

110. Über die Synthese von Verbindungen mit dem Skelett der Homoproorphine

7. Mitteilung über natürliche und synthetische Isochinolinderivate¹⁾

von **Fernand Schneider** und **Karl Bernauer**

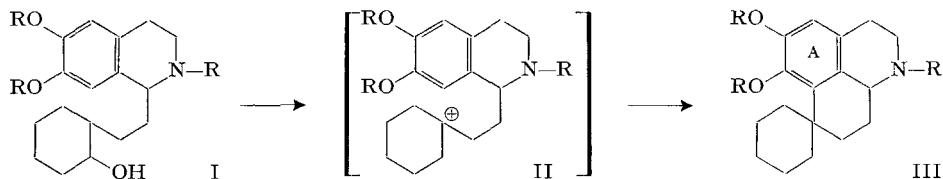
Chemische Forschungsabteilung der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel

Herrn Dr. *O. Isler* zum 60. Geburtstag gewidmet

(12. V. 70)

Summary. The synthesis of the tetracyclic spiro compounds **11**, **12**, **13**, **14**, **17**, **18**, **19** and **20** with homoproorphine skeleton is described. Crucial intermediates are the secondary alcohols **10** and **16**. The structure of the spiro compounds is proved by transformation of **11** into the dihydronaphthalene derivative **24** and NMR.-spectroscopic studies of the latter.

In den bis jetzt publizierten Synthesen von Verbindungen, die das Homoproorphingerüst III besitzen, wird die Bindung zwischen dem Spiro-C-atom und dem C-Atom des aromatischen Ringes A durch Radikalkupplung hergestellt (z. B. [2] [3]). In einigen Fällen erhielt man in dieser Stufe bemerkenswert hohe Ausbeuten [2] [4]. Als wir die vorliegende Synthese des Homoproorphin-Systems planten, erinnerten wir uns der unbefriedigenden Ausbeuten, die für die analoge Stufe in der Proorphin-Reihe beschrieben sind [5] [6] und entschlossen uns daher, die fragliche Bindung durch eine Carbonium-Ion-Reaktion (II \rightarrow III) zu erzeugen. Als geeignete und leicht zugängliche Vorläufer für II erwiesen sich sekundäre Alkohole des Typs I. Wir beschreiben nachstehend die Synthese zweier solcher Alkohole, ihre Cyclisierung zu Spiroverbindungen des Typs III (Formelschema 1) und den Konstitutionsbeweis für letztere (Formelschema 2).



Das aus dem Ketalster **1** und Homoveratrylamin gut erhältliche Ketalamid **2** [7] wird durch Verseifung mit 50-proz. Essigsäure in das entsprechende Ketoamid (**3**) übergeführt (73% d. Th.). Diese Verbindung, die auch aus der Ketosäure **4** [8] und Homoveratrylamin in Gegenwart von *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid entsteht (41%), reduziert man mit Natriumborhydrid (\rightarrow **5**, 84%) und blockiert darauf die gebildete sek. Hydroxylgruppe durch Acetylierung (\rightarrow **6**, 80%). Verbindung **6** wird durch Phosphoroxychlorid in siedendem Toluol in das Dihydro-isoquinolin **7** übergeführt (91%)²⁾. Durch Natriumborhydrid-Reduktion entsteht daraus das Tetrahydro-iso-

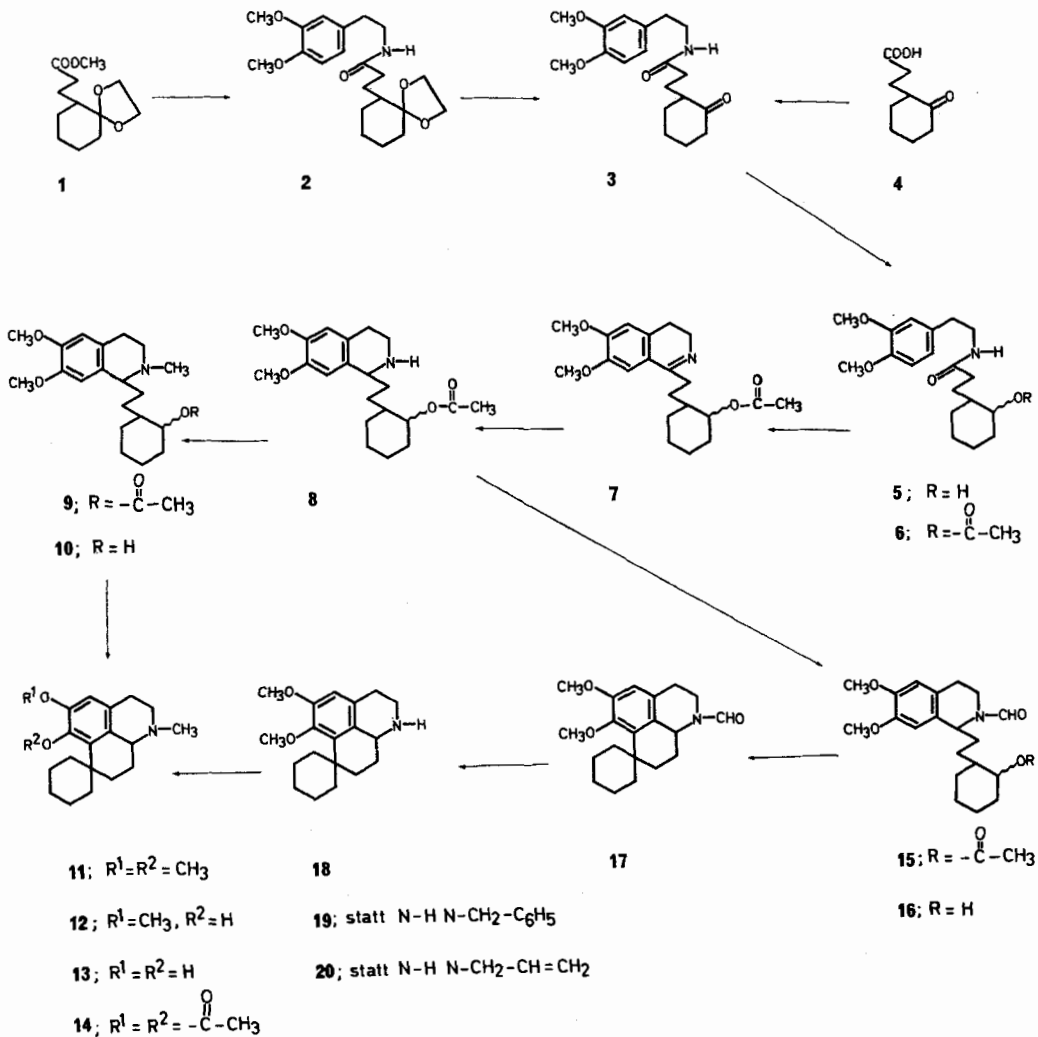
¹⁾ 6. Mitteilung: [1].

²⁾ Das Keton **3** geht unter *Bischler-Napieralski*-Bedingungen in 1,5,6,11,12,13,14,14a-Octahydro-8,9-dimethoxy-dibenzo[*a,i*]chinolizin-3(2*H*)-on, eine schon von *Taylor & Robinson* [7] beschriebene Verbindung, über.

chinolin **8** (91%). N-Methylierung mit Formaldehyd-Ameisensäure führt zu **9** (95%), und dessen Verseifung mit äthanolischer Natronlauge schliesslich zu 2-[2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methyl-1-isochinoly)-äthyl]-cyclohexanol **10** (98%)³⁾.

Die Überführung des sekundären Alkohols **10** in die gewünschte tetracyclische Dimethoxy-Spiroverbindung **11** gelingt durch dreistündiges Erhitzen mit Polyphosphorsäure auf 80° (64%). Cyclisiert man mit Polyphosphorsäure bei 95–100°, so erhält man neben **11** die entsprechende 6-Hydroxy-5-methoxy-Verbindung **12**. Die Stellung der Hydroxylgruppe folgt aus der Tatsache, dass **12** mit D₂O und starker Base kein C-ständiges Proton austauscht [9]. Kocht man **10** während einer Stunde mit konstant

Formelschema 1



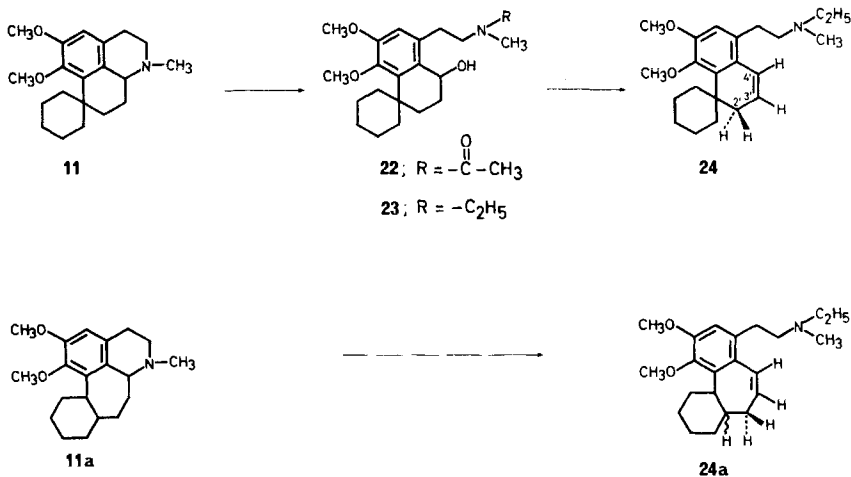
³⁾ Die Verbindungen **7–9** und **15–17** konnten nicht in kristallisierter Form gefasst werden. **8–10**, **15** und **16** stellen höchstwahrscheinlich Diastereomerenmischungen dar.

siedender Bromwasserstoffsäure unter Rückfluss, so entsteht die Dihydroxy-Spiroverbindung **13** (89%), die man auch durch Hydrolyse von **11** erhält. Durch Acetanhydrid-Pyridin wird **13** in das Di-O-acetylderivat **14** umgewandelt.

Um die **11** entsprechende Norverbindung **18** zugänglich zu machen, führt man Verbindung **8** durch Rückflusskochen mit Ameisensäure-methylester in Gegenwart katalytischer Mengen Ameisensäure in das N-Formylderivat **15** über (95%). Verseifung mit 1N Salzsäure gibt den sekundären Alkohol **16** (98%). Ringschluss durch zweistündiges Erwärmen mit Polyphosphorsäure liefert die N-Formyl-Spiroverbindung **17** (76%)³. Die Abspaltung der Formylgruppe gelingt durch Erwärmen mit 2N äthanolischer Kalilauge. Die Ausbeute an Norverbindung **18**, isoliert als Hydrochlorid, beträgt allerdings nur etwa 36%. Ausgehend von **18** sind zahlreiche N-Substitutionsprodukte zugänglich. Erwähnt seien das N-Benzylderivat **19** und das N-Allylderivat **20**. Die Methylierung von **18** mit Formaldehyd-Ameisensäure ergibt Verbindung **11**, womit beide Reihen korreliert sind.

Es ist nicht selbstverständlich, dass Cyclisierung von **10** zum Homoproaporphin-System **11** führt und nicht zum Homoaporphin-System **11a**. Die physikalischen Daten des Reaktionsproduktes lassen keinen sicheren Schluss zu. Die Konstitution von **11**, und damit die Konstitutionen der korrelierten Verbindungen **12**, **13**, **14**, **17**, **18**, **19** und **20**, liessen sich aber wie folgt beweisen: Behandlung der Verbindung **11** mit Acetanhydrid-Natriumacetat bei 90° und Aufarbeitung des Reaktionsgemisches mit wässriger Kaliumcarbonatlösung liefern die vorzüglich kristallisierende N-Acetylverbindung **22**. Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid entsteht daraus die nicht in kristallisierter Form gefasste N-Methyl-N-äthyl-Verbindung **23**, die beim Behandeln

Formelschema 2



mit ätherischer Salzsäure in N-Äthyl-7',8'-dimethoxy-N-methyl-spiro[cyclohexan-1,1'(2'H)-naphtalin]-5'-äthylamin-hydrochlorid (**24**·HCl) übergeht. – Im 100-MHz-NMR.-Spektrum⁴) einer Lösung von **24** in Trifluoressigsäure findet man als Si-

⁴) Interner Standard Tetramethylsilan (0 ppm).

gnal der Protonen an C-2' ein Dublett mit Feinstruktur bei 2,55 ppm. Das Proton an C-3' gibt ein bei etwa 6,1 ppm zentriertes Multiplett, dasjenige an C-4' ein Dublett mit Feinstruktur bei 6,6 ppm. Diese Zuordnung wird durch Entkoppelungsversuche sichergestellt. Strahlt man die Frequenz der 2'-Protonen ein, so findet man bei 6,1 ppm statt des Multipletts ein Dublett, und das Dublett bei 6,6 ppm wird schärfer. Strahlt man umgekehrt die Frequenz des 3'-Protons ein, so wird das Dublett bei 2,55 ppm in ein Singulett verwandelt. Strahlt man schliesslich gleichzeitig auch noch die Frequenz des 4'-Protons ein, so wird das Singulett ausserordentlich scharf. Hierdurch ist bewiesen, dass die Protonen an C-2' äquivalent sind (Struktur **24** besitzt eine Symmetrieebene) und dass sie ausser den Protonen an C-3' und C-4' keine Koppelungspartner besitzen. Hiermit wiederum ist die Alternativstruktur **24a**, und mithin auch **11a**, ausgeschlossen.

Die Verfasser danken den Herren *W. Bade* und *A. Schierling* für die Ausführung der Versuche, der Abteilung für Physik und physikalische Chemie der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG* (Leitung Dr. *M. Kofler*) für die Aufnahme und Interpretation von UV-, IR-, NMR- und Massenspektren, dem Mikroanalytischen Laboratorium der Firma (Leitung Dr. *A. Dirscherl*) für Analysen.

Experimenteller Teil ⁵⁾

1. *N*-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-oxo-cyclohexanpropionamid (**3**). – a) 1040 g (2,76 Mol) *N*-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-propionamid (**2**) [7], gelöst in 12 l 50-proz. Essigsäure, werden während 30 Min. auf 60° (Innentemp.) erwärmt. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur bringt man das Gemisch mit 28-proz. Natronlauge auf pH 9. Anschliessend wird 3mal mit je 3 l Methylenchlorid extrahiert. Die org. Phase wird 3mal mit je 1 l Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Den Rückstand löst man in 500 ml Essigsäure-äthylester und versetzt dann mit 2 l Äther, worauf das Ketoamid **3** auskristallisiert. Man kristallisiert einmal unter gleichen Bedingungen um: 680 g (73%) der Verbindung **3**, Smp. 78–79°; IR.-Spektrum (KBr): Amidcarbonylbande bei 1638 cm⁻¹, Ketocarbonylbande bei 1708 cm⁻¹, N-H-Bande bei 3304 cm⁻¹.

C₁₆H₂₇NO₄ (333,43) Ber. C 68,44 H 8,16 N 4,20% Gef. C 68,53 H 8,12 N 4,32%

b) Zur Lösung von 1326 g (7,8 Mol) 2-Oxocyclohexanpropionsäure (**4**) [8] in 2,8 l Methylenchlorid tropft man bei 2–5° innert 5 Min. die Lösung von 1730 g (9,4 Mol) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid in 2,1 l Methylenchlorid und anschliessend innert 10 Min. die Lösung von 1480 g (9,4 Mol) Homoveratrylamin in 2,1 l Methylenchlorid. Nach 2½ Std. Rühren bei 2–5° nutscht man ab. Das Nutschgut wird 3mal mit je 500 ml Methylenchlorid gewaschen und dann verworfen. Das Filtrat wird einmal mit 1,8 l 1-proz. Salzsäure gewaschen und die wässrige Phase einmal mit 600 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte werden mit ca. 1,8 l gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, danach 3mal mit je 1,8 l Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Den Rückstand belässt man über Nacht mit 2,4 l Methylenchlorid bei ca. 4° und nutscht dann wieder von *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff ab. Das Filtrat wird i.V. eingedampft und in einem Gemisch von 180 ml Isopropylacetat und 360 ml Äther gelöst; dann wird bis zur Trübung Isopropyläther zugesetzt. Im Eisschrank kristallisieren 1,08 kg (41%) der Verbindung **3** aus. Smp. 74–76°.

2. *N*-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-hydroxy-cyclohexanpropionamid (**5**). 146,6 g (0,43 Mol) **3** werden in 2,2 l abs. Äthanol gelöst und bei 0° nach und nach mit 11,6 g (0,19 Mol) Natriumborhydrid versetzt. Man hält noch 5 Std. bei 20°, versetzt dann mit 2,2 l Wasser und stellt mit 3*N* Salzsäure ein pH von 2 ein. Man schüttelt 3mal mit je 500 ml Methylenchlorid aus und dampft die vereinigten, mit Natriumsulfat getrockneten org. Phasen i.V. ein. Den Rückstand löst man in 200 ml Essigsäure-äthylester und versetzt die Lösung bis zur beginnenden Trübung mit tiesied. Petrol-

⁵⁾ Analysensubstanzen wurden bei 50 bis 80° im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet. Smp. der getrockneten Substanzen mit dem Smp.-Mikroskop bestimmt.

äther. Man erhält 121,5 g (84%) der Verbindung **5**, Smp. 48–49°; IR.-Spektrum (KBr): Amidcarbonylbande bei 1652 cm⁻¹, O–H und N–H-Banden bei 3360 cm⁻¹ bzw. 3316 cm⁻¹.

C₁₈H₂₉N₃O₄ (335,45) Ber. C 68,03 H 8,71 N 4,18% Gef.⁶⁾ C 67,93 H 8,76 N 4,24%

3. 2-Acetoxy-N-(3,4-dimethoxyphenäthyl)-cyclohexanpropionamid (**6**). Zur Lösung von 500 g (1,49 Mol) **5** in 3,2 l Pyridin gibt man 1,16 l (11,6 Mol) Essigsäureanhydrid. Nach Stehen über Nacht bei 20° engt man i.V. auf die Hälfte ein. Der Rückstand wird mit ca. 800 g Eis-Wasser-Mischung versetzt. Das Gemisch wird 3mal mit je 2 l Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden hintereinander mit 3N Salzsäure und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Den Rückstand löst man in 400 ml Essigsäure-äthylester und versetzt die Lösung bis zur beginnenden Kristallisation mit Äther. Man erhält 451 g (80%) der Verbindung **6**, Smp. 101–101,5°. IR.-Spektrum (KBr): Amidcarbonylbande bei 1646 cm⁻¹, Ester-carbonylbande bei 1731 cm⁻¹, N–H-Bande bei 3316 cm⁻¹.

C₂₁H₃₁N₃O₅ (377,46) Ber. C 66,81 H 8,28 N 3,71% Gef. C 67,03 H 8,50 N 3,88%

4. 2-[2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methyl-1-isochinoly)-äthyl]-cyclohexanol (**10**). In eine Lösung von 451 g (1,2 Mol) **6** in 2,2 l Toluol tropft man 451 ml (4,9 Mol) Phosphoroxchlorid, kocht unter Rückfluss bis kein Chlorwasserstoff mehr entweicht, giest das Gemisch auf Eis, bringt sein pH mit Kaliumcarbonat auf 8–9 und extrahiert dreimal mit je 2 l Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Das so erhaltene rohe 2-[2-(3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-isochinoly)-äthyl]-cyclohexyl-acetat (**7**) (393 g, 91,5%) wird in 3,9 l abs. Äthanol gelöst und nach und nach mit 62,5 g (1,65 Mol) Natriumborhydrid versetzt. Man hält dann noch 2 Std. bei 20°, worauf man mit Eis-Wasser-Mischung versetzt und 3mal mit je 2,5 l Methylenchlorid ausschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Man erhält 356 g (91%) rohes 2-[2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-isochinoly)-äthyl]-cyclohexyl-acetat (**8**); IR.-Spektrum (KBr): N–H-Bande bei 3342 cm⁻¹, Ester-carbonylbande bei 1737 cm⁻¹. Dies wird mit 350 ml Ameisensäure + 580 ml ca. 40-proz. Formalinlösung 3 Std. unter Rückfluss gekocht, worauf man das Gemisch i.V. auf das halbe Volumen einengt, mit Kaliumcarbonat auf pH 8 bringt und 3mal mit je 2 l Methylenchlorid ausschüttelt. Die Methylenchloridlösung wird 2mal mit je 2 l Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft: 376 g (~100%) rohes 2-[2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methyl-1-isochinoly)-äthyl]-cyclohexyl-acetat (**9**); IR.-Spektrum (KBr): Ester-carbonylbande bei 1735 cm⁻¹, N-Alkyl-Bande bei 2784 cm⁻¹. Diese Substanz wird mit 3 l 0,3N äthanolischer Natronlauge 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Danach verdünnt man mit 6 l Eiswasser und extrahiert 3mal mit je 1,5 l Methylenchlorid. Die mit Natriumsulfat getrocknete Methylenchloridlösung wird i.V. eingedampft und der Rückstand aus 2 l Äther-Petroläther (1:1) kristallisiert: 327,5 g (98%) **10**, Smp. 86–89°. IR.-Spektrum (KBr.): O–H-Bande bei 3526 cm⁻¹.

C₂₀H₃₁N₃O₃ (333,47) Ber. C 72,04 H 9,37 N 4,20% Gef.⁶⁾ C 71,63 H 9,21 N 4,41%

5. 1,2,3,8,9,9a-Hexahydro-5,6-dimethoxy-1-methyl-spiro[7H-benzo[de]chinolin-7,1'-cyclohexan] (**11**). 60 g (0,18 Mol) **10** werden nach und nach in 180 g Polyphosphorsäure eingetragen. Nach 3 Std. Rühren bei 80° kühlt man auf 20° ab, verdünnt mit 500 ml Wasser und versetzt die Lösung bis zur Erreichung von ca. pH 9 mit Kaliumcarbonat, worauf 3mal mit je 500 ml Methylenchlorid extrahiert wird. Die vereinigten org. Phasen werden 3mal mit je 300 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Zweimalige Kristallisation des Rückstandes aus Aceton liefert 36,2 g (64%) der Verbindung **11**, Smp. 103–105°. IR.-Spektrum (KBr.): Aromatbanden bei 1518 und 1593 cm⁻¹, N-Alkylbande bei 2782 cm⁻¹; NMR.-Spektrum: Singulett der OCH₃-Gruppen bei 3,77 und 3,83 ppm (je 3 H), Singulett bei 6,49 ppm (1 H_{arom.}). MS.: Molekularpik bei *m/e* 315.

C₂₀H₂₉N₃O₂ (315,44) Ber. C 76,15 H 9,27 N 4,44 OCH₃ 19,67%
(315,44) Gef. „ 76,02 „ 9,29 „ 4,42 „ 18,22, 18,31%⁷⁾

6. 1,2,3,8,9,9a-Hexahydro-6-hydroxy-5-methoxy-1-methyl-spiro[7H-benzo[de]chinolin-7,1'-cyclohexan] (**12**). 3,32 g (0,01 Mol) **10** werden unter Rühren inert 5 Min. in 33,2 g auf 105–110° vor-

⁶⁾ Analysesubstanz enthielt Kristallwasser. Analysenwerte auf wasserfreie Substanz umgerechnet.

⁷⁾ Im DC. des Präparates ist weder **12** noch **13** nachweisbar. Die zu niedrigen OCH₃-Werte dürften auf unvollständiger Verseifung beruhen.

gewärmte Polyphosphorsäure eingetragen. Man erwärmt das Gemisch 5 Min. auf 120–125°, entfernt das Heizbad und lässt noch 5 Min. stehen. Dann kühlt man ab, verdünnt das Gemisch mit 200 ml Wasser und versetzt die Lösung bis zum Erreichen von ca. pH 8 mit Kaliumcarbonat. Man extrahiert 3mal mit je 100 ml Methylenchlorid, trocknet die vereinigten org. Phasen mit Natriumsulfat und dampft i.V. ein. Das Rohprodukt (2,7 g) löst man in ca. 40 ml Aceton und filtriert die kristalline Substanz ab; 0,6 g (20%). Zweimaliges Umkristallisieren aus Benzol liefert 0,19 g (6%) der Verbindung **12**, Smp. 204–205,5°. IR.-Spektrum (CHCl₃): O–H-Bande bei 3530 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (CDCl₃)⁴): Singulett bei 3,83 ppm (CH₃O), breites Signal bei 6,07 ppm (1H an Phenol), Singulett bei 6,46 ppm (1H_{arom.}). Das Signal bei 6,07 ppm verschwindet auf Säurezusatz. MS.: Signal bei *m/e* 301 (M⁺).

C₁₉H₂₇NO₂ (301,42) Ber. C 75,71 H 9,03 N 4,65% Gef. C 75,41 H 9,16 N 4,56%

Die Acetonmutterlauge der Verbindung **12** wird eingedampft. Mit wenig Aceton kristallisiert man aus dem Rückstand 1,1 g (36%) der Verbindung **11** aus, Smp. 100,5–102,5°.

7. 1,2,3,8,9,9a-Hexahydro-5,6-dihydroxy-1-methyl-spiro[7H-benzo[de]chinolin-7,1'-cyclohexan]-hydrobromid (**13**-Hydrobromid) aus **10**. 0,67 g (2 mMol) **10** werden während 1 Std. mit 6,7 g 65-proz. wässrig. Bromwasserstoffsäure unter Rückfluss gekocht. Man kühlt auf 10° ab, wobei das Hydrobromid von **13** auskristallisiert. Man kristallisiert 2mal aus Äthanol-Äther um; 0,67 g (89%) **13**-Hydrobromid, Smp. 259–261°. IR.-Spektrum (KBr.): [⊕]N–H-Banden bei 2646 und 2694 cm⁻¹, O–H-Banden bei 3176, 3420 und 3504 cm⁻¹.

C₁₈H₂₅NO₂·HBr (368,34) Ber. C 58,70 H 7,12 N 3,80% Gef. C 58,55 H 7,35 N 3,88%

8. 1,2,3,8,9,9a-Hexahydro-5,6-dihydroxy-1-methyl-spiro[7H-benzo[de]chinolin-7,1'-cyclohexan]-hydrobromid (**13**-Hydrobromid) aus **11**. 5 g (15,9 mMol) der Verbindung **11** werden mit 50 g 65-proz. wässrig. Bromwasserstoffsäure 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeiten wie unter 7. angegeben liefert 3,2 g (64%) **13**-Hydrobromid, Smp. 263–265°.

9. 5,6-Diacetoxy-1,2,3,8,9,9a-hexahydro-1-methyl-spiro[7H-benzo[de]chinolin-7,1'-cyclohexan] (**14**). 3,2 g (8,7 mMol) Hydrobromid von **13** werden in 32 ml Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 12,8 ml Essigsäureanhydrid und 30 Min. Stehen bei 20° giesst man auf 100 ml Eiswasser, macht mit Kaliumcarbonat alkalisch und schüttelt 3mal mit je 100 ml Methylenchlorid aus. Die Methylenchloridlösung wird 3mal mit je 100 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäure-äthylester kristallisiert; 2,0 g (49%) der Verbindung **14**, Smp. 173–175°. IR.-Spektrum (KBr.): Phenolestercarbonylbande bei 1778 cm⁻¹.

C₂₂H₂₉NO₄ (371,46) Ber. C 71,13 H 7,87 N 3,77% Gef. C 71,05 H 7,87 N 3,78%

10. 1-Formyl-1,2,3,8,9,9a-hexahydro-5,6-dimethoxy-spiro[7H-benzo[de]chinolin-7,1'-cyclohexan] (**17**). 105 g (0,29 Mol) **8** werden mit 1,85 l Ameisensäure-methylester unter Zusatz von 5 Tropfen Ameisensäure 18 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wird i.V. eingedampft und der Rückstand zwischen 500 ml Wasser und 500 ml Methylenchlorid verteilt. Die Wasserphase wird noch 2mal mit je 500 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden einmal mit 100 ml 1N Salzsäure und anschliessend 6mal mit je 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft; 110 g (ca. 100%) rohes 2-[2-(2-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-1-isochinoly)-äthyl]-cyclohexyl-acetat (**15**). IR.-Spektrum (KBr.): Amidcarbonylbande bei 1671 cm⁻¹, Estercarbonylbande bei 1730 cm⁻¹. Die Substanz wird mit 1 l 1N Salzsäure unter Rückfluss gekocht. Man verdünnt dann mit 1,2 l Wasser, macht mit Kaliumcarbonat alkalisch und schüttelt 3mal mit je 0,6 l Methylenchlorid aus. Die Methylenchloridlösung wird 3mal mit je 0,6 l Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft; 98 g (98%) rohes 2-[2-(2-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-1-isochinoly)-äthyl]-cyclohexanol (**16**). IR.-Spektrum (KBr.): Amidcarbonylbande bei 1667 cm⁻¹, O–H-Bande bei 3440 cm⁻¹. 90 g (0,26 Mol) dieser Verbindung werden unter Rühren in 310 g Polyphosphorsäure eingetragen. Man hält während 2 Std. auf 80°, verdünnt dann mit 2 l Eiswasser und macht mit Kaliumcarbonat alkalisch. Das Gemisch wird 3mal mit je 500 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die org. Lösung wird 3mal mit je 200 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Das Rohprodukt (74 g) filtriert man in Essigsäure-äthylester-Methanol (97:3) über 1 kg Aluminiumoxid (neutral, Aktivität I). Nach Eindampfen des Eluats erhält man 65 g (76%) der Verbindung **17**, die jedoch nicht kristallisiert. IR.-Spektrum (KBr.): Amidcarbonylbande bei 1667 cm⁻¹.

11. *1, 2, 3, 8, 9, 9a-Hexahydro-5, 6-dimethoxy-spiro* [7H-benzo [de] chinolin-7, 1'-cyclohexan]-hydrochlorid (**18-Hydrochlorid**). 30,6 g (0,09 Mol) **17** werden mit 1 l 2N Äthanol. Kalilauge 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Man dampft dann i.V. auf das halbe Volumen ein und verdünnt mit 500 ml Wasser. Das Gemisch wird 3mal mit 300 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der Eindampfrückstand (30,5 g) wird mit äthanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid umgewandelt, das aus Äthanol-Äther kristallisiert: 11,5 g (36,6%), Smp. 238–242°. Die Probe für die Elementaranalyse wurde nochmals umkristallisiert, Smp. 241–245°. IR.-Spektrum (KBr): \oplus N-H-Banden bei 2796 und 2640 cm^{-1} .

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_2, \text{HCl}$	Ber. C 67,54	H 8,35	N 4,15	Cl 10,49%
(337,84)	Gef. „ 67,10	„ 8,48	„ 4,13	„ 10,55%

12. *1, 2, 3, 8, 9, 9a-Hexahydro-5, 6-dimethoxy-1-methyl-spiro* [7H-benzo [de] chinolin-7, 1'-cyclohexan] (**11**) aus **18**. 20 g (0,66 Mol) der rohen Base **18** werden in einem Gemisch von 20 ml Ameisensäure und 26 ml 38-proz. Formalinlösung 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Man lässt dann erkalten, macht mit Kaliumcarbonat alkalisch und zieht 3mal mit je 50 ml Methylenchlorid aus. Die Methylenchloridlösung wird nach dreimaligem Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat i.V. eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man aus Aceton: 9,2 g (44%) Verbindung **11**, identisch mit dem unter 5. beschriebenen Präparat.

13. *1-Benzyl-1, 2, 3, 8, 9, 9a-hexahydro-5, 6-dimethoxy-spiro* [7H-benzo [de] chinolin-7, 1'-cyclohexan]-hydrochlorid (**19-Hydrochlorid**): 0,301 g (0,001 Mol) **18**, 0,19 g (0,0015 Mol) Benzylchlorid und 0,276 g (0,002 Mol) trockenes Kaliumcarbonat werden in 4 ml Methyläthylketon 7 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Kaliumcarbonat wird abfiltriert und das Filtrat i.V. eingedampft. Mit ätherischer HCl stellt man das Hydrochlorid her, das aus Äthanol-Isopropyläther umkristallisiert wird. Man erhält 0,230 g (54%), Smp. 221–224°. MS.: Signal bei *m/e* 391 (M^+).

$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_2, \text{HCl}$	(427,99)	Ber. C 72,96	H 8,00	Cl 8,28%	Gef. C 72,62	H 7,91	Cl 8,27%
---	----------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

14. *1-Allyl-1, 2, 3, 8, 9, 9a-hexahydro-5, 6-dimethoxy-spiro* [7H-benzo [de] chinolin-7, 1'-cyclohexan]-hydrochlorid (**20-Hydrochlorid**). 0,301 g (0,001 Mol) **18** und 0,180 g (0,0015 Mol) Allylbromid werden in 4 ml Methyläthylketon gelöst. Man gibt 0,276 g (0,002 Mol) trockenes Kaliumcarbonat hinzu und kocht 8 Std. unter Rückfluss. Dann lässt man auf Zimmertemperatur abkühlen, filtriert das Kaliumcarbonat ab und dampft das Filtrat i.V. ein. Den Rückstand filtriert man über 9 g Kieselgel (*Merck* 0,05–0,2 mm) mit Äther-Diäthylamin (9:1) und erhält 0,12 g reine Base. Mit ätherischer HCl stellt man das Hydrochlorid her, das man aus Äthanol-Petroläther umkristallisiert: 90 mg (24%) **20**, Smp. 201–204°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_2, \text{HCl}$	(377,98)	Ber. C 69,91	H 8,53	N 3,71%	Gef. ⁶⁾ C 69,76	H 8,59	N 3,71%
---	----------	--------------	--------	---------	----------------------------	--------	---------

15. *N*-[2-(3', 4'-Dihydro-4'-hydroxy-7', 8'-dimethoxy-spiro [cyclohexan-1, 1'(2'H)-naphthalin]-5'-yl)-äthyl]-*N*-methyl-acetamid (**22**). 3,16 g (0,01 Mol) **11** werden in 60,2 g (0,6 Mol) Essigsäureanhydrid gelöst. Dann gibt man 24,6 g (0,3 Mol) geschmolzenes Natriumacetat hinzu, heizt unter Rühren auf 90° während 90 Min., giesst darauf das Gemisch auf 200 ml Eiswasser, macht mit Kaliumcarbonat alkalisch und zieht 3mal mit je 100 ml Methylenchlorid aus. Die Methylenchloridlösung wird nach einmaligem Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat i.V. eingedampft. Den Rückstand (4,7 g) löst man in 15 ml abs. Äthanol, versetzt mit 10 ml 3N Natronlauge und kocht 1 Std. unter Rückfluss. Das Gemisch giesst man auf 300 ml Wasser und zieht 3mal mit je 100 ml Methylenchlorid aus. Die Methylenchloridlösung wird nach einmaligem Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat i.V. eingedampft. Der Rückstand wird aus Isopropyläther kristallisiert. Nochmaliges Umkristallisieren aus Isopropyläther gibt 1,9 g (51%) der Verbindung **22**, Smp. 150–152°. IR.-Spektrum (KBr.): Amidcarbonylbande bei 1632 cm^{-1} , O-H-Bande bei 3418 cm^{-1} . NMR.-Spektrum [(CD_3)₂SO]⁴⁾ bei 20°: Dublett bei 1,8 und 1,97 ppm (3H an Acetyl), Dublett bei 2,87 und 2,96 ppm (3H an N-Methyl), Dublett bei 6,72 und 6,75 ppm (1 aromatisches H). NMR.-Spektrum [(CD_3)₂SO] bei 90°: Singulett bei 1,88 ppm (3H), Singulett bei 2,88 ppm (3H), Singulett bei 6,69 ppm (1H). Dies beweist, dass die Substanz bei Zimmertemperatur als Rotamerengemisch vorliegt.

$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_4$	(375,50)	Ber. C 70,37	H 8,86	N 3,73%	Gef. C 70,20	H 8,92	N 3,72%
---	----------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

16. *N*-Äthyl-7', 8'-dimethoxy-*N*-methyl-spiro [cyclohexan-1, 1'(2'H)-naphthalin]-5'-äthylaminhydrochlorid (**24-Hydrochlorid**). Zu einem Gemisch von 0,94 g (25,4 mMol) Lithiumaluminium-

hydrid und 25 ml abs. Tetrahydrofuran tropft man unter Rühren eine Lösung von 9,4 g (25,4 mMol) **22** in 100 ml Tetrahydrofuran. Man kocht 3 Std. unter Rückfluss, kühlt auf 20° ab und versetzt tropfenweise mit 3N Natronlauge bis zum Aufhören der Gasentwicklung. Dann nutschts man ab und kocht das Nutschgut 3mal mit je 50 ml Essigester aus. Alle org. Phasen werden zusammen über Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Den Rückstand (6,5 g) chromatographiert man mit Äther-Methanol (98:2) an 200 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität I). Man fängt Fraktionen à 25 ml auf. Die Fraktionen 1–5 enthalten 4,8 g (52%) der *Verbindung 23*. Mit gesättigter ätherischer Salzsäure stellt man daraus das *Hydrochlorid von 24* her, das aus Äthanol-Äther umkristallisiert wird: 3,2 g (33,5%), Smp. 208–209°.

$C_{22}H_{33}NO_2, HCl$ (379,97) Ber. C 69,54 H 9,02 N 3,69% Gef. C 69,05 H 8,97 N 3,68%

Aus einer wässrigen Lösung des Hydrochlorids von **24** wurde die Base mit K_2CO_3 in Freiheit gesetzt. Durch Extraktion mit Essigsäure-äthylester, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen des organischen Lösungsmittels i.V. erhält man die *Base 24*, mit Hilfe derer die NMR.-Daten gemessen wurden, die im theoretischen Teil beschrieben sind.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *K. Bernauer*, *Helv. 51*, 1119 (1968).
- [2] *A. R. Battersby, R. B. Bradbury, R. B. Herbert, M. H. G. Munro & R. Ramage*, *Chem. Commun.* 1967, 450.
- [3] *T. Kametani, F. Satoh, H. Yagi & K. Fukumoto*, *J. org. Chemistry* 33, 690 (1968).
- [4] *A. Brossi, A. I. Rachlin & S. Teitel*, Vortrag am «Symposium on Alkaloid Chemistry», Manchester 11.4.1969.
- [5] *K. L. Stuart & M. P. Cava*, *Chem. Reviews* 68, 321 (1968).
- [6] *K. Bernauer & W. Hofheinz*, *Fortschr. Chem. org. Naturst. (Zechmeister)* 26, 245 (1968).
- [7] *W. I. Taylor & M. M. Robinson*, *US Pat.* 3210357 [*Chem. Abstr.* 65, 2235 (1966)].
- [8] *H. Fritz & O. Fischer*, *Tetrahedron* 20, 1737 (1964).
- [9] *L. J. Haynes, K. L. Stuart, D. H. R. Barton & G. W. Kirby*, *J. chem. Soc. C* 1966, 1676.

111. Synthese von zwei Metaboliten des 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidins (Trimethoprim)

von **G. Rey-Bellet** und **R. Reiner**

Chemische Forschungsabteilung der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel

Herrn Dr. *O. Isler* zum 60. Geburtstag gewidmet

(13. V. 70)

Summary. The synthesis of two metabolites M_3 and M_4 of 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidine (trimethoprim, **1**) is reported. M_3 (trimethoprim 1-oxide) as well as the isomeric 3-oxide were prepared by oxidation of **1** with *m*-chloroperbenzoic acid. The structure of M_3 was finally established by x -ray analysis [4]. The metabolite M_4 [2,4-diamino-5-(3-hydroxy-4,5-dimethoxybenzyl)-pyrimidine] was prepared by condensation of 3-benzoyloxy-4,5-dimethoxybenzaldehyde (**2**) with 3-methoxypropionitrile (**3**) and guanidine followed by hydrogenolysis of the intermediate 3-benzoyloxy compound **4**.

Einführung. – Nach Gaben von Trimethoprim (**1**)¹⁾ sind aus dem Urin von Menschen und Tier vier Metabolite M_1 , M_2 , M_3 und M_4 dünnstschichtchromatographisch isoliert und charakterisiert worden [1].

¹⁾ Einer der Wirkstoffe des Chemotherapeutikums BACTRIM®.