffatom ist *cis* ständig zum Wasserstoffatom am benachbarten tert. Kohlenstoffatom (11b) gelegen.

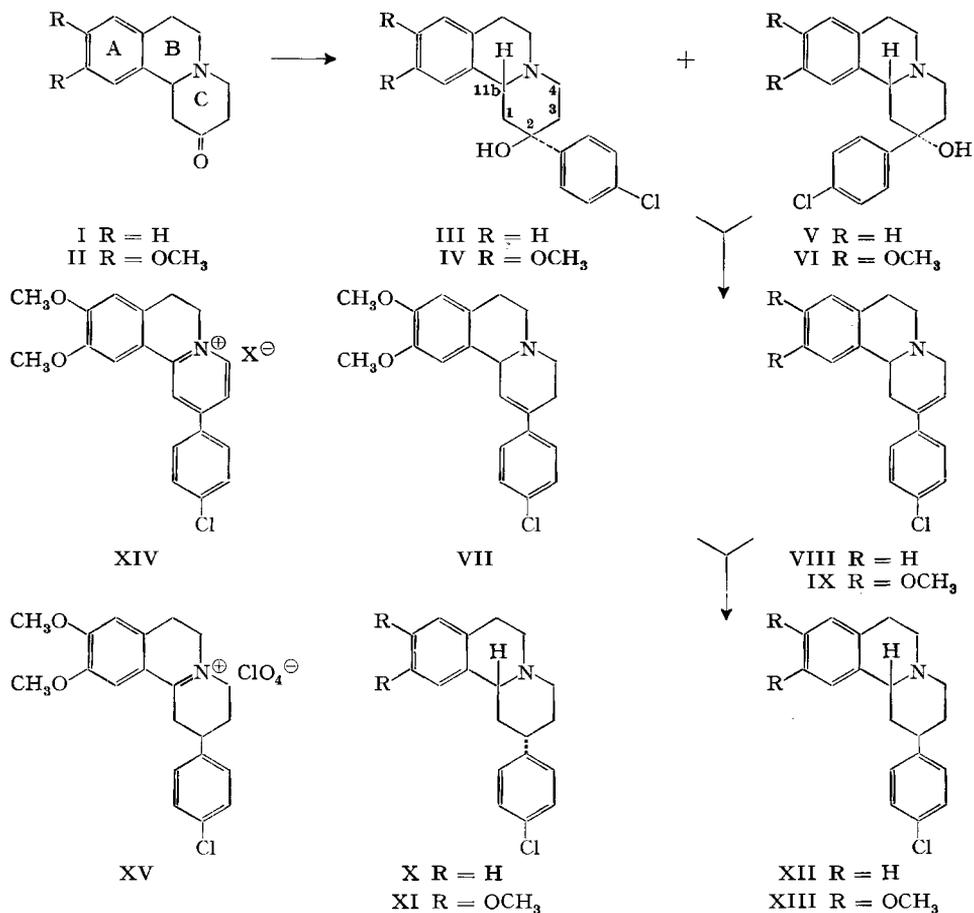
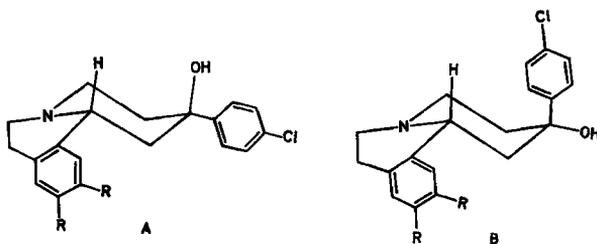


Tabelle I. IR.- und NMR.-Daten der tert. Carbinole III, IV, V und VI



	III	IV	V	VI
R	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃
IR. (BOHLMANN-Bande):	2765 cm ⁻¹	2760 cm ⁻¹	2765 cm ⁻¹	2760 cm ⁻¹
NMR.: -OH-Proton	8,05 τ	7,49 τ	7,20 τ	6,84 τ
C-11b-Proton	6,27 τ	6,34 τ	6,75 τ	6,79 τ
Konfiguration	A	A	B	B

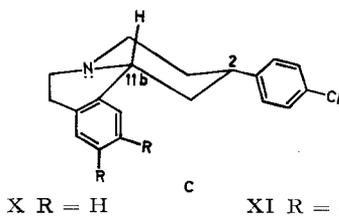
isomeren Verbindungen III und IV, eine äquatoriale Hydroxylgruppe besitzen. Zudem wirkt eine axiale Hydroxylgruppe stärker abschirmend (Verschiebung des Signals in Richtung kleinerer Feldstärke) auf ein axiales Proton in 3-Stellung als eine axiale Phenylgruppe. Die kleinere chemische Verschiebung des angulären C-11b-Protons in III und IV ist damit in Einklang.

Bei der Behandlung der beiden 9,10-dimethoxysubstituierten tert. Carbinole IV und VI mit konz. Schwefelsäure wird ein Gemisch der beiden Dehydroverbindungen VII (1,2-Dehydro) und IX (2,3-Dehydro) im Verhältnis von 1:9 erhalten. Sie konnten chromatographisch getrennt und rein isoliert werden. Die Zusammensetzung des Isomerengemisches liess sich in der Folge leicht auch dünn-schichtchromatographisch ermitteln. Auf Grund ihrer UV.-Spektren (siehe exp. Teil) muss die in den beiden Isomeren VII und IX vorhandene Doppelbindung mit dem in 2-Stellung befindlichen *p*-Chlorphenylrest konjugiert sein. Die 1,2-Lage der Doppelbindung bei VII kann aus dem 100-MHz-Spektrum gefolgert werden, das auf einem VARIAN HR-100 Kernresonanz-Spektrometer aufgenommen wurde. Die Feinstrukturen des Signals des C-11b-Protons bei 5,68 τ und des olefinischen C-1-Protons bei 3,61 τ liessen sich nicht völlig auflösen. Das letztere Signal scheint aus zwei Tripletten zusammengesetzt zu sein. Bei gleichzeitiger Sättigung des 5,68- τ -Signals wurde ein wesentlich schärferes 3,61- τ -Signal erhalten, das als ein Triplet mit einer Aufspaltung von ca. 0,6–0,8 Hz interpretiert werden kann. Dieses Triplet entsteht vermutlich durch Kopplung des C-1-Protons mit den Protonen der C-3-Methylengruppe. Wenn man statt dessen bei ca. $\tau = 7,5$ sättigt, so wird das C-1-Protonensignal zu einem scharfen Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 2 Hz. Dieses Dublett entsteht durch Kopplung mit dem C-11b-Proton. Über die NMR.-Analyse von IX, das die 2,3-Lage der Doppelbindung besitzt, vergleiche exp. Teil.

Auch bei der Behandlung der beiden tert. Carbinole IV und VI mit Phosphoroxchlorid in Pyridin findet Wasserabspaltung statt, wobei ein Gemisch von VII und IX entsteht. Als weiteres Produkt wird hierbei auch das Benzo[a]chinolizinium-Salz XIV (X = Cl) erhalten. Verbindungen dieses Typs können jedoch einfacher durch direkte Behandlung der tert. Carbinole IV und VI oder der Dehydroverbindungen VII und IX mit Quecksilber(II)-acetat gewonnen werden. Über die leichte Aromatisierbarkeit von 2,3-Dehydroverbindungen mit Quecksilber(II)-acetat ist bereits an anderer Stelle berichtet worden [1]. Die Reduktion von XIV mit Natriumborhydrid in Alkohol liefert in guter Ausbeute das 2,3-Dehydroderivat IX; diese Variante liefert bessere Ausbeuten als die Schwefelsäure-Dehydratisierung. Bei der katalytischen Hydrierung der 1,2-Dehydroverbindung VII über einem Platinkatalysator in Eisessig wird eine 95:5-Mischung der *trans*-Verbindung XI und der *cis*-Verbindung XIII erhalten. Beide Verbindungen konnten in reiner Form isoliert werden und erwiesen sich in allen Belangen als identisch mit den von GOOTJES & NAUTA beschriebenen Präparaten [3]⁶⁾. Unter den gleichen Hydrierungsbedingungen wird auch aus der 2,3-Dehydro-Verbindung IX ein Gemisch erhalten, das wiederum bedeutend mehr XI (ca. 70%) als XIII enthält. Auch bei der katalytischen Hydrierung des Trisdehydro-Salzes XIV (X = OAc) über einem Platinkatalysator in Methanol ent-

⁶⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. W. TH. NAUTA von der Firma BROCADES, Amsterdam, Holland, für die freundliche Überlassung von Vergleichsmustern.

steht ein Isomerengemisch, das ebenfalls zur Hauptsache (ca. 90%) aus der *trans*-Verbindung XI besteht.



Ähnliche Resultate erhielt man bei der Synthese der 9,10-Didesmethoxyderivate X und XII, wobei vermerkt werden soll, dass hier die Wasserabspaltung der beiden tert. Carbinole III und V mit Schwefelsäure als einziges isolierbares Produkt nur die 2,3-Dehydroverbindung VIII lieferte.

Dass bei den beiden 2-*p*-Chlorphenyl-hexahydro-benzo[a]chinolizinen X und XI die Ringe B und C *trans*-verknüpft sind, ergibt sich aus folgenden Befunden:

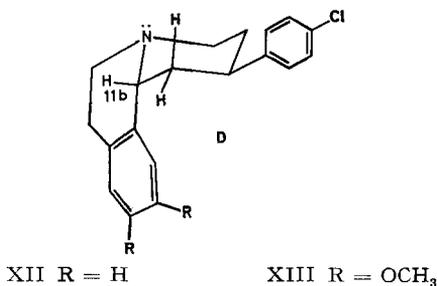
a) Bei der Behandlung von XI mit Quecksilber(II)-acetat in Essigsäure wird das 5,11b-Dehydro-Salz XV erhalten.

b) Sowohl XI als auch X zeigen in ihren IR.-Spektren die BOHLMANN-Bande [9].

c) Das Signal des angulären C-11b-Protons im Kernresonanzspektrum ist ein Quartett bei 6,7 τ [4].

In der Annahme, dass der raumbeanspruchende *p*-Chlorphenylrest sowohl in XI als auch in X äquatorial gelegen ist [8], dürfte den beiden Verbindungen X und XI zudem eine *trans*-Lage des Wasserstoffatoms in 11b zum 2-ständigen *p*-Chlorphenylrest, wie es in der Formel C zum Ausdruck kommt, zugeordnet werden.

Die beiden Verbindungen XII und XIII verhalten sich anders. Sie können mit Quecksilber(II)-acetat unter den gleichen Bedingungen nicht dehydriert werden. Sie zeigen auch keine BOHLMANN-Banden im IR.-Spektrum, und im Kernresonanzspektrum ist das Signal des C-11b-Protons ein 1:2:1-Triplett bei 6 τ ($J = 5$ Hz) [4].



In der Annahme, dass der *p*-Chlorphenyl-Substituent die äquatoriale Lage bevorzugt, dürfte deshalb den beiden Verbindungen XII und XIII eine *cis*-Chinolizidin-Konfiguration zugeschrieben werden mit *cis*-Lage des Wasserstoffatoms in 11b zum 2-ständigen *p*-Chlorphenyl, wie es in der Formel D zum Ausdruck kommt.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden im offenen Röhrchen bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR.-Spektren wurden in Chloroformlösung auf einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrophotometer (Modell 125) und die UV.-Spektren auf einem CARY-Spektrophotometer (Modell 14M) in Feinsprit aufgenommen.

Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte auf einem VARIAN-Kernresonanz-Spektrometer (Modell A-60) mit Tetramethylsilan (0 ppm) als internem Standard. Die Bestimmung der pK_a -Werte erfolgte im System Methylcellosolve/Wasser 80/20.

A. Synthesen in der 9,10-Dimethoxy-Reihe

1. *Umsetzung von 2-Keto-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (II) mit p-Chlorphenylmagnesiumbromid zu IV und VI.* 41,5 g Magnesium werden nach Zugabe von einigen Körnchen Jod mit 200 ml abs. Äther überschichtet. Unter kräftigem Rühren wird im Verlauf einer Stunde eine Lösung von 327 g *p*-Chlorbrombenzol in 1200 ml Äther zugegeben. Nach vollendeter Zugabe wird noch eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Innert 30 Min. wird hierauf unter Rühren eine Lösung von 114,5 g des Ketons II (Smp. 152°) in 2,5 l abs. Tetrahydrofuran zugegeben und nach der Zugabe eine Stunde bei Zimmertemperatur weitergerührt. Hierauf destilliert man das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum ab, versetzt den Rückstand mit 3 l einer gesättigten Ammoniumchloridlösung und extrahiert zweimal mit je 3 l Äther. Der nach dem Abdestillieren der getrockneten Ätherlösung erhaltene Rückstand wird mit 1 l Isopropyläther versetzt. Die erhaltenen hellbeigen Kristalle (80 g) werden abgenutscht. Letztere erweisen sich im Dünnschichtchromatogramm (Aluminiumoxid; Laufmittel: Essigester; Laufstrecke 10 cm; Reagens: Jodplatinatlösung) als einheitlich. Eine aus Essigester/Petroläther umkristallisierte Probe des 2-Hydroxy-2-(*p*-chlorphenyl)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizins (IV) schmilzt bei 172–173°. IR. (Chloroform): 3600, 2940, 2840 und 2760 cm^{-1} . UV.: 282 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,58$); 286 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,58$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NCl}$ (373,9) Ber. C 67,5 H 6,5 Cl 9,5% Gef. C 67,6 H 6,6 Cl 9,2%

Methojodid von IV: Aus IV und Methyljodid in Essigester bereitet. Smp. nach dem Umlösen aus Methanol/Äther 286–287°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NCl}, \text{CH}_3\text{J}$ (515,8) Ber. J 24,6% Gef. J 24,4%

Hydrochlorid von IV: Das aus IV mit alkoholischem Chlorwasserstoff bereitete Hydrochlorid kristallisiert beim Versetzen mit Äther und schmilzt nach dem Umlösen aus Methanol bei 226–228°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NCl}, \text{HCl}$ (410,3) Ber. C 61,5 H 6,1 Cl 17,3% Gef. C 61,4 H 6,2 Cl 17,0%

Die nach dem Abtrennen von IV erhaltene Lösung wird zur Trockne eingengt, der Rückstand in 1 l Essigester gelöst und mit überschüssigem äthanolischem Chlorwasserstoff versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht werden 45 g eines kristallinen Hydrochlorids vom Smp. 180–190° erhalten. Durch mehrmalige Umkristallisation aus Methanol-Äther werden insgesamt 34 g einer einheitlichen Fraktion vom Smp. 210–212° erhalten. 10 g dieses Hydrochlorids werden in Wasser gelöst und die Base nach dem Alkalisichstellen mit konz. Ammoniak in Chloroform aufgenommen. Der nach dem Einengen der getrockneten Chloroformlösung erhaltene ölige Rückstand, bei dem es sich um das 2-Hydroxy-2-(*p*-chlorphenyl)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (VI) handelt, kristallisiert aus Äther, Smp. 114–116°. IR. (Chloroform): 3580, 2930, 2830 und 2760 cm^{-1} . UV.: 282 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,52$); 285 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,52$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NCl}$ (373,9) Ber. C 67,5 H 6,5 Cl 9,5% Gef. C 67,9 H 6,7 Cl 9,5%

Methojodid von VI: Nach dem Umlösen aus Methanol/Äther, Smp. 215–217°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NCl}, \text{CH}_3\text{J}$ (515,8) Ber. J 24,6% Gef. J 25,1%

Hydrochlorid von VI: Farblose Kristalle aus Methanol/Äther, Smp. 210–212°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NCl}, \text{HCl}$ (410,3) Ber. C 61,5 H 6,1 Cl 17,3% Gef. C 61,4 H 6,2 Cl 17,1%

2. *Dehydratisierung von 2-Hydroxy-2-(p-chlorophenyl)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin IV zu VII und IX.* – a) *Mit konz. Schwefelsäure:* 5 g des tert. Alkohols IV werden fein pulverisiert, mit 5 ml konz. Schwefelsäure versetzt und gut gemischt. Dabei steigt die Temperatur unter Bildung einer klaren rotbraunen Lösung auf 70°. Nach einer halben Stunde giesst man auf Eiswasser und nutschet den erhaltenen farblosen Niederschlag der Sulfate ab. Man löst ihn in Wasser, versetzt mit wässriger Ammoniak-Lösung und nimmt in Äther auf, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Man erhält 3 g farblose Kristalle, die sich im Dünnschichtchromatogramm (Aluminiumoxid, Laufmittel: Benzol/Äther 9:1, Laufstrecke 10 cm, Reagens: Jodplatinatlösung) als ein Gemisch von ungefähr 90% IX und 10% VII erweisen. Aus der Mutterlauge

können weitere 600 mg eines kristallinen Gemisches erhalten werden, das aus ca. 50% IX und 40% VII besteht. Die vereinigten 3,6 g der Isomerenmische werden an der 30 fachen Menge Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert. Die ersten Benzol-Eluate (4 l) enthalten eine einheitliche Fraktion (3 g), die nach Umkristallisation aus Methanol das 2-(*p*-Chlorphenyl)-9,10-dimethoxy-1,4,6,7-tetrahydro-11bH-benzo[*a*]chinolizin (IX) in Form farbloser Kristalle vom Smp. 150–152° liefert. IR. (KBr): 2740, 1605, 1508 und 803 cm^{-1} . UV.: 238 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,2$); 252 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,23$). NMR. (Deuteriochloroform): 2,68 τ (A_2B_2 , 4H arom.); 3,38 und 3,26 τ (2s, 2H arom.); 3,85 τ (breites *m*, 3H); 6,15 τ (s, 6H/OCH₃).

$C_{21}H_{22}O_2NCl$ (355,8) Ber. C 70,9 H 6,2 Cl 10,0% Gef. C 70,7 H 6,1 Cl 9,9%

Die isomere Verbindung VII wird aus dem Chromatogramm durch Elution mit insgesamt 1 l Äther gewonnen. Nach Vereinigen der dünnschichtchromatographisch einheitlichen Fraktionen erhält man insgesamt 600 mg eines Öls, das beim Bespritzen mit Methanol kristallisiert. Die erhaltenen gelblichweissen Kristalle (300 mg) von 2-(*p*-Chlorphenyl)-9,10-dimethoxy-3,4,6,7-tetrahydro-11bH-benzo[*a*]chinolizin (VII) werden nochmals aus Methanol umkristallisiert und schmelzen darnach bei 123–124°. IR. (KBr): 2817, 1603, 1508 und 826 cm^{-1} . UV.: 252 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,3$). NMR.-Spektrum (Deuteriochloroform): 2,68 τ (A_2B_2 , 4H arom.); 3,38 und 3,18 τ (2s, 2H arom.); 3,62 τ (breites *m*, 1H); 5,70 τ (breites *m*, 11bH); 6,16 und 6,12 τ (2s, 6H/OCH₃).

$C_{21}H_{22}O_2NCl$ (355,8) Ber. C 70,9 H 6,2 Cl 10,0% Gef. C 71,1 H 6,0 Cl 10,0%

b) Mit Phosphoroxychlorid/Pyridin: 3,7 g des tert. Carbinols IV werden in 50 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 3,8 g Phosphoroxychlorid eine halbe Stunde bei 100° Ölbad-Temperatur gerührt. Anschliessend wird zur Trockne eingeeengt. Nach Bespritzen des Rückstandes mit Essigester kann ein gelber kristalliner Niederschlag abgetrennt werden (1,2 g), der nach zweimaliger Umkristallisation aus Methanol/Äther bei 232° (Zers.) schmilzt. Es handelt sich dabei um das 2-(*p*-Chlorphenyl)-6,7-dihydro-9,10-dimethoxy-benzo[*a*]chinoliziniumchlorid (XIV, X = Cl). UV.: 301 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,49$); 385 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,09$).

$[C_{21}H_{19}O_2NCl]^+Cl^- \cdot 1,25 H_2O$ Ber. C 61,4 H 5,3 Cl 17,3 H₂O 5,5%
(410,8) Gef. „ 61,5 „ 5,5 „ 16,9 „ 5,9%

Das aus dem quartären Chlorid auf übliche Weise bereitete Perchlorat schmilzt nach Umlösen aus Methanol bei 240–241° und erweist sich in allen Teilen als identisch mit dem im Abschnitt 4b) beschriebenen Perchlorat.

Das nach dem Abtrennen des Benzochinoliniumsalzes und Einengen erhaltene Öl erweist sich auf Grund der dünnschichtchromatographischen Analyse als ein Gemisch, das zur Hauptsache aus der Verbindung IX neben wenig VII besteht. Ähnliche Resultate wurden bei der analogen Behandlung des isomeren tert. Carbinols VI mit Schwefelsäure oder Phosphoroxychlorid/Pyridin erhalten.

3. Katalytische Hydrierung der beiden Tetrahydro-benzo[*a*]chinolizine VII und IX zu XI und XIII. – a) In Methanol: 100 mg 2-(*p*-Chlorphenyl)-9,10-dimethoxy-3,4,6,7-tetrahydro-11bH-benzo[*a*]chinolizin (VII) werden in 500 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 20 mg Platinoxid bei Zimmertemperatur und Normaldruck eine halbe Stunde in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach dem Abtrennen vom Katalysator wird im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Nach der dünnschichtchromatographischen Analyse besteht das Gemisch aus ca. 95% der *trans*-Verbindung XI und sehr wenig der *cis*-Verbindung XIII (XI läuft rascher als XIII). Die nach Bespritzen mit Methanol erhaltenen Kristalle schmelzen nach dem Umlösen aus Methanol/Wasser bei 124–125°. Zur Analyse wurde eine Probe des *trans*-2-(*p*-Chlorphenyl)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[*a*]chinolizins (XI) nochmals aus Isopropyläther umkristallisiert: Smp. 131–132°. IR. (Chloroform): 2935, 2840, 2810 und 2755 cm^{-1} . UV.: 282 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,58$); 285 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,58$). $pK_a = 6,7 \pm 0,1$, Äquivalentgewicht = 362.

$C_{21}H_{24}O_2NCl$ (357,9) Ber. C 70,5 H 6,8 Cl 9,9% Gef. C 70,8 H 6,7 Cl 9,7%

b) In Eisessig: 3 g 2-(*p*-Chlorphenyl)-9,10-dimethoxy-1,4,6,7-tetrahydro-11bH-benzo[*a*]chinolizin IX werden in 50 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 200 mg Platinoxid bei Zimmertemperatur und Normaldruck über Nacht unter Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach dem Abtrennen vom Katalysator wird im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Der erhaltene ölige Rückstand besteht auf Grund der dünnschichtchromatographischen Analyse aus einem Gemisch von

ungefähr 60% XI, 30% XIII und 10% eines unbekanntes Produktes (Fleck am Start). Das Gemisch wird an der 30fachen Menge Aluminiumoxid (Aktivität II) aufgetrennt. Die beiden ersten Benzolfractionen (je 50 ml) enthalten nach dem Dünnschichtchromatogramm reines XI, während die vier folgenden Benzolfractionen ein Gemisch von XI und XIII enthalten. Die beiden abschliessenden Äther-Eluate bestehen ausschliesslich aus der Verbindung XIII.

Die nach dem Einengen der beiden ersten Benzol-Eluate erhaltenen *Kristalle von XI* schmelzen nach zweimaligem Umlösen aus Isopropyläther bei 131–132° und erweisen sich in allen Belangen als identisch mit einem Vergleichsmuster, das auf anderem Wege hergestellt wurde [3].

Das nach Einengen der Äther-Eluate erhaltene Öl kristallisiert beim Bespritzen mit Petroläther. Die erhaltenen Kristalle (250 mg, Smp. 119–120°) wurden zur Analyse nochmals aus Methanol umgelöst, wobei farblose Kristalle des *cis-2-(p-Chlorphenyl)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizins (XIII)* vom Smp. 123–124° resultierten. IR. (Chloroform): 3000, 2935, 2868, 2852 und 2765 cm^{-1} . UV.: 282 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,57$); 286 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,57$). $\text{pK}_a = 7,0 \pm 0,1$, Äquivalentgewicht = 356.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NCl}$ (357,9) Ber. C 70,5 H 6,8 Cl 9,9% Gef. C 70,7 H 6,6 Cl 9,8%

4. *Dehydrierungsversuche mit Quecksilber(II)-acetat.* – a) *Dehydrierung von IV zu XIV* ($X = \text{OAc}$): 50 g IV werden in 2 l 10-proz. Essigsäure und nach Zugabe von 213 g Hg^{II} -Acetat 4 Std. bei Ölbadtemperatur 80° gehalten. Nach Abtrennen vom ausgefallenen Niederschlag wird in die noch warme Lösung Schwefelwasserstoff eingeleitet. Nach Zugabe von 5 g Aktivkohle wird die essigsäure Lösung über Speedex abgenutscht und das Filtrat zur Trockne eingengt. Nach Lösen des Rückstandes in 100 ml warmem Aceton kristallisiert beim Stehenlassen bei Zimmertemperatur über Nacht ein gelber Niederschlag aus, der sich nach Umkristallisation aus Aceton als *2-(p-Chlorphenyl)-6,7-dihydro-9,10-dimethoxy-benzo[a]chinoliziniumacetat (XIV, X = OAc)* vom Smp. 140° erweist. UV. (Alkohol und 0,01N NaOH): 303 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,5$) und 383 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,06$). NMR.-Spektrum (Deuteriochloroform): 0,48 τ (d, H_4 , J ~ 7); 1,58 τ (d, H_1); ~ 2,08 τ (verdeckt, H_3); 2,14 und 2,52 τ ($A_2 B_2$, 4H arom.); 2,35 τ (s, H_{10}); 3,18 τ (s, H_7); 5,07 τ (m, 2H_5); 6,0 und 6,03 τ (2 s, 6H, OCH_3); 6,83 τ (m, 2H_6); 8,03 τ (s, 6H, $-\text{CO}-\text{CH}_3$).

$[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{NCl}]^+\text{CH}_3\text{COO}^-$, 0,9 CH_3COOH Ber. Cl 7,6 CH_3CO 17,6%
(465,9) Gef. „ 7,5 „ 17,7%

Eine Probe des erhaltenen Acetats wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an Perchlorsäure versetzt. Das nach dem Einengen und Umlösen aus Methanol erhaltene Perchlorat vom Smp. 240–241° erweist sich in allen Teilen als identisch mit dem im Abschnitt 4b) beschriebenen Perchlorat XIV ($X = \text{ClO}_4$).

b) *Dehydrierung von VII und IX zu XIV* ($X = \text{ClO}_4$): 500 mg VII werden in 50 ml 10-proz. Essigsäure gelöst und nach Zugabe von 1,1 g Hg^{II} -Acetat 4 Std. bei Ölbadtemperatur 80° gehalten. Anschliessend wird wie unter 4a) angegeben aufgearbeitet. Nach Lösen des Rückstandes in 2 ml Methanol und Versetzen mit einem Überschuss an Perchlorsäure kristallisiert das Perchlorat spontan aus, welches nach einmaliger Umkristallisation aus Methanol einen Smp. von 240–241° aufweist. Erhalten wurden 320 mg gelbe Kristalle von XIV ($X = \text{ClO}_4$). UV.: 301 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,5$); 384 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,10$).

$[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{NCl}]^+\text{ClO}_4^-$ (454,3) Ber. C 55,8 H 4,2 Cl 15,7% Gef. C 55,7 H 4,2 Cl 15,8%

500 mg IX werden wie oben angegeben behandelt. Es resultieren 280 mg eines gelben Perchlorats vom Smp. 240–241°, das sich in Smp. und Misch-Smp. sowie im UV.-Spektrum als identisch erweist mit einer aus VII erhaltenen Probe von XIV ($X = \text{ClO}_4$).

5. *Hydrierung der 6,7-Dihydro-benzo[a]chinolizinium-Salze vom Typus XIV.* – a) *Mit Natriumborhydrid:* 200 mg eines der obigen quaternären Salze XIV ($X = \text{Cl}$ oder OAc) werden in 20 ml Methanol gelöst und mit einem Überschuss an Natriumborhydrid versetzt. Nach einstündigem Stehen wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Chloroformlösung über Pottasche und Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man ein farbloses Öl, das sich im Dünnschichtchromatogramm als 2,3-Dehydro-Verbindung IX erweist. Nach dem Kristallisieren aus Isopropyläther Smp. 150–152°.

b) *Katalytisch:* 1 g des quaternären Acetats XIV ($X = \text{OAc}$), in 100 ml Methanol gelöst, wird mit 50 mg Platinoxid bei Zimmertemperatur über Nacht in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach Abtrennen vom Katalysator wird das Lösungsmittel abdestilliert. Das erhaltene Öl erweist

sich im Dünnschichtchromatogramm als ein Gemisch von ca. 90% XI und ca. 10% XIII. Nach Versetzen des Öls mit Isopropyläther kann die Verbindung XI als kristalliner Niederschlag abgetrennt werden. Smp. nach einmaligem Umlösen aus Methanol/Wasser und Isopropyläther 131–132°.

6. *Dehydrierung von XI und XIII mit Quecksilber(II)-acetat*. 1 g XI wird in 100 ml 10-proz. Essigsäure gelöst und nach Zugabe von 4,5 g Hg^{II}-Acetat 4 Std. bei Ölbadtemperatur 80° gerührt. Schon nach kurzer Zeit fällt Hg^I-Acetat aus. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man einen öligen Rückstand, der auf Grund der dünnschichtchromatographischen Analyse kein Ausgangsmaterial mehr enthält und sich als einheitlich erweist. Nach Lösen in wenig Methanol und Versetzen mit einem Überschuss an Perchlorsäure fällt ein hellgelber Niederschlag aus, der nach einmaliger Umkristallisation aus Methanol/Äther bei 208° schmilzt und das 2-(p-Chlorphenyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-9,10-dimethoxy-benzo[a]chinolizinium-perchlorat (XV) darstellt. UV. (Alkohol und 0,1N HCl): 244 m μ (log ϵ = 4,24); 303 m μ (log ϵ = 4,00); 357 m μ (log ϵ = 4,05). (0,1N NaOH): 240 m μ (log ϵ = 4,22); 290 m μ (log ϵ = 4,00).

[C₂₁H₂₃ONCl]⁺ClO₄⁻ Ber. C 55,3 H 5,1 Cl 15,5% Gef. C 55,6 H 5,2 Cl 15,8%

Bei der Reduktion dieses Perchlorates mit NaBH₄ in Methanol wird ausschliesslich die *trans*-Chinolizidin-Verbindung XI vom Smp. 130–131° erhalten.

Das *cis*-Chinolizidin-Derivat XIII wird unter gleichen Bedingungen nicht dehydriert und kann unverändert zurückgewonnen werden.

B. Synthese der entsprechenden 9,10-Didesmethoxy-benzo[a]chinolizine

Als Ausgangsmaterial wird das von BEKE *et al.* beschriebene Keton I verwendet [6]. Die Reaktionen wurden ausgeführt, wie in der 9,10-Dimethoxy-Reihe beschrieben. Dabei wurden die folgenden Produkte gefasst und charakterisiert:

2-Hydroxy-2-(p-chlorphenyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (III). Durch Umkristallisation aus Essigester werden farblose Kristalle vom Smp. 181° erhalten. IR. (Chloroform): 3590, 2950, 2920, 2815 und 2765 cm⁻¹. UV.: 258 m μ (log ϵ = 2,84); 265 m μ (log ϵ = 2,90); 272 m μ (log ϵ = 2,79).

C₁₉H₂₀ONCl (313,7) Ber. C 72,7 H 6,4 Cl 11,3% Gef. C 72,8 H 6,6 Cl 11,1%

Hydrochlorid von III: Farblose Kristalle aus Methanol/Äther, Smp. 248° (Zers.).

C₁₉H₂₀ONCl.HCl (350,2) Ber. Cl_{tot} 20,2 Cl[⊖] 10,1% Gef. Cl_{tot} 20,2 Cl[⊖] 10,0%

2-Hydroxy-2-(p-chlorphenyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (V): Hellbeige Kristalle aus Isopropyläther, Smp. 141°. IR. (Chloroform): 3585, 2950, 2925, 2815 und 2765 cm⁻¹. UV.: 265 m μ (log ϵ = 2,81); 272 m μ (log ϵ = 2,73).

C₁₉H₂₀ONCl (313,7) Ber. C 72,7 H 6,4 Cl 11,3% Gef. C 72,7 H 6,7 Cl 11,2%

Hydrochlorid von V: Farblose Kristalle aus Äthanol/Äther, Smp. 219–220° (Zers.).

C₁₉H₂₀ONCl.HCl (350,2) Ber. Cl_{tot} 20,2 Cl[⊖] 10,1% Gef. Cl_{tot} 20,2 Cl[⊖] 10,0%

2-(p-Chlorphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (VIII): Die Verbindung wird als alleiniges Produkt sowohl aus III wie auch aus V bei der Dehydratisierung mit konz. Schwefelsäure erhalten. Die Base kristallisiert in hellbeigen Kristallen vom Smp. 129°. UV.: 253 m μ (log ϵ = 4,18).

C₁₉H₁₈NCl (259,4) Ber. C 77,1 H 6,1 Cl 12,0% Gef. C 77,3 H 5,9 Cl 12,0%

Hydrochlorid von VIII: Hellbeige Kristalle aus Methanol/Äther, Smp. 259–261°.

C₁₉H₁₈NCl.HCl (295,8) Ber. Cl_{tot} 21,4 Cl[⊖] 10,7% Gef. Cl_{tot} 21,5 Cl[⊖] 10,7%

trans-2-(p-Chlorphenyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (X): Farblose Kristalle aus Isopropyläther, Smp. 101°. IR. (Chloroform): 2925, 2805 und 2755 cm⁻¹. NMR.-Spektrum siehe theoret. Teil.

C₁₉H₂₀NCl (297,8) Ber. C 76,6 H 6,8 Cl 11,9% Gef. C 76,6 H 6,6 Cl 12,0%

cis-2-(p-Chlorphenyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (XI): Farblose Kristalle aus Isopropyläther, Smp. 82–83°. IR. (Chloroform): 2925, schwache Banden bei 2865, 2845 und 2820 cm⁻¹, NMR.-Spektrum siehe theoret. Teil und [4].

C₁₉H₂₀NCl (297,8) Ber. C 76,6 H 6,8 Cl 11,9% Gef. C 76,6 H 6,6 Cl 11,8%

Die Mikroanalysen wurden in unserem Mikrolaboratorium in Basel (Leitung Dr. DIRSCHERL), die UV.- und IR.-Spektren in unserer physiko-chemischen Abteilung in Basel (Dr. WÜRSCH, Dr. CHOPARD) ausgeführt bzw. aufgenommen. Für wertvolle Hilfe bei der Interpretation der NMR.-Spektren danken wir den Drs. v. PLANTA und ENGLERT (Basel), und BILLETER (Nutley). Die 100-MHz-Spektren wurden von Dr. MELERA bei der Firma VARIAN AG, Zürich, aufgenommen.

SUMMARY

A new synthesis of various 2-*p*-chlorophenyl substituted hydrobenzo[a]quinolizines is described. The configuration of the various compounds has been elucidated by physical chemical methods.

Chemische Forschungsabteilungen der
HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel,
und HOFFMANN-LA ROCHE INC., Nutley, New Jersey

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 10. Mitteilung dieser Reihe: M. GERECKE & A. BROSSI, *Helv.* **47**, 1117 (1964).
- [2] A. PLETSCHER, A. BROSSI & K. F. GEY, in «Neurobiology» Vol. 4, S. 275 (1962), herausgegeben durch Academic Press (New York und London). Vgl. auch die 12. Mitteilung dieser Reihe, A. BROSSI, H. BRUDERER, M. DA PRADA, F. A. STEINER & A. PLETSCHER, Arzneimittelforschung (in Vorbereitung).
- [3] T. GOOTJES & W. TH. NAUTA, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **80**, 1223 (1961).
- [4] M. USKOKOVIĆ, H. BRUDERER, C. v. PLANTA, T. WILLIAMS & A. BROSSI, Abstr. 145. Meeting der Amer. chem. Ges. in der Sektion über Organ. Chemie, S. 21 Q (1963) und *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 3364 (1964).
- [5] HOFFMANN-LA ROCHE, Belg. Patent No. 633 559, 636 798.
- [6] D. BEKE & C. SZANTAY, *Chem. Ber.* **95**, 2132 (1962).
- [7] A. BROSSI, H. LINDLAR, M. WALTER & O. SCHNIDER, *Helv.* **41**, 119 (1958).
- [8] E. W. GARBISCH & D. B. PATTERSON, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 3228 (1963).
- [9] F. BOHLMANN, *Chem. Ber.* **91**, 2157 (1958).

204. Über die Reaktion von Dehydro-ascorbinsäure und anderen 2,3-Diketobutyrolactonen mit 2 Mol. *o*-Phenylendiamin

21. Mitteilung über Reduktone und Tricarboxylverbindungen [1]¹⁾

von H. Dahn und H. Moll

(14. VIII. 64)

2,3-Diketo- γ -lactone können mit *o*-Phenylendiamin nicht nur an den beiden Keto-Gruppen, sondern auch am Lactoncarbonyl reagieren. In der Tat sind mehrere Verbindungen aus Diketolactonen und 2 Mol. *o*-Phenylendiamin beschrieben worden; über die Struktur dieser Stoffe herrscht jedoch noch keine Klarheit. OHLE & GROSS [2] vermuteten für das Produkt aus 2,3-Diketobutyrolacton (I; R = H) und 2 Mol. *o*-Phenylendiamin die Formel A eines Hydroxychinoxalin-anils.

Zum Typus der 2,3-Diketobutyrolactone gehören auch die Dehydro-L-ascorbinsäure, das erste Oxydationsprodukt der L-Ascorbinsäure, und ihre Stereoisomeren.

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1869.