

### 73. Darstellung und Eigenschaften von 1, 2, 3, 4, 5, 6-Hexahydro-8-hydroxy-3-methyl-3-benzazocin<sup>1)</sup>

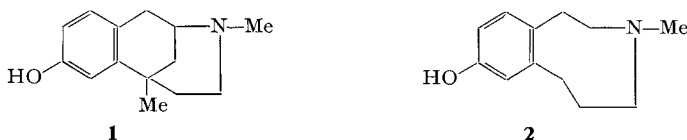
von B. Pecherer, F. Humiec und A. Brossi

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

(19. XII. 70)

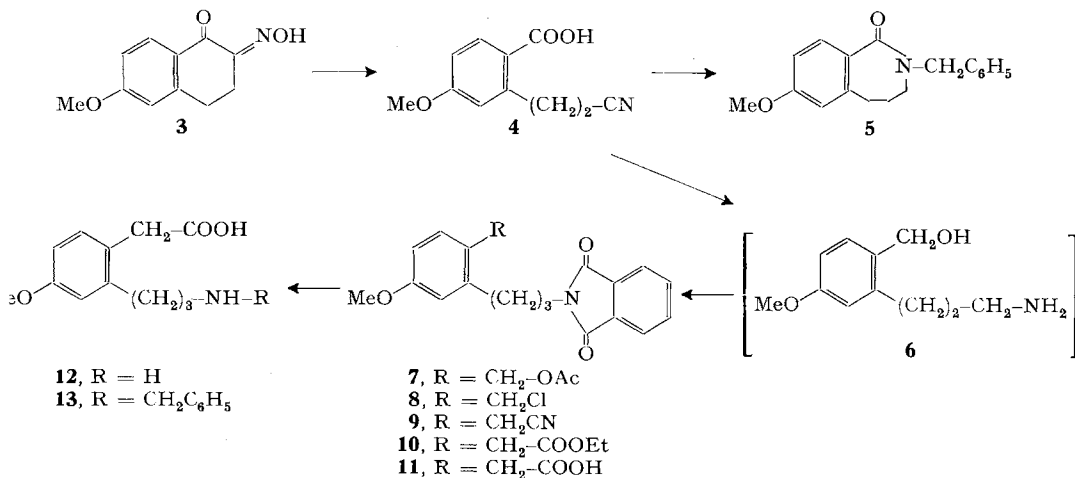
*Summary.* In continuation of our search for new analgesics, 1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahydro-8-hydroxy-3-methyl-3-benzazocin<sup>1)</sup> has been prepared.

Zur Untersuchung gewisser Zusammenhänge zwischen Struktur und analgetischer Wirkung benötigten wir das Hexahydrobenzazocin **2**. Letzteres enthält, wie der Vergleich der Formeln zeigt, wesentliche Strukturelemente des analgetisch wirksamen 6,7-Benzomorphans **1**, im besonderen die richtige Lage der phenolischen Hydroxygruppe.



Die kürzlich beschriebene Methode zur Darstellung von Hexahydrobenzazocinen aus Tetrahydro-isochinolin-1-essigestern [1] scheint zur Darstellung von **2** wenig

Formelschema A



<sup>1)</sup> *Anmerkung der Redaktion.* Die Bezeichnung des Grundskeletts der Verbindungen **2**, **14**, **15**, **16** und **17** als 3-Benzazocin entspricht den I.U.P.A.C.-Nomenklaturregeln nicht; sie sollte lauten: Benz[d]azocin. Auf Wunsch der Verfasser, welche eine Abweichung von der in früheren Veröffentlichungen verwendeten Nomenklatur (vgl. [1]) vermeiden möchten, ist die Redaktion jedoch bereit, die beanstandete Bezeichnung beizubehalten.

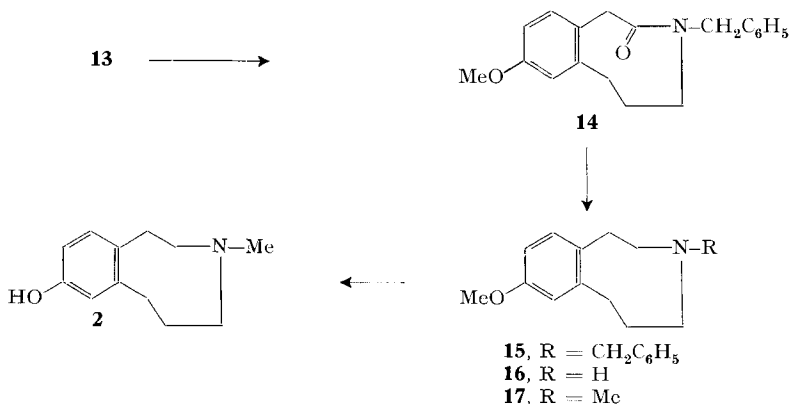
attraktiv, da das benötigte Ausgangsmaterial nur auf umständlichem Wege darstellbar schien. Wir haben deshalb zur Synthese von **2** den neuen, in den Formelschemata A und B abgebildeten Weg beschrritten.

Das aus 6-Methoxy-1-tetralon [2] durch Oximierung mit Nitrit erhaltene Hydroxyiminoketon **3** [3] ergab leicht die substituierte 4-Methoxybenzoesäure **4**, deren Struktur durch die einfache Überführung in das 7-gliedrige Lactam **5** gesichert ist. Reduktion der Benzoesäure **4** mit Lithiumalanat führt zu einem Gemisch, in dem der Aminoalkohol **6** als Hauptprodukt vorliegt. Dieser konnte nach Behandlung mit Phtalsäureanhydrid in Eisessig in Form des kristallinen O-Acetyl-phtalimids **7** gewonnen werden.

Die Struktur von **7** wird durch das Massenspektrum und das NMR.-Spektrum mit der korrekten Lage der 7 aromatischen Protonen bestätigt.

Die Verlängerung der  $\text{CH}_2\text{OAc}$ -Seitenkette von **7** um ein Kohlenstoffatom wurde wie folgt bewerkstelligt: Umsetzung von **7** mit Chlorwasserstoff und nachfolgende Behandlung mit Natriumcyanid in Dimethylsulfoxid ergibt das Phenylacetonitril **9** über das intermediär gebildete Benzylchlorid **8**. Alkohololyse von **9** mit Äthanol und Salzsäure und saure Hydrolyse des entstandenen Phenylelessigsäure-äthylesters **10** liefert die kristalline Phenylelessigsäure **11**. Die Phtalimido-Schutzgruppe von **11** konnte durch Kochen mit Hydrazinhydrat leicht entfernt werden, wobei die zwitterionische Aminosäure **12** erhalten wurde, die sich in Anlehnung an früher gemachte Beobachtungen ringschliessen liess [1]. Dabei hat es sich wiederum als zweckmässig erwiesen, die primäre Aminogruppe vor der Cyclisierung zu benzylieren, was sich durch Behandlung mit Benzaldehyd und *in situ* Reduktion der gebildeten Schiff'schen Base mit Borhydrid leicht bewerkstelligen liess. Beim Erhitzen der so bereiteten N-benzylierten Aminosäure **13** in Xylol wurde das gewünschte 8-gliedrige N-Benzylactam **14** in glänzender Ausbeute erhalten.

Formelschema B



Die Überführung von **14** in das gesuchte Hexahydro-8-hydroxy-3-methyl-3-benzazocin **2** wurde durch folgende Standardreaktionen bewerkstelligt: Reduktion der Lactamcarbonylgruppe von **14** mit Diboran ergab das N-Benzylamin **15**. Katalytische N-Debenzylierung von **15** führte zum sekundären Amin **16**. N-Methylierung von **16** lieferte das N-Methylamin **17**, das durch Behandlung mit Bromwasserstoffsäure O-demethyliert wurde und das Hexahydro-8-hydroxy-3-methyl-3-benzazocin **2**

lieferte. Letzteres wurde als kristalline Base erhalten, und die Spektren waren mit der angenommenen Struktur im Einklang (siehe Exp. Teil).

Das Hexahydro-8-hydroxy-3-methyl-3-benzazocin **2** wurde in Form seines Hydrochlorides mit Codein verglichen. Es besitzt bei mässiger Toxizität ( $DL_{50}$  Maus s.c. 50–100 mg/kg) keine analgetische Wirkung<sup>2)</sup>. Dieses Resultat zeigt, dass die bicyclische Verbindung **2** noch weiter abgewandelt werden muss, bevor sie das 6,7-Benzomorphan **1** sterisch und vielleicht biologisch nachahmen kann.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* 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 aufgenommen. Die Massenspektren wurden mit einem CEC 21-110 Massenspektrometer (Direkteinlass, 70 eV) aufgenommen. In der Dünnschichtchromatographie 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 ultraviolette Licht sichtbar gemacht.

*2-(2-Cyanäthyl)-4-methoxy-benzoesäure (4).* Eine auf 0° gekühlte Lösung von 176 g 6-Methoxy-1-tetralon [2] in 1,7 l absolutem Äthanol wurde mit 10 Tropfen konz. Salzsäure und anschliessend mit einer Lösung von 82,5 g Äthylnitrit<sup>3)</sup> in 250 ml Äthanol versetzt. Nach 2 Std. Stehen bei Raumtemperatur und 24 Std. Stehen im Eisschrank wurden die goldgelben Kristalle des *2-Hydroxyimino-6-methoxy-1-tetralons (3)* [3] abfiltriert. Nach dem Waschen mit eiskaltem Äthanol erhielt man in verschiedenen Ansätzen 143–168 g Material vom Smp. 173–175° (Zers.). Eine aus 2-Propanol umgelöste Probe schmolz bei 177–180° (Zers.) (Lit. [3]<sup>4)</sup>: Smp. 184°, Zers.).

$C_{11}H_{11}NO_3$  (205,21) Ber. C 64,38 H 5,40 N 6,83% Gef. C 64,55 H 5,22 N 6,83%

Eine Lösung von 312 g Tosylchlorid in 1,1 l Benzol wurde im Verlauf von 1½ Std. unter Rühren zu einer Lösung von 168 g des Hydroxyiminoketons **3** in 1,3 l Wasser und 131 g Natriumhydroxid getropft, wobei die Reaktionstemperatur durch Kühlen zwischen 15 und 18° gehalten wurde. Nach weiteren 2 Stunden wurde die wässrige Schicht abgetrennt, die Benzollösung mit Wasser gewaschen und die Wasserextrakte vereinigt. Die gekühlten alkalischen Wasserextrakte wurden mit konz. Salzsäure auf ein pH von 3 eingestellt. Nach 2-stdg. Stehen wurde filtriert und gut mit Wasser gewaschen. Die nach 5-stdg. Trocknen bei 80° im Wasserstrahlvakuum erhaltene *Benzoessäure 4* (152 g) schmilzt bei 139–141°; eine zweimal aus Wasser umgelöste Probe bei 137–139°. NMR.-Spektrum ( $[CD_3]_2SO$ ):  $\delta = 2,80$  und  $3,80$  (4 H,  $CH_2-CH_2$ );  $3,87$  (3 H,  $OCH_3$ );  $6,97$  und  $7,97$  (3 H, CH-3, -5 und -6).

$C_{11}H_{11}NO_3$  (205,21) Ber. C 64,38 H 5,40 N 6,83% Gef. C 64,17 H 5,25 N 6,76%

*2-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-7-methoxy-benz[c]azepin-1-on (5).* Die katalytische Hydrierung von 10,3 g **4** in 40 ml mit Ammoniak gesättigtem Äthanol bei 50–60° im Druckautoklaven (33,3 atü.) in Gegenwart von *Raney-Nickel* ergab nach üblichem Aufarbeiten 6,8 g *2-(3-Aminopropyl)-4-methoxy-benzoesäure*, nach dem Umkristallisieren aus *n*-Butanol, Smp. 219–221°.

$C_{11}H_{15}NO_3$  (209,24) Ber. C 63,14 H 7,23 N 6,69% Gef. C 63,22 H 7,05 N 6,69%

Eine Lösung von 6,8 g dieser Benzoessäure in 20 ml Wasser und 1,4 g Natriumhydroxid wurde mit 3,75 g Benzaldehyd versetzt. Der nach dem Abdampfen, Aufnehmen des Rückstandes in 150 ml Äthanol und erneutem Abdampfen erhaltene Rückstand wurde in 150 ml Methanol gelöst und portionenweise mit 2,5 g Natriumborhydrid versetzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde abgedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Salzsäure auf ein pH von 7 eingestellt. Die ausgefallene *2-(3-Benzylamino-propyl)-4-methoxy-benzoesäure* schmilzt nach dem Umlösen aus Wasser bei 179–181°.

$C_{18}H_{21}NO_3$  (299,38) Ber. C 72,22 H 7,07 N 4,68% Gef. C 71,84 H 7,18 N 4,58%

<sup>2)</sup> Wir danken Dr. *L. O. Randall* aus unser Pharmakologischen Abteilung für diese Resultate.

<sup>3)</sup> Frisch hergestellt nach *Semon & Damerall* [4].

<sup>4)</sup> Das obige Verfahren dürfte eine Verbesserung der publizierten Vorschrift [3] sein.

Eine Suspension von 15 g der N-benzylierten Benzoesäure in 150 ml Xylol wurde 12 Std. unter Rückfluss erhitzt, wobei das gebildete Wasser kontinuierlich entfernt wurde. Der nach dem Eindampfen erhaltene Rückstand lieferte nach Umlösen aus Petroläther (Sdp. 60–90°) 14,5 g *Lactam 5* vom Smp. 86–88°. IR.-Spektrum (KBr): 2945, 1630, 1600, 1560 und 1490  $\text{cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,75$  (2 H,  $\text{CH}_2$ -4); 2,53 (2 H,  $\text{CH}_2$ -5); 3,18 (2 H,  $\text{CH}_2$ -3); 3,80 (3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,77 (2 H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}$ ); 6,65, 6,83 und 7,72 (3 H, CH-6, -8 und -9) und 7,33 (5 H, arom.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  (281,34) Ber. C 76,84 H 6,81 N 4,98% Gef. C 76,79 H 6,83 N 4,89%

*N*-[3-(2-Acetoxyethyl-5-methoxy-phenyl)-propyl]-phtalimid (**7**), über den Aminoalkohol **6**. 94 g der Benzoesäure **4** wurden aus einer Extraktionshülle in eine gerührte, kochende Suspension von 38 g Lithiumalanat in 2 l Tetrahydrofuran extrahiert. Nach vollständiger Extraktion wurde das überschüssige Hydrid durch vorsichtiges Zugeben von Wasser zerstört und das Gemisch nach kurzem Aufkochen filtriert. Der Filtrerrückstand wurde zweimal mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die vereinigten Tetrahydrofuranextrakte wurden abgedampft und der Rückstand in 400 ml kochendem Benzol aufgenommen (Ungelöstes verworfen). Die filtrierte Benzollösung lieferte durch Eindampfen 52 g braunes Öl, das zur Hauptsache aus dem *Aminoalkohol 6* bestand. Man löste den rohen Aminoalkohol in 1 l Eisessig, gab 50 g Phtalsäureanhydrid zu und kochte 1,2 Std. unter Rückfluss. Der nach dem Eindampfen erhaltene Rückstand wurde in 200 ml Benzol aufgenommen, die Benzollösung mit Wasser und Hydrogencarbonatlösung gewaschen, eingedampft und der Rückstand in 20 ml Methanol gelöst. Nach dem Abkühlen kristallisierten 30 g *Phtalimid-Derivat 7* vom Smp. 106–107,5°. Eine aus Methanol umgelöste Probe schmolz bei 108–108,5° und ergab folgende Analysenresultate: IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ): 2975, 1760, 1700, 1600, 1585 und 1490  $\text{cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,83$ –2,33 (2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2,08 (3 H,  $\text{COCH}_3$ ); 2,78 (2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,83 (5 H, Aryl- $\text{CH}_2\text{CH}_2$  und  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 5,08 (2 H,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ); 6,77 und 7,28 (3 H, CH-3, -5 und -6); 7,80 (4 H, arom.). Massenspektrum: *m/e* 367.

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$  (367,39) Ber. C 68,65 H 5,76 N 3,80% Gef. C 69,10 H 5,82 N 3,80%

*N*-[3-(2-Chlormethyl-5-methoxy-phenyl)-propyl]-phtalimid (**8**). Eine Lösung von 89,7 g des Phtalimid-Derivates **7** in 900 ml Benzol wurde mit 75 ml konz. Salzsäure versetzt. Durch das Gemisch leitete man während 2 Std. unter Rühren Chlorwasserstoff. Die Benzolschicht wurde abgetrennt, mit Wasser und Hydrogencarbonatlösung gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Man erhielt 82 g des Phtalimids **8** vom Smp. 95–98°; nach Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther (60–90°) Smp. 100–101°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$  Ber. C 66,38 H 5,28 Cl 10,31 N 4,08%  
(343,80) Gef. „ 66,14 „ 5,14 „ 10,06 „ 3,97%

*N*-[3-(2-Cyanomethyl-5-methoxy-phenyl)-propyl]-phtalimid (**9**). Eine Lösung von 57 g rohem Phtalimid-Derivat **8** in 570 ml Dimethylsulfoxid wurde unter Rühren und Ausschluss von Feuchtigkeit mit 10,5 g Natriumcyanid versetzt. Nach 2 Std. wurde auf 1,5 l Eiswasser gegossen und dreimal mit je 250 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzollösungen wurden nach Waschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat eingedampft und ergaben 62 g rohes Phtalimid-Derivat **9**; nach dem Umlösen aus Benzol-Petroläther (60–90°) Smp. 139–140°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  (334,36) Ber. C 71,84 H 5,43 N 8,30% Gef. C 71,87 H 5,20 N 8,12%

4-Methoxy-2-(3-phtalimidopropyl)-phenylelessigsäure-äthylester (**10**). 57 g rohes Phenylacetonitril **9** wurden bei  $-15^\circ$  in 1 l chlorwasserstoff-gesättigtes Äthanol eingerührt. Nach der Zugabe wurde auf Raumtemperatur erwärmt, über Nacht stehengelassen und dann 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde vom ausgefallenen Ammoniumchlorid filtriert, im Wasserstrahlvakuum abgedampft und der Rückstand mit 300 ml Chloroform und 1 l kaltem Wasser versetzt. Die abgetrennte wässrige Schicht wurde zweimal mit je 300 ml Chloroform extrahiert und die vereinigten Chloroformauszüge in üblicher Weise gewaschen und getrocknet. Der nach dem Eindampfen der Chloroformlösung erhaltene Rückstand lieferte aus Petroläther 47 g Phenylelessigsäure-äthylester **10** vom Smp. 78–79°. Aus der Mutterlauge wurden weitere 10 g gewonnen.

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$  (381,41) Ber. C 69,28 H 6,08 N 3,67% Gef. C 69,45 H 6,31 N 3,44%

4-Methoxy-2-(3-phtalimidopropyl)-phenylelessigsäure (**11**). 11,43 g des Äthylesters **10** wurden in 100 ml 6N Salzsäure 18 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit Eis gekühlt,

filtriert und mit Wasser gewaschen. Man erhielt 9,8 g Phenylelessigsäure **11** vom Smp. 144–146,5°. Eine aus 2-Propanol-Wasser umgelöste Probe schmolz bei 148–150°.

$C_{20}H_{19}NO_5$  (353,36) Ber. C 67,98 H 5,42 N 3,96% Gef. C 67,80 H 5,56 N 3,98%

*2-(3-Aminopropyl)-4-methoxy-phenylelessigsäure (12)*. Eine Lösung von 3,8 g roher Phtalimidosäure **11** in 150 ml Äthanol wurde mit 3,2 g wässrigem 85-proz. Hydrazinhydrat versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Der nach dem Eindampfen im Wasserstrahlvakuum erhaltene Rückstand wurde mit 150 ml Wasser versetzt. Die nach dem Erwärmen auf dem Dampfbad erhaltene klare Lösung wurde mit Salzsäure auf pH 5 eingestellt, mit Eis gekühlt und vom ausgefallenen Phtalylhydrazid (1,68 g) abfiltriert. Das Filtrat wurde auf 15 ml konzentriert und mit Natronlauge auf pH 7 eingestellt. Beim Kühlen mit Eis kristallisierten 1,6 g Aminosäure **12** vom Smp. 223–225°. Aus der Mutterlauge wurden nach weiterem Einengen noch 0,45 g vom Smp. 218–221° gewonnen. Nach Umlösen aus Wasser Smp. 228–230° (Zers.). IR.-Spektrum (KBr): 3250–2250 (breit), 2150 (schwach) und 1700–1400 (breit)  $cm^{-1}$ . NMR.-Spektrum ( $D_2O$ ):  $\delta = 2,45$  (2 H,  $CH_2CH_2CH_2$ ); 3,16 (2 H, Aryl- $CH_2CH_2$ ); 3,54 (2 H,  $CH_2N$ ); 4,16 (2 H,  $CH_2CO_2^-$ ); 4,28 (3 H,  $OCH_3$ ); 7,2–7,7 (CH-3, -5 und -6).

$C_{12}H_{17}NO_3$  (223,26) Ber. C 64,55 H 7,68 N 6,27% Gef. C 64,83 H 7,73 N 6,01%

*2-(3-Benzylamino-propyl)-4-methoxy-phenylelessigsäure (13)*. 30,56 g Phtalimidosäure **11** wurden wie oben beschrieben hydrazinolysiert und das entstandene Phtalylhydrazid abgetrennt. Das Filtrat wurde mit Salzsäure auf pH 7 eingestellt, mit 3,6 g Natriumhydroxid versetzt und zur Entfernung des überschüssigen Hydrazins abgedampft, wiederholt mit Wasser versetzt und eingengt. Der so erhaltene Rückstand wurde mit 50 ml Wasser und 12 g Benzaldehyd versetzt. Nach Abdampfen der Mischung wurde der Rückstand in 200 ml Methanol gelöst und portionenweise mit insgesamt 3,8 g Natriumborhydrid versetzt. Nach Stehen über Nacht wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und die Lösung mit Salzsäure auf pH 7 eingestellt. Nach dem Kühlen mit Eis kristallisierten 11,85 g Phenylelessigsäure **13**, und aus der Mutterlauge wurden weitere 1,31 g gewonnen. Eine aus 50-proz. wässrigem Äthanol umgelöste Probe von **13** schmolz bei 200–202°.

$C_{19}H_{23}NO_3$  (313,40) Ber. C 72,81 H 7,39 N 4,47% Gef. C 73,04 H 7,33 N 4,35%

*Ringschluss von 13 zum 3-Benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-8-methoxy-3-benzazocin-2(1H)-on (14)*. 4,1 g rohe Aminosäure **13** wurden in 100 ml Xylol suspendiert und 7 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei das gebildete Wasser kontinuierlich entfernt wurde. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Xylollösung lieferte nach Filtrieren und Abdampfen im Wasserstrahlvakuum 3,7 g kristallines Lactam **14**; nach Umlösen aus Essigester-Petroläther, Smp. 104–106°. IR.-Spektrum (KBr): 3010, 2945, 2525, 1645 und 1500  $cm^{-1}$ .

$C_{19}H_{21}NO_2$  (295,39) Ber. C 77,25 H 7,16 N 4,79% Gef. C 77,53 H 7,19 N 4,83%

*3-Benzyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-methoxy-3-benzazocin-hydrochlorid (15 · HCl)*. Eine Lösung von 3,7 g Lactam **14** in 50 ml Tetrahydrofuran wurde im Verlaufe von  $\frac{1}{2}$  Std. unter Rühren mit 30 ml einer 1 M Lösung von Diboran in Tetrahydrofuran versetzt, wobei die Reaktionstemperatur unter 3° gehalten wurde. Dann wurde die Mischung 1 Std. gekocht, abgekühlt, vorsichtig mit 30 ml 3 N Salzsäure versetzt, 1 Std. unter Rückfluss gekocht, vom Tetrahydrofuran im Wasserstrahlvakuum befreit und der Rückstand durch Zugabe von 10-proz. Natronlauge alkalisch gemacht. Man extrahierte mit Benzol, konzentrierte die vereinigten Benzolextrakte auf 10 ml und filtrierte durch 30 g Aluminiumoxid (Akt. I), die mit Benzol nachgewaschen wurden. Die vereinigten Benzollösungen lieferten durch Eindampfen 2,7 g Base **15** als farbloses Öl. Zur Bereitung des Hydrochlorids wurde die Base in 2-Propanol gelöst und mit Chlorwasserstoff versetzt. Nach wiederholtem Einengen im Wasserstrahlvakuum unter Zugabe von frischem 2-Propanol und nach Umlösen des festen Rückstandes aus 75 ml Essigester erhielt man 2,8 g *Hydrochlorid von 15*, Smp. 183–185°.

$C_{19}H_{23}NO \cdot HCl$  (317,86) Ber. C 71,80 H 7,61 Cl 11,15% Gef. C 71,89 H 7,74 Cl 11,01%

*1,2,3,4,5,6-Hexahydro-8-methoxy-3-benzazocin-hydrochlorid (16 · HCl)*. Eine Lösung von 2,7 g **15 · HCl** in 210 ml Eisessig wurde mit 0,5 g Palladiumkohle-Katalysator (10-proz.) versetzt und bei 30–40° unter 3 atü. Wasserstoffdruck hydriert. Nach dem Aufhören der Wasserstoffaufnahme wurde wie üblich aufgearbeitet. Man erhielt nach dem Eindampfen der Eisessiglösung und Auf-

nehmen des Rückstandes in 2-Propanol ein kristallines Hydrochlorid von **16**, das nach dem Umlösen aus 2-Propanol-Essigester 1,5 g Material vom Smp. 216–218°<sup>5)</sup> lieferte.

$C_{12}H_{17}NO, HCl$	Ber.	C 63,29	H 7,97	N 6,15	Cl 15,57%
(227,73)	Gef.	„ 63,13	„ 8,16	„ 5,97	„ 15,52%

1,2,3,4,5,6-Hexahydro-8-methoxy-3-methyl-3-benzazocin-hydrochlorid (**17** · HCl). Eine Lösung von 1,14 g **16**-Hydrochlorid in 200 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 0,42 g Natriumhydroxid in 5 ml Wasser und 1,5 ml 37-proz. Formaldehyd versetzt. Man gab 3 g Raney-Nickel-Katalysator zu und hydrierte bei Raumtemperatur. Nach üblichem Aufarbeiten und Einengen erhielt man ein gelbliches Öl, das in 25 ml Aceton-Benzol (1:1) gelöst und durch eine Säule von 10 g Aluminiumoxid (Akt. I) filtriert wurde. Nach Waschen mit 100 ml der Lösungsmittelmischung, Abdampfen, Versetzen mit Chlorwasserstoff in 2-Propanol und zweimaligem Umlösen des erhaltenen Hydrochlorids von **17** aus Essigester-2-Propanol wurde 1,01 g Material vom Smp. 204,5–206,5° erhalten.

$C_{13}H_{19}NO, HCl$	Ber.	C 64,58	H 8,34	N 5,80	Cl 14,66%
(241,76)	Gef.	„ 64,85	„ 8,42	„ 5,56	„ 14,39%

1,2,3,4,5,6-Hexahydro-8-hydroxy-3-methyl-3-benzazocin (**2**). 3 g eines chromatographisch reinen Präparates von **17** · HCl wurden in 40 ml 48-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure 2,5 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand mit Wasser versetzt und die Lösung über eine Säule von 50 ml Amberlite-IR4(Cl) durchgeleitet. Nach Waschen mit 200 ml Wasser wurden die vereinigten Lösungen abgedampft und der Rückstand mit Äthanol digeriert, bis er kristallisierte; dann wurde abgedampft. Das Salz wurde aus Äthanol-Essigester umgelöst und gab 2,5 g Hydrochlorid von **2**, Smp. 196–198°.

$C_{12}H_{17}NO, HCl$	Ber.	C 63,29	H 7,97	N 6,15	Cl 15,57%
(277,73)	Gef.	„ 63,58	„ 8,06	„ 5,95	„ 15,45%

Aus dem Hydrochlorid wurde auf übliche Weise die Base **2** bereitet; nach dem Umlösen aus Wasser-Äthanol, Smp. 168–171°. NMR.-Spektrum [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ = 1,57 (2 H, CH<sub>2</sub>-5); 2,24 (3 H, CH<sub>3</sub>N); 2,27 (2 H, CH<sub>2</sub>-6); 2,59, (6 H, CH<sub>2</sub>-1, -2 und -4); 6,52 und 6,88 (3 H, CH-7, -9 und -10); 8,95 (1 H, OH). Massenspektrum: m/e = 191.

$C_{12}H_{17}NO$ (191,26)	Ber.	C 75,35	H 8,96	N 7,32%	Gef.	C 75,10	H 9,12	N 7,24%
---------------------------	------	---------	--------	---------	------	---------	--------	---------

Die physikalischen Daten verdanken wir Herrn S. Traiman (IR.) und Dr. T. Williams (NMR.) aus unserer physikochemischen Abteilung (Leitung Dr. R. P. W. Scott). Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. F. Scheidl) ausgeführt.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] B. Pecherer, J. Stumpf & A. Brossi, Helv. 53, 763 (1970).
- [2] G. Stork, J. Amer. chem. Soc. 69, 576 (1947).
- [3] T. Chiemprasert, H. J. Rimek & F. Zymalkowski, Liebigs Ann. Chem. 685, 141 (1965).
- [4] W. L. Semon & V. R. Damerall, Org. Syntheses, Coll. Vol. 2, 204 (1948).

<sup>5)</sup> Der Smp. von **16** · HCl schwankt stark; in anderen Ansätzen wurde z. B. Smp. 238–240° (Zers.) beobachtet.