

- [9] T. Purdie & C. R. Young, J. chem. Soc. 97, 1533 (1910).
 [10] A. Eschenmoser, Pure and Appl. Chemistry 20, 1 (1969); P. Dubs, E. Götschi, M. Roth & A. Eschenmoser, Chimia 24, 34 (1970); Y. Yamada, D. Miljkovic, P. Wehrli, B. Golding, P. Loeliger, R. Keese, K. Mueller & A. Eschenmoser, Angew. Chem. 81, 301 (1969); P. Dubs, Diss. ETH Zürich Nr. 4297, Juris Verlag, Zürich 1969.
 [11] T. G. Bonner, E. J. Bourne & S. McNally, J. chem. Soc. 1960, 2929; J. F. W. McOmie, M. L. Watts & D. E. West, Tetrahedron 24, 2289 (1968).
 [12] O. Th. Schmidt, H. Zeisser, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 2124 (1934).
 [13] K. Butler, J. org. Chemistry 33, 2136 (1968).

85. Darstellung und Eigenschaften verschiedener 3-Benzazocine, eine Klasse potentieller Analgetika

von B. Pecherer, J. Stumpf¹⁾ und A. Brossi

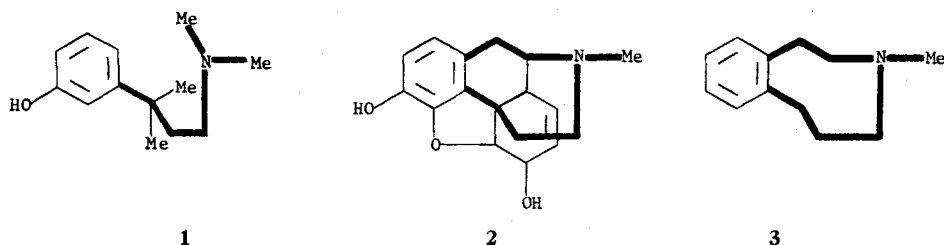
Chemische Forschungsabteilung der Hoffmann-La Roche Inc.,
 Nutley, New Jersey, USA

(1. IV. 70)

Summary. In continuation of our study on new types of analgesics, we synthesized various hexahydro-3-benzazocines. The synthesis of these compounds, starting from well-known intermediates, is described in this paper. The compounds do not exhibit biological activities worthy of further exploration.

Die biologische Auswertung des substituierten Phenylpropylamins **1** [1], das alle wesentlichen Substituenten – ein hydroxy-substituierter aromatischer Ring, ein quartäres Kohlenstoffatom und eine über zwei weitere Kohlenstoffatome verlängerte tertiäre Dimethylaminyrgruppierung – in sich vereinigt, hat gezeigt, dass diese Vorstellungen wohl von Bedeutung sind, aber für sich allein für das Zustandekommen einer zentralanalgetischen Wirkung nicht genügen. Um zusätzliche Auskünfte über diese Spekulationen zu erhalten, schien es naheliegend, andere geeignete Modelle herzustellen und diese biologisch auszuwerten. Das bicyclische System des 3-Benzazocins **3**, das zwei der im Morphin **2** vorhandenen Ringe und die tertiäre Aminfunktion als Ringglied enthält, schien uns für dieses Vorhaben geeignet.

Formelschema I



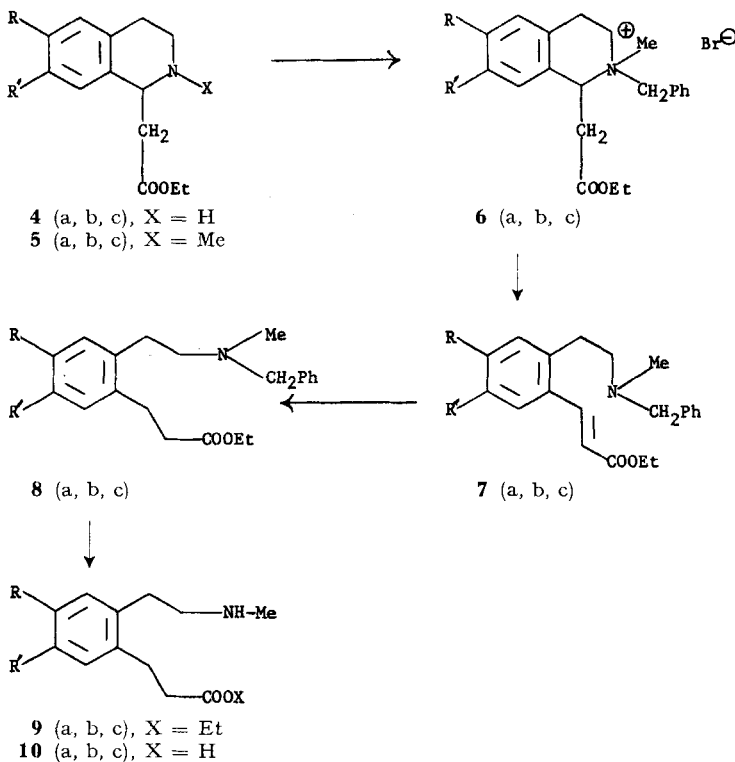
Dieser Plan schien auch deshalb von Interesse, weil die Körperklasse der 3-Benzazocine bisher in der Literatur [2] nur spärlich und unzugänglich beschrieben wurde.

¹⁾ Seinerzeit technischer Mitarbeiter von Prof. A. Eschenmoser, ETH, Zürich, Schweiz.

Kürzlich erschienene Patentanmeldungen [3], die über wertvolle biologische Wirkungsqualitäten gewisser 3-Benzazocine berichten, zwingen uns, unsere eigenen und auf mehrere Jahre zurückgehenden Versuche bekanntzugeben.

Zweckmässige Ausgangsmaterialien zur Herstellung der 3-Benzazocine **3** stellen die substituierten Propionsäuren vom Typus **10** (Formelschema II) dar.

Formelschema II



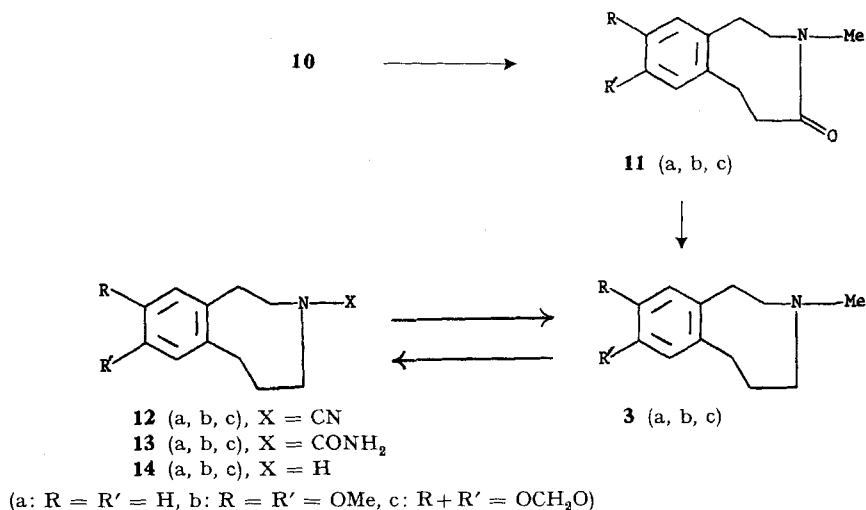
(a: R = R' = H, b: R = R' = OMe, c: R + R' = OCH₂O)

Letztere können durch *Hofmann*'schen Abbau geeignet substituierter und wohlfeiler Tetrahydro-isochinolin-1-essigsäureester [4] [5] vom Typus **4** leicht gewonnen werden. Für die Darstellung des unsubstituierten Esters **4** [6] wurde jedoch eine neue Synthese benötigt, die ausgehend vom bekannten 3,4-Dihydro-isochinolin-1-acetamid [7] entwickelt wurde. Die Propionsäuren **10** enthalten im Prinzip alle für den Aufbau der gewünschten 3-Benzazocine **3** benötigten Elemente. Die einzige Variation, die für den geplanten Aufbau notwendig war, stellt die Quartärisierungsreaktion dar, die hier mit Benzylbromid bewerkstelligt wurde. Dabei werden aus **5** Gemische stereoisomerer quartärer Salze vom Typus **6** erhalten, die bei der Behandlung mit Base sofort die *trans*-Zimtsäureester **7** liefern. Stufenweise Reduktion der letzteren ergibt die Methylamino-phenylpropionester **9** über die entsprechenden N-benzyl-phenylpropionester **8**. Die aus den Estern **9** durch Verseifung bereiteten Aminosäuren **10** sind hochschmelzende Zwitterverbindungen. Ihre intramolekulare Cyclisierung zu

den gewünschten Lactamen **11** und die Überführung letzterer in die gewünschten tertiären und sekundären 3-Benzazocine **3** resp. **14** gelingt über folgende Stufen: Thermische Cyclisierung von **10** in einem hochsiedenden inerten Lösungsmittel liefert die Lactame **11**. Reduktion letzterer mit Lithiumaluminiumhydrid liefert die tertiären 3-Benzazocine **3**. Ihre N-Demethylierung nach *von Braun* führt zu den Cyanamiden **12**. Die Hydrolyse von **12a** führt zum substituierten Harnstoff **13a**, der mit Hilfe salpetriger Säure gespalten wurde, während **12b** und **12c** mit Säure oder reaktiv gespalten wurden [8]. Die reduktive N-Methylierung der sekundären 3-Benzazocine **14** führt zu den tertiären 3-Benzazocinen **3** zurück. Die erhaltenen 3-Benzazocine wurden in Form ihrer Salze isoliert und durch physikalische Daten charakterisiert.

Die biologische Auswertung hat ergeben, dass die hier beschriebenen sek. und tert. 3-Benzazocine noch keine praktisch verwertbaren analgetischen Wirkungsqualitäten aufweisen.

Formelschema III



Experimenteller Teil

Die Smp. wurden mit einem *Thomas-Hoover*-Schmelzpunktapparat bestimmt und sind korrigiert. IR.-Spektren wurden mit einem *Beckman* Infrared Spektrophotometer Model IR-5 aufgenommen. Die NMR.-Spektren wurden mit einem *Varian* A-60 Spektrometer mit Tetramethylsilan als internem Standard gemessen. Die Massenspektren wurden mit einem CEC 21-110 Massenspektrometer (Direkteinlass, 70 eV) aufgenommen. In der Dünnschichtchromatographie (DC.) wurden Kieselgel G und als Laufmittel eine Mischung aus Äthanol-Äther-Ammoniak (90:10:2) verwendet. Die Flecke wurden mit *Dragendorff*-Reagenz entwickelt oder durch ultraviolettes Licht sichtbar gemacht. Nur eine Versuchsbeschreibung ist angegeben, wenn die drei Derivate einer Verbindung auf gleichem Wege dargestellt wurden.

1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-1-essigsäure-äthylester (4a) [6]. Die folgende Methode erwies sich als vorteilhafter als die Literaturvorschrift. Eine Lösung von 22,4 g (0,1 Mol) 3,4-Dihydro-isochinolin-1-acetamid-hydrochlorid [7] in 200 ml 0,1N Salzsäure wurde unter 3 Atm. in Gegenwart von 1 g Platinoxid hydriert. Vom Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat abgedampft. Der kristalline Rückstand, zweimal mit Isopropanol verrührt und zur Trockne gebracht, ergab 20,8 g

(93% d. Th.) 1, 2, 3, 4-Tetrahydro-isochinolin-1-acetamid-hydrochlorid vom Smp. 205–208²⁾. Nach Umkristallisieren aus Wasser Smp. 231–233° (Zers.). Eine Lösung von 22,7 g (0,1 Mol) des rohen Amid-hydrochlorids in äthanolischer Salzsäure wurde 14 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde vom ausgefallenen Ammoniumchlorid abfiltriert und das Filtrat im Vakuum abgedampft. Der ölige Rückstand wurde in 150 ml Eiswasser gelöst, die Lösung wurde mit 150 ml Äther überschichtet und unter Rühren durch Zugabe von kalter 10-proz. Natronlauge auf pH 10 gebracht. Die Ätherschicht wurde abgetrennt und die wässrige Lösung zweimal mit je 150 ml Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Lösungen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Destillation des öligen Rückstandes ergab 18 g einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 111–114⁰/0,5 Torr; $n_D^{23} = 1,5258$. IR.-Spektrum (CHCl₃): 3350 (NH), 1720 cm⁻¹ (Ester-C=O). NMR.-Spektrum (CDCl₃): δ 1,23 (3H, *t*, CH₂-CH₃); 2,20 (1H, *s*, NH); 2,77–3,42 (6H, *m*, CH₂-4, CH₂-3, CH₂- α); 4,17 (2H, *m*, CH₂-CH₃); 4,63 (1H, *m*, CH-1); 7,1 (4H, arom.).

C₁₃H₁₇NO₂ (219,27) Ber. C 71,20 H 7,82 N 6,39% Gef. C 71,14 H 7,76 N 6,42%

1, 2, 3, 4-Tetrahydro-2-methyl-isochinolin-1-essigsäure-äthylester (**5a**). Die Darstellung von **5a** folgte der für **5b** in der Literatur [5] angegebenen Vorschrift. Farblose Flüssigkeit, Sdp. 98–106⁰/0,3 Torr; $n_D^{23} = 1,517$ –1,518. IR.-Spektrum (CHCl₃): 1725 cm⁻¹ (Ester-C=O). NMR.-Spektrum (CDCl₃): δ 1,21 (3H, *t*, CH₂-CH₃); 2,45 (3H, *s*, N-CH₃); 2,5–2,9 (6H, *m*, CH₂-4, CH₂-3, CH₂- α); 3,95 (1H, CH-1); 4,15 (2H, *m*, CH₂-CH₃); 7,03 (4H, *s*, arom.).

C₁₄H₁₉NO₂ (233,30) Ber. C 72,07 H 8,21 N 6,00% Gef. C 71,79 H 8,34 N 6,03%

1, 2, 3, 4-Tetrahydro-6, 7-methylenedioxy-2-methyl-isochinolin-1-essigsäure-äthylester (**5c**). Hydrochlorid: Smp. 134–136° aus Äthanol/Essigester. IR.-Spektrum (KBr): 3333, 2920, 2400 (breit), 1725, 1590 cm⁻¹.

C₁₅H₁₉NO₄·HCl (313,79) Ber. C 57,42 H 6,42 N 4,46% Gef. C 57,45 H 6,54 N 4,32%

trans-2-[2-(Benzyl-methyl-amino)-äthyl]-zimtsäure-äthylester-hydrochlorid (**7a**·HCl). Eine Lösung von 53 g (0,228 Mol) rohen Esters **5a** und 42,7 g (0,25 Mol) α -Bromtoluol in 300 ml Aceton wurde 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Der nach Destillieren des Acetons im Vakuum erhaltene ölige Rückstand wurde in 800 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde zur Entfernung überschüssigen Benzylbromids zweimal mit je 250 ml Äther gewaschen, auf 5° gekühlt, mit 300 ml Äther überschichtet und unter Rühren mit 14 g (0,35 Mol) Natriumhydroxid in 150 ml Wasser versetzt. Die Ätherschicht wurde abgetrennt, und die wässrige Lösung wurde unter gelegentlichem Kühlen zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Lösungen wurden mit kaltem Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der ölige Rückstand wurde in 500 ml trockenem Äther gelöst und mit überschüssiger ätherischer Salzsäure versetzt. Das ausgefallene Kristallisat wurde abgesaugt und getrocknet und ergab 68 g (83%) des Hydrochlorids von **7a** vom Smp. 153–157°. Umkristallisieren aus Äthanol/Essigester lieferte analysenreines Hydrochlorid, Smp. 162–164°. NMR.-Spektrum [(CD₃)₂SO]: δ 1,28 (3H, *t*, CH₂-CH₃); 2,70 (3H, *s*, N-CH₃); 3,25 (4H, *s*, CH₂-CH₂-N); 4,22–4,40 (4H, *m*, N-CH₂-C₆H₅, CH₂-CH₃); 6,42 (1H, *d*, trans-HC=CH, *J* = 14 Hz); 7,0–8,3 (10H, *m*, trans-HC=CH und 9 arom.); 11,88 (1H, *s*, NH).

C₂₁H₂₅NO₂·HCl (359,90) Ber. C 70,08 H 7,28 N 3,89% Gef. C 70,34 H 7,43 N 3,85%

trans-2-[2-(Benzyl-methyl-amino)-äthyl]-4, 5-dimethoxy-zimtsäure-äthylester-hydrochlorid (**7b**·HCl). 30 g **5b** lieferten bei der Quartärisierung mit α -Bromtoluol 41 g **6b** vom Smp. 190–192°. Zur Analyse wurde aus Isopropanol umkristallisiert, Smp. 187–189,5°. IR.-Spektrum (KBr): 3050–2625, 1725, 1520 cm⁻¹. NMR.-Spektrum [(CD₃)₂SO]: δ 1,22 (3H, *t*, CH₂-CH₃); 3,0–3,5 (5H, *m*, CH₂-aryl, N-CH₃); 3,5–4,5 (6H, *m*, CH₂-N, CH₂-CO, CH₂-CH₃); 3,86 und 3,89 (je 3H, *s*, OCH₃); 4,7–5,2 (3H, *m*, CH-1, N-CH₂-aryl); 6,75 und 7,05 (je 1H, *s*, CH-5, CH-8); 7,75 (5H, *s*, arom.).

C₂₃H₃₀BrNO₄ (414,42) Ber. C 59,48 H 6,51 Br 17,20% Gef. C 59,60 H 6,53 Br 16,95%

Das quartäre Salz wurde wie vorher weiterverarbeitet und lieferte 40 g Öl, aus dem bei der Behandlung mit ätherischem Chlorwasserstoff das kristalline Hydrochlorid von **7b** erhalten wurde, Smp. 196,5–198° aus Methyläthylketon. NMR.-Spektrum [(CD₃)₂SO]: δ 1,27 (3H, *t*, CH₂-CH₃); 2,72 (3H, *s*, N-CH₃); 3,20 (4H, *s*, CH₂-CH₂-N); 3,74 (6H, *s*, OCH₃); 4,17 (2H, *q*, CH₂-CH₃);

²⁾ Die Verbindung wurde in diesen Laboratorien zuerst von Dr. W. Leimgruber synthetisiert.

4,33 (2H, *m*, CH₂-aryl); 6,58 und 7,96 (2H, *q*, *trans*-HC=CH, *J* = 15,5 Hz); 6,98 und 7,26 (je 1H, *s*, CH-3, CH-6); 7,4-7,8 (5H, *m*, aromat.).

C₂₃H₂₉NO₄ · HCl Ber. C 65,78 H 7,20 N 3,34 Cl 8,44%
(419,96) Gef. „ 65,73 „ 7,37 „ 3,29 „ 8,50%

2-Benzyl-1-äthoxycarbonylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-6,7-methylenedioxy-isochinolinium-bromid (**6c**). Smp. 180-182° nach Waschen mit Aceton. IR.-Spektrum (KBr): 3050, 2850, 1730, 1500 cm⁻¹. NMR.-Spektrum [(CD₃)₂SO]: δ 1,18 (3H, *t*, CH₂-CH₃); 2,83-4,5 (11H, *m*, N-CH₃, CH₂-4, CH₂-3, CH₂-CO, CH₂-CH₃); 4,83 (3H, *m*, (H-1, CH₂-aryl); 6,07 (2H, *s*, O-CH₂-O); 6,70 und 6,97 (je 1H, *s*, CH-5, CH-8); 7,5/7,5H, *s*, aromat.).

trans-2-[2-(Benzyl-methyl-amino)-äthyl]-4,5-methylenedioxy-zimtsäure-äthylester (**7c**). Smp. 68-70° aus Äthanol/Essigester. IR.-Spektrum (KBr): 2975, 2775, 1700, 1610, 1500 cm⁻¹. NMR.-Spektrum [(CD₃)₂SO]: δ 1,26 (3H, *t*, CH₂-CH₃); 2,23 (3H, *s*, N-CH₃); 2,4-3,2 (4H, *m*, CH₂-CH₂-N); 3,52 (2H, *s*, CH₂-aryl); 4,17 (2H, *m*, CH₂-CH₃); 6,00 (2H, *s*, O-CH₂-O); 6,36 und 7,82 (je 1H, *d*, *J* = 18,5 Hz, *trans*-HC=CH); 6,81 und 7,30 (7H, *m*, CH-3, CH-6 und 5 aromat.).

C₂₂H₂₆NO₄ (367,50) Ber. C 71,92 H 6,86 N 3,81% Gef. C 72,22 H 7,15 N 3,78%

3-[2-(2-[Benzyl-methyl-amino]-äthyl)-phenyl]-propionsäure-äthylester-hydrochlorid (**8a** · HCl). Hydrierung des Hydrochlorids von **7a** in äthanolischer Lösung unter 3 Atm. in Gegenwart von Platinoxid lieferte ein öliges Hydrochlorid von **8a**.

3-[2-(2-[Benzyl-methyl-amino]-äthyl)-4,5-dimethoxy-phenyl]-propionsäure-äthylester-hydrochlorid (**8b** · HCl). Smp. 140-142° aus Essigester/Äther.

C₂₃H₃₁NO₄ · HCl (421,98) Ber. C 65,47 H 7,64 N 3,32% Gef. C 65,24 H 7,64 N 3,23%

3-[2-(2-[Benzyl-methyl-amino]-äthyl)-4,5-methylenedioxy-phenyl]-propionsäure-äthylester-perchlorat (**8c** · HClO₄). Smp. 76-78° aus Wasser. Zur Analyse wurde eine Probe bei 50° im Vakuum getrocknet, wobei die Verbindung in ein Glas übergang.

C₂₂H₂₇NO₄ · HClO₄ (469,93) Ber. C 56,23 H 6,00 N 2,98% Gef. C 56,03 H 6,09 N 2,74%

Die Hydrochloride von **8** wurden bei 3 Atm. in Gegenwart von 10-proz. Palladium-Kohle debenzylierend hydriert:

3-[2-(2-Methylamino-äthyl)-phenyl]-propionsäure-äthylester-hydrochlorid (**9a** · HCl). Öl.

3-[2-(2-Methylamino-äthyl)-4,5-dimethoxy-phenyl]-propionsäure-äthylester-hydrochlorid (**9b** · HCl). Smp. 154-156° aus Äthanol/Essigester.

C₁₆H₂₅NO₄ · HCl (331,85) Ber. C 57,91 H 7,90 N 4,22% Gef. C 58,06 H 8,02 N 4,01%

3-[2-(2-Methylamino-äthyl)-4,5-methylenedioxy-phenyl]-propionsäure-äthylester-hydrochlorid (**9c** · HCl). Smp. 117-119° aus Essigester.

C₁₅H₂₁NO₄ · HCl (315,81) Ber. C 57,05 H 7,02 N 4,44% Gef. C 56,99 H 6,95 N 4,24%

Die Hydrolyse der Ester zu den Aminosäuren **10** wurde bei **9a** mit 6N Salzsäure (300 ml/2,5 g) und bei **9b** und **9c** mit ca. 0,3N Natronlauge (30 ml/1 g) ausgeführt. Das pH der Lösungen wurde auf ca. 7,5 eingestellt, und die ausgefallenen Zwitterionen wurden durch Filtration isoliert.

3-[2-(2-Methylamino-äthyl)-phenyl]-propionsäure (**10a**). Smp. 208-210° aus *n*-Butanol. IR.-Spektrum (KBr): 3300, 2900-2000 (breit), 1650, 1600, 1540 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (D₂O): δ 2,78-3,91 (8 Methylenprotonen, *m*); 3,20 (3H, *s*, N-CH₃); 5,12 (2H, *s*, NH und COOH); 7,75 (4H, *m*, aromat.).

C₁₃H₁₇NO₂ (207,26) Ber. C 69,59 H 8,27 N 6,76% Gef. C 69,52 H 8,44 N 6,52%

3-[2-(2-Methylamino-äthyl)-4,5-dimethoxy-phenyl]-propionsäure (**10b**). Smp. 234-236° aus Äthanol/Wasser in 51-proz. Ausbeute.

C₁₄H₂₁NO₄ (267,34) Ber. C 62,95 H 7,87 N 5,24% Gef. C 62,82 H 8,15 N 5,18%

3-[2-(2-Methylamino-äthyl)-4,5-methylenedioxy-phenyl]-propionsäure (**10c**). Smp. 244-246° aus Methanol in 13,7-proz. Ausbeute.

C₁₃H₁₇NO₄ (251,29) Ber. C 62,14 H 6,82 N 5,76% Gef. C 62,14 H 6,98 N 5,63%

3-Methyl-1,2,5,6-tetrahydro-3-benzazocin-4(3H)-on (**11a**). Eine Suspension von 2 g des Zwitterions **10a** in 75 ml Tetralin wurde 2,5 Std. unter Rückfluss an einem Wasserabscheider gekocht. Die klare Lösung wurde im Vakuum abgedampft. Sublimation des Rückstandes bei 140°/0,8 Torr

und anschliessende Umkristallisation aus Äthanol/Petroläther lieferte 1,0 g (55%) **11a** vom Smp. 103–105°. IR.-Spektrum (CHCl₃): 2975, 1625 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (CDCl₃): δ 2,64 (3H, s, N-CH₃); 3,05 (4H, m, CH₂-6, CH₂-5); 3,30 (2H, m, CH₂-1); 3,73–4,03 (2H, m, CH₂-2); 7,27 (4H, m, arom.).

C₁₂H₁₅NO (189,25) Ber. C 76,15 H 7,99 N 7,40% Gef. C 75,87 H 7,94 N 7,42%

8,9-Dimethoxy-3-methyl-1,2,5,6-tetrahydro-3-benzazocin-4(3H)-on (**11b**). Smp. 148–151° aus Äthanol/Petroläther in 97-proz. Ausbeute. Massenspektrum: *m/e* 249.

C₁₄H₁₉NO₃ (249,30) Ber. C 67,44 H 7,68 N 5,62% Gef. C 67,52 H 7,95 N 5,47%

7-Methyl-5,6,9,10-tetrahydro-1,3-dioxolo[4,5-i] [3]benzazocin-8(7H)-on³⁾ (**11c**). Smp. 174–176° aus Äthanol/Petroläther in 79-proz. Ausbeute. IR.-Spektrum (KBr): 2825, 1640 cm⁻¹. NMR.-Spektrum [(CD₃)₂SO]: δ 2,52 (3H, s, N-CH₃); 2,77–3,65 (8H, m, Methylenprotonen); 5,92 (2H, s, O-CH₂-O); 6,68 (2H, s, arom.).

C₁₃H₁₅NO₃ (233,27) Ber. C 66,93 H 6,48 N 6,01% Gef. C 66,68 H 6,39 N 5,93%

1,2,3,4,5,6-Hexahydro-3-methyl-3-benzazocin-hydrochlorid (**3a** · HCl). Eine Lösung von 17 g (0,089 Mol) des Lactams **11a** in 100 ml trockenem Benzol wurde tropfenweise unter Rühren zu einer Suspension von 6,75 g (0,178 Mol) Lithiumalanat in 11 trockenem Äther gegeben. Die Mischung wurde 1,5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 0° wurde überschüssiges Alanat durch tropfenweise Zugabe von Wasser zerstört, der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand (16,1 g), der sich im DC. als homogen erwies, wurde in 50 ml Isopropanol gelöst und mit einem kleinen Überschuss an Salzsäure versetzt. Der durch Eindampfen im Vakuum erhaltene Rückstand wurde durch zweimaliges Lösen in je 100 ml Isopropanol und anschliessendes Einengen im Vakuum getrocknet. Kristallisation aus Aceton lieferte 10,3 g (55%) Hydrochlorid von **3a** vom Smp. 169,5–170,5°. Aus der Mutterlauge wurden weitere 8 g (42%) Hydrochlorid vom Smp. 159–163° erhalten. Zur Analyse wurde aus Isopropanol/Äther umkristallisiert. Smp. 169–170°.

C₁₂H₁₇N · HCl (211,73) Ber. C 68,07 H 8,57 Cl 16,74% Gef. C 68,20 H 8,74 Cl 16,76%

1,2,3,4,5,6-Hexahydro-8,9-dimethoxy-3-methyl-3-benzazocin-nitrat (**3b** · HNO₃). 8,01 g des Lactams **11b** ergaben 4,58 g (43%) Nitrat vom Smp. 122–124°, aus Isopropanol.

C₁₄H₂₁NO₃ · HNO₃ Ber. C 76,47 H 5,22 N 5,57% Gef. C 76,39 H 5,36 N 5,45%

Aus der Mutterlauge wurde die Base **3b** isoliert und in ihr kristallines Perchlorat übergeführt. Ausbeute 2,78 g, Smp. 209–211°, aus Wasser. NMR.-Spektrum (D₂O-TFA): δ 2,37 (2H, m, CH₂-5); 2,9–3,9 (8H, m, CH₂-1, CH₂-2, CH₂-4, CH₂-6); 3,13 (3H, s, CH₃-N); 4,10 (6H, s, OCH₃); 7,03 und 7,06 (je 1H, s, CH-7, CH-10).

C₁₄H₂₁NO₂ · HClO₄ (335,80) Ber. C 50,08 H 6,61 N 4,17% Gef. C 50,16 H 6,77 N 4,19%

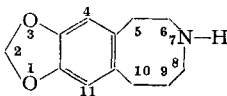
5,6,7,8,9,10-Hexahydro-7-methyl-1,3-dioxolo[4,5-i] [3]benzazocin-hydrochlorid³⁾ (**3c** · HCl). 2 g des Lactams **11c** lieferten bei der Reduktion 2 g (91%) Hydrochlorid von **3c** vom Smp. 239–241°, aus Äthanol/Essigester.

C₁₃H₁₇NO₂ · HCl (255,74) Ber. C 61,05 H 7,09 N 5,48% Gef. C 61,23 H 6,88 N 5,36%

1,2,3,4,5,6-Hexahydro-3-benzazocin-hydrochlorid (**14a**). Die aus 4,23 g (0,02 Mol) **3a**-Hydrochlorid freigesetzte Base wurde langsam zu einer Lösung von 2,33 g (0,022 Mol) Bromcyan in 67 ml Chloroform gegeben. Nach 3,5 Std. Kochen unter Rückfluss wurde die Mischung mit verdünnter Säure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand (3,6 g) wurde in äthanolischer Salzsäure 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Übliche Aufarbeitung ergab 3,1 g kristallines Amid **13a** vom Smp. 178–180° nach Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol.

C₁₂H₁₆N₂O (204,27) Ber. C 70,56 H 7,90 N 13,71% Gef. C 70,84 H 7,82 N 13,57%

3) Numerierung dieses Ringsystems:



2,9 g dieser Verbindung wurden mit salpetriger Säure (2 g Natriumnitrit in 100 ml 6*N* Salzsäure) zuerst 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt und dann 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Die wässrige Lösung wurde durch Zugabe von Natriumhydroxid alkalisch gemacht und dreimal mit je 50 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzollösungen wurden über Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der ölige Rückstand wurde in das Hydrochlorid übergeführt und ergab nach Umkristallisieren aus Äthanol/Essigester 1,62 g des *Hydrochlorids* von **14a**, Smp. 230–233°. NMR.-Spektrum (D_2O): δ 2,35 (2H, *m*, CH_2-5); 3,1–3,83 (8H, komplex, CH_2-1 , CH_2-2 , CH_2-4 , CH_2-6); 5,05 (2H, *s*, NH_2); 7,51 (2H, *s*, $CH-7$, $CH-10$).

$C_{11}H_{15}N \cdot HCl$ (197,71) Ber. C 66,83 H 8,16 N 7,09% Gef. C 66,73 H 8,21 N 6,97%

1,2,3,4,5,6-Hexahydro-8,9-dimethoxy-3-benzazocin-nitrat (**14b** · HNO_3). 6,71 g (0,02 Mol) Perchlorat von **3b** wurden den obigen Reaktionsbedingungen unterworfen. Extraktion der salzsäuren Reaktionslösung mit Benzol ergab 110 mg **13b** vom Smp. 178–179° nach Umkristallisieren aus Wasser. IR.-Spektrum (KBr): 3400, 3220, 1650 cm^{-1} . Massenspektrum: *m/e* 264.

$C_{14}H_{20}N_2O_3$ (264,38) Ber. C 63,61 H 7,63 N 10,60% Gef. C 63,93 H 7,48 N 10,88%

Die wässrige Phase wurde stark alkalisch gemacht und dreimal mit je 50 ml Benzol extrahiert. Das aus den Extrakten erhaltene Öl wurde mit Salpetersäure versetzt und ergab nach Umkristallisieren aus Isopropanol 1,75 g **14b** · HNO_3 vom Smp. 158–160°.

$C_{13}H_{19}NO_2 \cdot HNO_3$ (233,31) Ber. C 54,92 H 7,09 N 9,85% Gef. C 55,27 H 7,33 N 9,75%

5,6,7,8,9,10-Hexahydro-1,3-dioxolo[4,5-*i*] [3]benzazocin-hydrochlorid³⁾ (**14c** · HCl). 6 g der Base **3c** wurden wie oben mit Bromcyan behandelt und lieferten 6 g kristallines Cyanamid **12c**, Smp. 105–108° nach Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther. IR.-Spektrum ($CHCl_3$): 2240 cm^{-1} ($C \equiv N$). NMR.-Spektrum ($CDCl_3$): δ 1,87 (2H, *m*, CH_2-9); 2,5–3,7 (8H, *m*, CH_2-5 , CH_2-6 , CH_2-8 , CH_2-10); 5,91 (2H, *s*, $O-CH_2-O$); 6,57 und 6,62 (je 1H, *s*, $CH-4$, $CH-11$).

$C_{13}H_{14}N_2O_2$ (230,26) Ber. C 67,81 H 6,13 N 12,17% Gef. C 67,59 H 6,32 N 12,01%

5,5 g rohes Cyanamid **12c** wurden aus der Hülse in einem Soxhlet-Apparat langsam in eine kochende Suspension von 1,9 g Lithiumalanat in 500 ml Äther extrahiert. Nach beendeter Extraktion wurde überschüssiges Lithiumalanat durch tropfenweise Zugabe von Wasser zerstört und vom ausgefallenen Niederschlag abfiltriert. Das durch Eindampfen des Filtrats erhaltene Öl wurde in Wasser suspendiert und die Suspension durch Zugabe von 10-proz. Salzsäure auf pH 4 eingestellt. Die erhaltene Lösung wurde eingedampft, und Umkristallisieren des Rückstandes aus Äthanol/Essigester lieferte das *Hydrochlorid* von **14c**, Smp. 270–273°. NMR.-Spektrum [$(CD_3)_2SO$]: δ 1,90 (2H, *s*, CH_2-9); 2,4–3,3 (8H, *m*, CH_2-5 , CH_2-6 , CH_2-8 , CH_2-10); 6,01 (2H, *s*, CH_2-2); 6,78 und 6,85 (je 1H, *s*, $CH-4$, $CH-11$); 9,3 (2H, *s*, NH_2).

$C_{12}H_{15}NO_2 \cdot HCl$ (241,72) Ber. C 59,63 H 6,67 Cl 14,67% Gef. C 59,87 H 6,75 Cl 14,45%

Reduktive Methylierung von 14c zu 3c: Eine Lösung von 11,1 g (0,0469 Mol) **14c**-Hydrochlorid in 200 ml wässrigem Methanol wurde mit 2 g (0,05 Mol) Natriumhydroxid in 3 ml Wasser, 6,4 g (0,08 Mol) 37-proz. Formaldehyd und 6 g mit Methanol gewaschenem Raney-Nickel versetzt. Die Mischung wurde bei 3 Atm. und 25° bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme geschüttelt (1,3 Std.). Vom Katalysator wurde abfiltriert; das durch Eindampfen des Filtrats erhaltene Öl (10,3 g) wurde in das Hydrochlorid übergeführt. Durch Umkristallisieren aus Essigester/Isopropanol wurden 10,2 g *Hydrochlorid* von **3c** erhalten, das mit dem auf anderem Weg dargestellten Präparat identisch war (Smp., Misch-Smp. und DC.).

Wir danken Dr. H. Gurien für die Herstellung von Zwischenprodukten und Herrn J. Kryschuk für wertvolle Mitarbeit im Laboratorium. Die physikalischen Daten verdanken wir Herrn S. Traiman (IR.) und Dr. T. Williams (NMR.) aus unserer physikochemischen Abteilung (Leitung Dr. P. Bommer). Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. F. Scheidl) ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] B. Pechever, R. Sunbury, L. Randall & A. Brossi, J. med. Chemistry 11, 340 (1968).
 [2] N. S. Hjelle, Französisches Patent M2710, September 7, 1964 (Aktiebolag Pharmacia) [Chem. Abstr. 63, 14832 (1965)]; N. S. Hjelle & T. Agbach, Acta chem. scand. 18, 191 (1964); K. Hermansen, Acta Pharmacol. Toxicol. 20, 201 (1963); P. A. Petyunin & V. S. Shklyayev, Ž. obšč. Chim. U.S.S.R. 23, 853 (1953) [Chem. Abstr. 48, 4439 (1954)]; V. S. Shklyayev & Yu. S. Chekryshkin, J. org. Chemistry U.S.S.R. 4, 1014 (1968).

- [3] Belgisches Patent 728092, Juli 10, 1969 (*Takeda Chemical Industries*, Japan); Belgisches Patent 728862, August 1, 1968 (*Bristol-Myers*, U.S.A.).
- [4] *A. Brossi, H. Lindlar, M. Walter & O. Schnider*, *Helv.* **41**, 119 (1958).
- [5] *A. Brossi, L. H. Chopard-dit-Jean, J. Würsch & O. Schnider*, *Helv.* **43**, 583 (1960).
- [6] *S. G. Agbalyan, A. O. Nshanyan & L. A. Neusesyan*, *Izv. Akad. Nauk Arm. S.S.R., Khim. Nauki* **16**, 77 (1963) [*Chem. Abstr.* **59**, 5132 (1963)].
- [7] *M. Creighton, W. Leimgruber & W. Wenner*, U.S. Patent 3,207,759, September 21, 1965 [*Chem. Abstr.* **63**, 16317 (1965)].
- [8] *A. Ogiso & I. Iwai*, *Chem. pharmaceut. Bull.* **12**, 820 (1964); *H. Rapaport, C. H. Lovell, H. R. Reist & M. E. Warren*, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 1942 (1967).

86. Menthatrienes and the Oxidation of Limonene

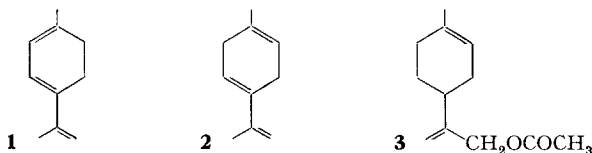
By Alan F. Thomas and Waltraud Bucher

Research Laboratories, *Firmenich & Cie.*, 1211 Genève 8

(1. IV. 70)

Summary. The oxidation of limonene with mercuric acetate gives a mixture containing mentha-1.3.8-triene, the hydrocarbon of parsley, and its isomer, mentha-1.4.8-triene. Selenium dioxide oxidation of limonene in alcohol gives as the main product mentha-1.8-dien-4-ol, and pyrolysis of the acetate of the latter, or of mentha-1.8-dien-10-yl acetate (the main product of the oxidation of limonene with selenium dioxide in acetic anhydride), also gives a mixture of menthatrienes. A discussion of the selenium dioxide oxidation of limonene is presented.

Mentha-1,3,8-triene (**1**) has been isolated from parsley (*Petroselinum sativum Hoffm.*), and reported to have the typical odour of the plant [1]. Another menthatriene (the 1.5.8-isomer) has been prepared on at least three occasions [2] [3] [4], but the properties of the three preparations were never compared, and in one case [3] not even recorded. A synthesis of mentha-1.3.8-triene (**1**) and of its isomer, mentha-1.4.8-triene (**2**), has been described by *Birch & Subba Rao*, but they apparently did not obtain their products in a pure state, and spectral characterization of mentha-1.4.8-triene was confined to an ultraviolet spectrum [5]. Recently, it was reported that mentha-1,8-dien-10-yl acetate (**3**) occurs in the peel oil of *Citrus unishu*, and is formed by the action of selenium dioxide in acetic anhydride on limonene [6]. Since this compound is involved in the preparation of the menthatrienes described below, and because the Japanese work [6] on the synthesis was confined to a footnote, we are presenting here our own work on the preparation of this substance.¹⁾



The early reports [7] about the reaction of limonene with selenium dioxide were not substantiated by spectral data, and we have undertaken a fresh study of the

¹⁾ *Added in proof:* Some of the results described here and notably the isolation of **5**, have been recently reported by *Sakuda* [6a].