

175. Eine konformationsdirigierte Cyclisierung zum Octahydrophenanthridinsystem

von **Albert Fischli, Henri Hoffmann** und **Peter Michael Müller**

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

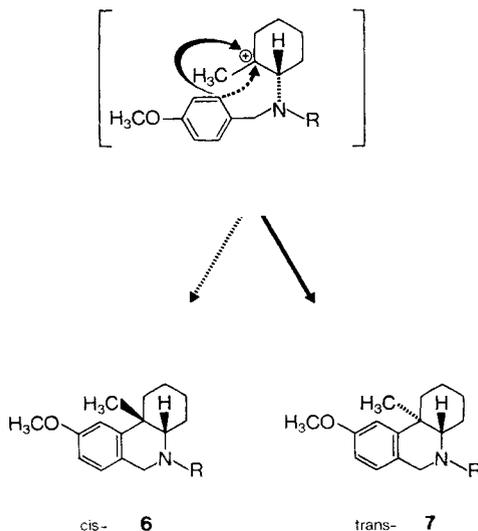
Herrn Prof. Dr. *V. Prelog* zum 70. Geburtstag gewidmet

(20. IV. 76)

A conformationally directed Cyclization to the Octahydrophenanthridine System. – *Summary.* The bicyclic precursors **5b** and **8b** are cyclized to the *cis*-fused phenanthridine derivative **6b** without any detectable formation of the corresponding *trans*-derivative **7b**. The conformational aspects of this stereoselective cyclization are discussed.

Bei der Synthese verschiedener *Amaryllidaceae*-Alkaloide [1] wird oft ein entsprechendes Octahydrophenanthridin als Grundbaustein herangezogen. Häufig tritt dabei ein *trans*-konfiguriertes Grundskelett auf (vgl. **7**, *Schema 1*), wie dies zum Beispiel bei den Lycorin- [2] und Crinin-Alkaloiden [3] der Fall ist. Andererseits zeigen die Chelidonin- [4] und Corynolin-Alkaloide [5] ein entsprechend *cis* konfiguriertes Benzo-octahydrophenanthridin-Grundgerüst¹⁾ (vgl. **6**, *Schema 1*). Abweichend vom

Schema 1



¹⁾ Chelidonin und Corynolin gehören zur Gruppe der Benzophenanthridinalkaloide. In älterer Literatur ist auch die Gruppenbezeichnung α -Naphthaphenanthridinalkaloide gebräuchlich.

klassischen Syntheseweg für Octahydrophenanthridine [6], bei welchem ausgehend von einem *m*-disubstituierten Derivat, das die beiden lateralen Ringe trägt, in einem abschliessenden Schritt der mittlere Ring geschlossen wird, wurde angestrebt, mit einem entsprechenden *p*-disubstituierten Derivat den im *Schema 1* angedeuteten Ringschluss durchzuführen. Dabei besteht nicht nur die Möglichkeit, das tertiäre Carbonium-Ion von der α -Seite her unter Ausbildung eines *cis*-konfigurierten Produktes der Struktur **6** anzugreifen, sondern unter den gleichen Reaktionsbedingungen können formal auch isomere, *trans*-konfigurierte Produkte des Typs **7** durch einen entsprechenden β -Angriff gebildet werden. Ausgehend von dieser *a priori* nicht stereoselektiven Annelierung wurde nun versucht, durch Variation des Substituenten R (vgl. *Schema 1*) zu einer stereoselektiven Cyclisierung zu gelangen. Als synthetische Vorläufer des im *Schema 1* dargestellten Carbonium-Ions wurden tertiäre Alkohole und ein endocyclisches Olefin herangezogen.

Herstellung der cyclisierbaren Substanzen. – Ausgehend von 1,2-Epoxycyclohexanoxid und *p*-Methoxybenzylamin wurde durch Erhitzen²⁾ von äquimolaren Mengen in Substanz das entsprechende *trans*-Hydroxy-amin-derivat [7] hergestellt, das als Hydrochlorid **1** (vgl. *Schema 2*) in kristalliner Form isoliert wurde. **1** wurde anschliessend in einem Zweiphasengemisch in Gegenwart von wässriger Natronlauge mit Chlorameisensäure-methylester zum Methylcarbamat **2** umgesetzt (*Schema 2*). Das ¹H-NMR.-Spektrum von **2** wies auf eine einheitliche Substanz hin, obwohl theoretisch zwei Rotamere³⁾ vorliegen könnten. Im Gegensatz dazu zeigten dann einige der im späteren Verlauf der Synthese erhaltenen Amide sowohl im ¹H-NMR.-Spektrum das Auftreten von zwei rotameren Verbindungen wie auch zum Teil ein dünnenschichtchromatographisches Verhalten, das auf das Vorhandensein von zwei Substanzen hinwies.

Das Hydroxy-methylcarbamat **2** wurde im nächsten Schritt zum Keto-methylcarbamat **3**⁴⁾ oxydiert⁵⁾, das in einer *Grignard*-Reaktion mit Methylmagnesiumjodid zum tertiären Alkohol **4** mit *cis*-Konfiguration umgesetzt wurde (*Schema 2*). Dabei entstanden neben dem gewünschten Hauptprodukt **4**, das in 60–64% Ausbeute anfiel, und 6–8% Edukt⁶⁾ noch 10–15% isomerer *trans*-Alkohol⁷⁾ 8).

Da alle Cyclisierungsversuche⁹⁾ mit *cis*-Alkohol **4** wie auch diejenigen mit dem dazu isomeren *trans*-Alkohol nicht zu Octahydrophenanthridinderivaten führten,

2) 16 Std. bei 125°, Ausbeute an **1** = 80%.

3) Die beiden Rotameren können formal ausgehend vom planaren Zustand mit maximaler Überlappung durch Drehung der (N–COOCH₃)-Bindung um 180° erhalten werden.

4) Im ¹H-NMR.-Spektrum verhält sich die Substanz einheitlich. Die beiden formal möglichen Rotameren lassen sich bei RT. nicht nachweisen.

5) Nach Jones [8]: 76–80% Ausbeute. Mit *Sarett*-Reagens [9]: 52–60% Ausbeute.

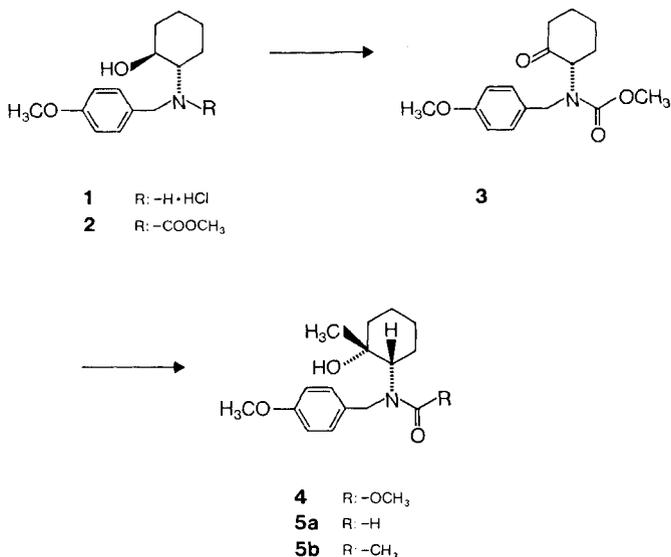
6) Evtl. durch Enolatbildung vor einem Angriff durch Methylmagnesiumjodid geschützt.

7) Identisch mit dem aus 1-Methyl-1,2-epoxycyclohexan und *p*-Methoxybenzylamin nach anschliessender Behandlung mit Chlorameisensäure-methylester erhaltenen tertiären *trans*-Alkohol.

8) Weder beim *cis*- noch beim *trans*-konfigurierten Alkohol liessen sich die beiden formal möglichen Carbamat-Rotameren nachweisen.

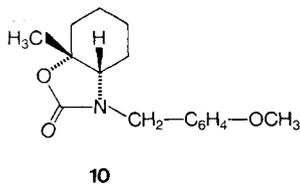
9) H₃PO₄ · BF₃ (1:1 Komplex), Polyphosphorsäure, Et₂O. BF₃ jeweils als Lösungsmittel eingesetzt.

Schema 2



wurde die Schutzgruppe R am Stickstoffatom (vgl. *Schema 1*), im oben diskutierten Falle eine Methoxycarbonylgruppe, durch andere Carbonylderivate ersetzt. Dazu wurde der *cis*-Alkohol **4** mit Kaliumhydroxid in Alkohol hydrolysiert, und das intermediäre Hydroxy-amin einerseits mit Ameisensäure-äthylester und einer katalytischen Menge Natriumalkoholat¹⁰⁾ zum entsprechenden Hydroxyformamid **5a** und andererseits mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin zum Hydroxy-acetamid **5b** umgesetzt (vgl. *Schema 2*). Als Nebenprodukt der Verseifung entstand das cyclische Carbaminsäurederivat **10** (*Schema 3*)¹¹⁾, dessen Bildung auf eine Beteiligung der tertiären

Schema 3



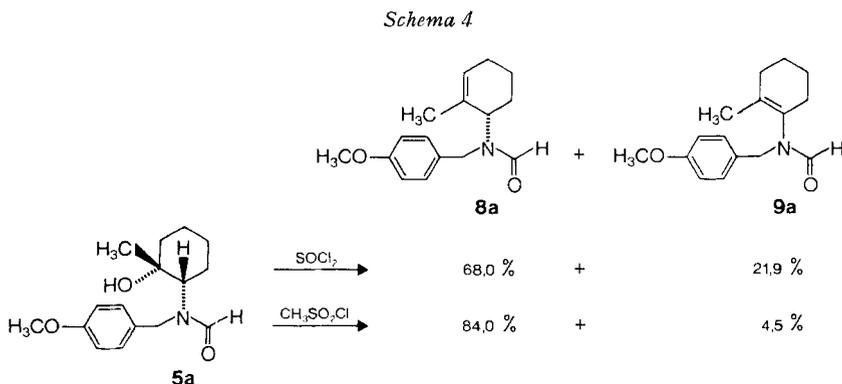
Hydroxygruppe während der basischen Hydrolyse hinweist. Das Hydroxyformamid **5a**, nicht aber das Acetamid **5b**, zeigte sich uneinheitlich in ¹H-NMR.-Spektrum. Durch Drehung der (N-CO)-Bindung des Formamids um 180° ausgehend vom planaren Zustand mit maximaler Überlappung kann nämlich formal sowohl eine *s-cis*- wie auch eine *s-trans*-Konfiguration erhalten werden, welche mit dem Verhalten

¹⁰⁾ 0,1 M Natriumalkoholatlösung in Alkohol.

¹¹⁾ Ausbeute: 5-7% unter den im exper. Teil angegebenen Verseifungsbedingungen.

des Formamids **5a** im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in Übereinstimmung steht. Während sich **5a** im DC. mit Essigester als Eluiermittel einheitlich verhält, erfolgt mit Äther eine unvollständige, aber nachweisbare Trennung der beiden Rotameren, wobei die Anwesenheit des isomeren *trans*-Formamid-Rotamerengemisches ($\text{OH/NCHO} = \textit{trans}$) aufgrund des R_f -Wertes ausgeschlossen werden kann.

Um neben den beiden isomeren tertiären Alkoholen¹²⁾ auch über das entsprechende endocyclische Olefin als synthetischen Vorläufer des im *Schema 1* angegebenen Carbonium-Ions zu verfügen, wurde das *cis*-Hydroxyformamid **5a** deshydratisiert. Mit Thionylchlorid in Methylenechlorid wurde aus **5a** ein Rohprodukt erhalten, in welchem zu 68% das gewünschte Olefinformamid **8a** und zu 21,9% Ausbeute das unerwünschte Enamid **9a** vorlag (vgl. *Schema 4*)¹³⁾. Beide Verbindungen wurden isoliert und cha-



rakterisiert, wobei jeweils wieder ein uneinheitliches Verhalten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nachzuweisen war, was wie oben diskutiert auf das Vorhandensein zweier rotamerer Verbindungen schliessen lässt. Die Behandlung des tertiären Alkohols **5a** mit Methansulfonsäurechlorid führte dagegen zu einem Gemisch, in welchem das unerwünschte Enamid **9a** nur noch in 4,5% Ausbeute nachzuweisen war (vgl. *Schema 4*). Nach einer chromatographischen Reinigung dieses Rohprodukts an einer Kieselsäule wurde **8a** in 81,5%¹⁴⁾ Ausbeute isoliert. Die unterschiedliche Produktverteilung in den beiden Deshydratisierungen könnte eventuell darauf zurückzuführen sein, dass bei der selektiveren Methode mit Methansulfonsäurechlorid in vermehrtem Masse als Zwischenprodukt ein cyclisches Oxazoliniumkation gebildet wird, aus welchem das exakt *antiperiplanar* angeordnete Wasserstoffatom gemäss *Schema 5* unter Ausbildung des gewünschten Produktes abgespalten wird. Das zweite abspaltbare Ringwasserstoffatom, dessen Entfernung zu einem Enamid führt, steht im Oxazolinium-Kation nicht exakt in der benötigten *antiperiplanaren* Lage¹⁵⁾.

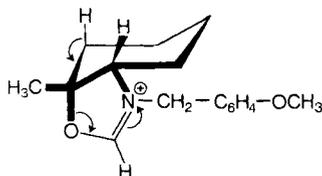
¹²⁾ Das hier nicht explizite diskutierte *trans*-Hydroxyformamid (Isomeres zu **5a**) wurde ausgehend von 1-Methyl-1,2-epoxycyclohexan und *p*-Methoxybenzylamin erhalten (vgl. Fussnote 7)).

¹³⁾ Die Zusammensetzung wurde gas-chromatographisch bestimmt (vgl. exper. Teil).

¹⁴⁾ Gehalt (gas-chromatographisch): 98,2% **8a** und 1,6% **9a**.

¹⁵⁾ Interessanterweise liess sich bei beiden hier erwähnten Deshydratisierungen nie ein Produkt mit exocyclischer Doppelbindung nachweisen.

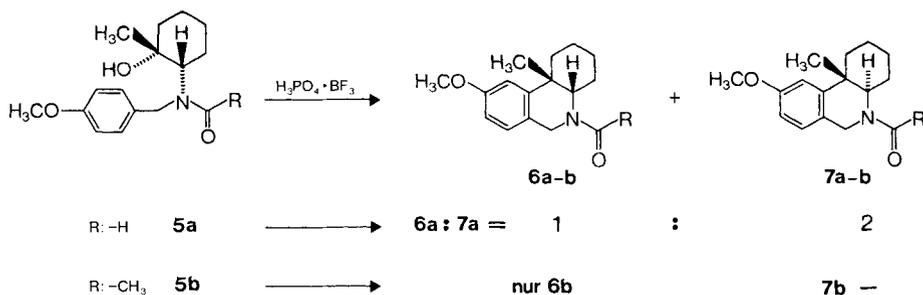
Schema 5



Neben den Formamidderivaten **5a** und **8a** wurden auch die entsprechenden Acetamide **5b** (*vide supra*) und **8b** (vgl. *Schema 9*) hergestellt. Olefinacetamid **8b** wurde aus **8a** durch Iminoesterbildung mit Triäthylxonium-tetrafluoroborat, Hydrolyse mit wässriger Kaliumhydrogencarbonatlösung und Umsatz mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin hergestellt.

Cyclisierungen. – Alle Cyclisierungsexperimente wurden unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführt, wobei der Phosphorsäure-Bortrifluorid-Komplex¹⁶⁾ bei Raumtemperatur jeweils als Lösungsmittel eingesetzt wurde. Ausgehend vom Hydroxyformamid **5a** wurde nach Behandlung über Nacht mit $H_3PO_4 \cdot BF_3$ -Komplex ein Gemisch isoliert, das nach Chromatographie in 82% anfiel und eine Zusammensetzung von **5a** (Edukt)/**6a** (*cis*-Phenanthridinderivat)/**7a** (*trans*-Phenanthridinderivat) im Verhältnis 1:1:2 aufwies (vgl. *Schema 6*). Dabei waren die beiden tri-

Schema 6



cyclischen Derivate **6a** und **7a** mit den auf unabhängigem Wege [6] synthetisierten, authentischen *cis*- und *trans*-Phenanthridinderivaten **6a** und **7a** identisch (DC., GC. und MS.).

Die Cyclisierung des Acetamidderivates **5b** führte zu einem Gemisch von **6b** (12–20%¹⁷⁾), dem Acetoxy-amin **11** (11–20%¹⁷⁾) (vgl. *Schema 7*) und dem Edukt **5b** (39%¹⁷⁾). Es wurde kein *trans*-Phenanthridinderivat **7b** nachgewiesen. Das isolierte *cis*-Phenanthridinderivat **6b** stimmte dünn-schichtchromatographisch, gas-chromatographisch und ¹H-NMR.-spektroskopisch mit auf unabhängigem Wege [6] synthetisiertem, authentischem **6b** überein.

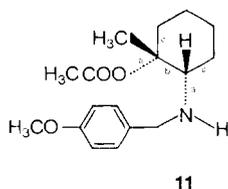
Die nicht besonders hohe Cyclisierungsausbeute der Reaktion mit **5a** bzw. **5b** könnte eventuell durch das Auftreten eines Oxazoliniumzwischenproduktes (vgl. *Schema 5*) erklärt werden, das unter den Cyclisierungsbedingungen stabil bleiben und

¹⁶⁾ Ca. 1:1 Komplex, *Fluka AG*, Buchs SG.

¹⁷⁾ Nach Chromatographie.

bei der wässrigen Aufarbeitung wieder zerfallen würde. Während bei der Annelierung des formylierten Eduktes **5a** mehr cyclisierte Produkte und weniger Edukt anfielen, führte der Ringschluss beim Acetamid **5b** in kleinerer Ausbeute zum tricyclischen Acetamid **6b**, wobei grössere Mengen von Edukt **5b** und umacetyliertem Edukt **11** (vgl. *Schema 7*) gebildet wurden. Diese Daten sind kongruent mit der etwas grösseren Nucleophilie des Acetamidsauerstoffatoms im Vergleich zum nucleophilen Charakter des entsprechenden Formamidsauerstoffatoms. Dadurch liesse sich bei der Ausbildung des tertiären Carbonium-Ions (vgl. *Schema 1*) unter den Cyclisierungsbedingungen im Falle des Acetamids **5b** eine vermehrte Oxaliumringbildung erklären. Dass sich wahrscheinlich ein solcher Oxazoliniumring bildet, wird durch das Auftreten des umacetylierten Edukts **11** (vgl. *Schema 7*) nahegelegt. Das isolierte Produkt enthielt neben Acetoxamin **11** noch zu ca. 20% ein Isomeres. Aus mechanistischen Gründen kann angenommen werden, dass in diesem Gemisch das (1*S**, 2*R**)-Isomere (vgl. **11**)

Schema 7

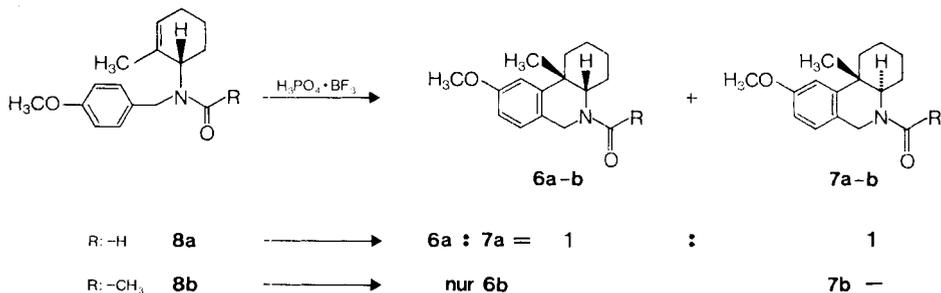


überwiegt. Es ist also naheliegend, dass als Zwischenprodukt nicht nur ein *cis*-Oxazoliniumsalz (vgl. *Schema 5*) sondern auch etwas *trans*-Oxazoliniumderivat gebildet wird.

Von den tricyclischen Produkten zeigten nur die zwei *cis*-konfigurierten Derivate **6a** und **6b** die beiden Amid-Rotameren, die sich im ¹H-NMR.-Spektrum klar erkennen liessen und im Falle von **6a** im Verhältnis von ca. 6:1 und bei **6b** von ca. 2:1 vorlagen. Bei den isomeren *trans*-Phenanthridinderivaten **7a** und **7b** wurden keine Amid-Rotameren nachgewiesen.

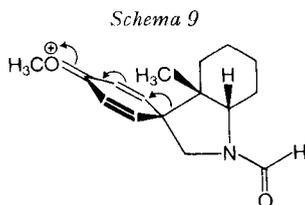
Die Cyclisierung des Olefinformamids **8a** mit Phosphorsäure-Bortrifluorid-Komplex bei 5–6° während 65 Std. führte nach Chromatographie in 56% Ausbeute zu einem (1:1)-Gemisch von zwei isomeren Produkten, die dünnschichtchromatographisch, gas-chromatographisch und ¹H-NMR.-spektroskopisch mit den beiden auf unabhängigem Wege [6] synthetisierten Phenanthridinderivaten **6a** und **7a**

Schema 8



identisch waren (vgl. *Schema 8*). Die Cyclisierung des Acetamidderivates **8b** führte nach Chromatographie in 22% Ausbeute zum *cis*-Phenanthridinderivat **6b**, das eine gute Übereinstimmung mit auf unabhängiger Weise [6] hergestelltem **6b** aufwies. Wiederum war kein entsprechendes *trans*-Phenanthridinderivat **7b** (unabhängig hergestellt nach [6]) nachweisbar. Wie schon bei den tertiären Alkoholen **5a** und **5b** zeigten also auch die Olefinderivate **8a** und **8b** für das Formamidderivat **8a** und das Acetamidderivat **8b** ein verschiedenes Verhalten.

Diskussion. – Bei der Cyclisierung ist einerseits der direkte nukleophile Angriff des zur Methoxygruppe *m*-ständigen aromatischen Kohlenstoffatoms auf das tertiäre Carbonium-Ion (vgl. *Schema 1*) formulierbar, wobei die neu zu knüpfende (C–C)-Bindung ohne mesomere Beteiligung der einsamen Elektronenpaare auf dem Methoxy-sauerstoffatom erstellt wird. Andererseits lässt sich unter deren Mitwirkung ein



spirocyclisches Zwischenprodukt formulieren, das sich unter Ringerweiterung über eine 1,2-Wanderung zum entsprechenden Phenanthridinderivat stabilisieren kann¹⁸⁾ (*Schema 9*). Die durchgeführten Experimente ermöglichen keinen Entscheid zwischen den beiden Varianten.

Die Formamidderivate **5a** und **8a**, die beide formal das im *Schema 1* dargestellte Carbonium-Ion ausbilden können, cyclisieren sich zu verschiedenen Gemischen der *cis*- und *trans*-Phenanthridinderivate **6a** und **7a**.

Die Acetamidderivate **5b** und **8b** ihrerseits cyclisierten sich ausschliesslich zum entsprechenden *cis*-Phenanthridinderivat **6b**, ohne dass das isomere *trans*-Derivat **7b** nachgewiesen werden konnte. Die Ausbeuten an **6b** lagen im Vergleich zu den Cyclisierungsausbeuten bei den Formamidderivaten **5a** und **8a** immer etwas tiefer.

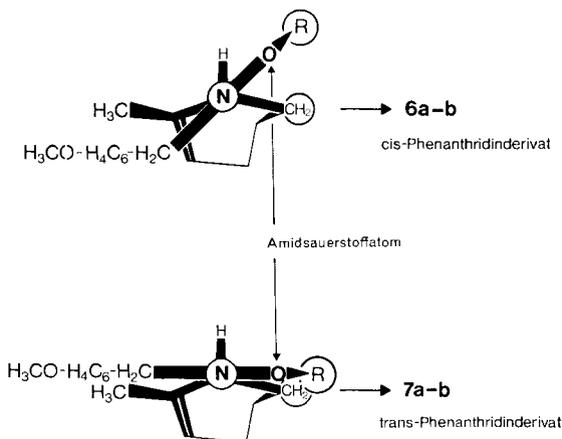
Bei der Annäherung an die beiden verschiedenen Übergangszustände, von denen der eine zu den *cis*- (**6a–b**) und der andere zu den *trans*-Phenanthridinderivaten (**7a–b**) führt, lassen sich die beiden im *Schema 10* dargestellten Konformeren formulieren. Dabei ist immer nur dasjenige der beiden möglichen Amid-Rotameren wiedergegeben, bei welchem das Amidsauerstoffatom ganz aus der Zeichnungsebene hervortritt. Damit ergibt sich eine Orientierung des variablen Substituenten R¹⁹⁾ nach hinten in Richtung der eingekreisten Methylengruppe des Cyclohexanrings²⁰⁾. Die beiden nicht gezeigten Amid-Rotameren, bei denen sich der Substituent R und das Amidsauerstoffatom in vertauschten Lagen befinden, zeigen bei wechselndem Substituenten R keine relevant verschiedenen intramolekularen Wechselwirkungen mehr und fallen für unsere Überlegungen ausser Betracht. Das im *Schema 10* oben

¹⁸⁾ Für (Spiro-dien)-Umlagerungen, vgl. [10].

¹⁹⁾ In unserem Falle R = H oder CH₃.

²⁰⁾ Die Doppelbindung des Cyclohexanringes steht stellvertretend für ein eventuelles tertiäres Carbonium-Ion.

Schema 10



dargestellte Konformere (Annäherung an den Übergangszustand in Richtung *cis*-Phenanthridinderivate **6a** und **6b**) weist eine *quasi synklinale* Anordnung des Substituenten R und der eingekreisten Methylengruppe des Cyclohexenrings auf. Die dadurch gegebene Distanz zwischen den beiden eingekreisten Gruppen gestattet auch bei etwas grösseren Substituenten R die Ausbildung der Konformation, die zu *cis*-Phenanthridinderivaten führt. Das bei der Annäherung an den Übertragungszustand der *trans*-Phenanthridinderivate **7a** und **7b** ausgebildete Konformere (Schema 11 unten) weist hingegen eine *quasi synperiplanare* Anordnung der beiden eingekreisten Gruppierungen auf. Dadurch entsteht, wie mit Modellen gezeigt werden kann, eine potentielle sterische Wechselwirkung, die sich für den Fall R=H noch nicht, beim Substituent R=CH₃ hingegen stark auswirken sollte. Unsere experimentellen Befunde zeigen, dass bei der Cyclisierung der Acetamidderivate (R=CH₃) ausschliesslich das *cis*-Octahydrophenanthridin **6b** gebildet wird. Die angeführten Überlegungen sind also mit den experimentellen Daten vereinbar und skizzieren eine Erklärungsmöglichkeit für unsere Resultate.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. – Die Smp. wurden auf einem Apparat nach Dr. *Tottoli* bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Elementaranalysen von allen Substanzen ergaben Werte innerhalb der Fehlergrenzen. Die Dünnschichtchromatogramme (DC.) wurden mittels DC-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ (*Merck*) durchgeführt und mit Jod oder Molybdätosphorsäure-Sprühreagens 3,5% (*Merck*) angefärbt. Die Banden der IR.-Spektren, die mit einem Apparat *Beckman* IR 9 ermittelt wurden, sind in cm⁻¹ angeführt. Die ¹H-NMR.-Spektren wurden auf folgenden Apparaten registriert: *Varian* A 60, *Varian* A 60 D und *Varian* HA 100, wobei die δ -Werte in ppm und die Kopplungskonstanten *J* in Hz angegeben sind. Wo für *AB*-Systeme zwei Werte für die chemische Verschiebung angeführt werden, handelt es sich um berechnete *A*-Werte [11]. Für die ¹H-NMR.-Spektren werden folgende Abkürzungen gebraucht: TMS = Tetramethylsilan (interner Standard, $\delta = 0$) *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *m* = Multiplett. Die Massenspektren (MS.) wurden auf einem MS. *AEI* (Manchester) aufgenommen, wobei nach den Massenzahlen *m/e* in Klammern die evtl. Interpretation und die relativen Intensitäten angegeben sind. Weitere Abkürzungen: i. V. = im Vakuum, RV. = Rotationsverdampfer, RT. = Raumtemperatur.

Wir danken den zentralen Forschungseinheiten (Leitung: Prof. Dr. *W. Boguth*) bestens für alle analytischen und spektroskopischen Daten.

Herstellung der cyclisierbaren Substanzen. – *N*-(*trans*-2-Hydroxy-cyclohexyl)-*N*-(*p*-methoxybenzyl)methylcarbamat (**2**) ($C_{16}H_{23}NO_4$; Mol.-Gew. 293,37) aus **1**. 50 g **1**²¹⁾ wurden mit 1,2 l 3*N* wässriger Natriumhydroxidlösung versetzt und der dabei entstandene Niederschlag mit 800 ml Methylenchlorid in Lösung gebracht. Das Zweiphasengemisch wurde heftig gerührt und tropfenweise mit 70,5 ml Chlorameisensäure-methylester versetzt. Nach 16 Std. Rühren bei RT. wurde die wässrige Phase abgetrennt und 2mal mit Äther gewaschen. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im RV. von den Lösungsmitteln befreit. Das zurückbleibende, harzartige Öl war im DC. einheitlich: 45,9 g (85%) rohes **2**, welches direkt für die folgende Stufe eingesetzt wurde. Zur Charakterisierung wurde dieses Rohprodukt an einer Silicagelsäule mit Essigester gereinigt: farbloses Öl vom Rf 0,45 (Essigester). – IR. (flüssig): 3452 (OH); 1693 (Carbamat); 1618, 1592, 1519 (Aromat), 1254, 1184, 1078 (Carbamat, Aryl-äther); 843, 821 (*p*-disubstituiertes Benzol). – ¹H-NMR. ($CDCl_3$): 0,5–2,5 (*m*, strukturiert, 10 H, $-CH_2-$, CH–N, OH); 3,2–4,0 (*m*, 1 H, CH–O); 3,72 (*s*, 3 H, OCH_3); 3,76 (*s*, 3 H, OCH_3); 4,43 (*AB*-System, $J_{AB} = 14,0$, 2 H, CH_2-N); 6,6–7,4 (*AA'BB'*-System, 4 H, CH aromatisch). – MS.: 293 (M^+ , 4,1), 194 ($M^+ - C_6H_{11}O$, 12,4), 121 ($CH_3OC_6H_4CH_2^+$, 100).

N-(2-Oxocyclohexyl)-*N*-(*p*-methoxybenzyl)methylcarbamate (**3**) ($C_{16}H_{21}NO_4$; Mol.-Gew. 291,35) aus **2**. 114 g Chromtrioxid wurden mit 99 ml konz. Schwefelsäure behandelt. Die dabei entstandene braune Paste wurde in 450 ml Wasser gegossen, und die rote Lösung tropfenweise unter Eiskühlung und starkem Rühren in eine Lösung von 154 g **2** in 1 l Aceton eingetragen. Nach Zugabe der Oxydationslösung wurde das Zweiphasengemisch getrennt, die wässrige Phase mit 2 l Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutral gewaschen und nach dem Trocknen i. V. im RV. von den Lösungsmitteln befreit. Das harzartige Rohprodukt (163 g) wurde chromatographisch an einer Silicagelsäule mit Äther als Eluiermittel gereinigt: 120 g (78,5%) farbloses, harzartiges Öl vom Rf 0,5 (Essigester). – IR. (flüssig): 1740 (Keton); 1705 (Carbamate); 1617, 1591, 1519 (Aromat); 1253 (Carbamate), 844, 823 (*p*-disubstituiertes Benzol). – ¹H-NMR. ($CDCl_3$): 1,2–2,7 (*m*, strukturiert, 9 H, $-CH_2-$, CH); 3,70 (*s*, 3 H, OCH_3); 3,80 (*s*, 3 H, OCH_3); 4,43 (*AB*-System, $J_{AB} = 16,5$, 2 H, CH_2-N); 6,60–7,30 (*AA'BB'*-System, 4 H, CH aromatisch). – MS.: 291 (M^+ , 0,5), 232 ($M^+ - COOCH_3$, 1,3), 194 ($M^+ - C_6H_9O$, 48), 121 ($CH_3OC_6H_4CH_2^+$, 100).

N-(2- α -Hydroxy-2- β -methyl-1- α -cyclohexyl)-*N*-(*p*-methoxybenzyl)methylcarbamate (**4**) ($C_{17}H_{25}NO_4$; Mol.-Gew. 307,4) aus **3**. 16,6 g Magnesiumspäne wurden unter Rühren in 300 ml absoluten Äther suspendiert und tropfenweise mit 35,2 ml Methyljodid in 300 ml Äther versetzt. Nach Zugabe von 300 ml Äther wurde 1 Std. bei RT. weitergerührt. Darauf wurden langsam 86 g rohes **3** in 300 ml Äther zugetropft; das Gemisch wurde mit 600 ml Äther verdünnt, 2 Std. bei RT. gerührt, mit Äther verdünnt und mit einer 5proz. Ammoniumchloridlösung versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige mehrmals mit Äther extrahiert und die organischen vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. V., im RV., vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt 77,0 g farbloses, harzartiges Rohprodukt²²⁾, das an einer Silicagelsäule mit Essigester/Hexan 1:1 weiter gereinigt wurde: 55,0 g (60,5%) **4** als farbloses Öl, Rf 0,5 (Essigester/Hexan = 1:1). – IR. (flüssig): 3438 (OH); 1679 (Carbamate); 1614, 1589, 1515 (Aromat); 1253 (Carbamate); 820 (*p*-disubstituiertes Benzol). – ¹H-NMR. ($CDCl_3$): 0,65–2,50 (*m*, strukturiert, 10 H, $-CH_2-$, CH–N, OH); 1,16 (*s*, 3 H, CH_3); 3,72 (*s*, 3 H, OCH_3); 3,80 (*s*, 3 H, OCH_3); 4,42 (*AB*-System, $J_{AB} = 15,5$, 2 H, CH_2-N); 6,65–7,35 (*AA'BB'*-System, 4 H, CH aromatisch). – MS.: 307 (M^+ , 7), 248 ($M^+ - COOCH_3$, 5), 194 (7), 180 (11), 121 ($CH_3OC_6H_4CH_2^+$, 100).

N-(2- α -Hydroxy-2- β -methyl-1- α -cyclohexyl)-*N*-(*p*-methoxybenzyl)-formamid (**5a**) ($C_{16}H_{23}NO_3$; Mol.-Gew. 277,36) aus **4**. In 600 ml einer 50proz., heissen, äthanolischen Lösung von Kaliumhydroxid wurden 19,5 g **4** gelöst in 300 ml Äthanol eingetragen. Nach 20 Std. Kochen unter Rückfluss und unter Stickstoff liess man erkalten, versetzte mit gesättigter NaCl-Lösung und extrahierte

²¹⁾ Hergestellt aus äquimolaren Mengen 1,2-Epoxy-cyclohexan und *p*-Methoxybenzylamin, in Substanz während 16 Std. bei 125° gerührt. Das entsprechende Hydrochlorid wurde aus Äthanol kristallisiert (80% Ausbeute).

²²⁾ Vgl. Herstellung von **3**.

²³⁾ Das Rohprodukt enthielt neben **4** (60,5%; Rf 0,5 (Essigester/Hexan 1:1)) noch Edukt (6%; Rf 0,43 (Essigester/Hexan 1:1)) und das isomere *trans*-Hydroxycarbamat (12%; Rf 0,33 (Essigester/Hexan 1:1); vgl. Fussnote 7)).

mehrmals mit Äther. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Magnesiumsulfat und Kaliumcarbonat getrocknet und i. V., im RV., von den Lösungsmitteln befreit. Das Rohprodukt (15,1 g)²⁴ wurde in 150 ml Ameisensäure-äthylester und 15 ml Äthanol gelöst und mit 5,8 ml einer 0,1 M Lösung von Natriumäthanolat in Äthanol versetzt. Die Lösung wurde 4 Tage unter Rückfluss und unter Stickstoff gekocht. Nach dem Erkalten verdünnte man mit Essigester und Wasser und extrahierte die wässrige Phase mehrmals mit Essigester. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit einer wässrigen Lösung von primärem Natriumphosphat gewaschen, getrocknet und i. V., im RV., von den Lösungsmitteln befreit. Das Rohprodukt (15,4 g), welches wenig **10** enthält (*vide infra*), wurde an einer Kieselgelsäule mit Essigester weiter gereinigt: 12,5 g (71%) **5a** in Form eines harzartigen Öls, Rf 0,38 (Essigester). – IR. (flüssig): 3428 (OH); 1651 (Amid); 1612, 1586, 1513 (Aromat); 848, 821, 803 (*p*-disubstituiertes Benzol). – ¹H-NMR. (~1:1)-Rotamerengemisch; CDCl₃: 0,7–3,2 (*m*, strukturiert, 10H, –CH₂–, CH–N, OH); 1,05 und 1,15 (2*s*, 3H, –C–CH₃ der 2 Rotameren); 3,75 und 3,78 (2*s*, 3H, OCH₃ der 2 Rotameren); 4,40 (*AB*-System, *J*_{AB} = 14,5) und 4,62 (*AB*-System, *J*_{AB} = 15,0) (zusammen 2H, CH₂–N der 2 Rotameren); 6,60–7,40 (2 *AA'**BB'*-Systeme, 4H, CH aromatisch); 8,22 und 8,45 (2*s*, 1H, N–CHO der 2 Rotameren). – MS.: 277 (*M*⁺, 10,5), 259 (*M*⁺ – H₂O, 2,5), 248 (3), 164 (25,4), 156 (5), 121 (CH₃OC₆H₄CH₂⁺, 100).

N-(2-*Hydroxy-2-β-methyl-1-α-cyclohexyl*)-N-(*p*-methoxybenzyl)acetamid (**5b**) (C₁₇H₂₅O₃N; Mol.-Gew. 291,39) aus **4**. 4 g **4** nach der basischen Verseifung von **4** entstehenden, intermediären Amino-alkohols (siehe Herstellung von **5a** aus **4**) wurden in einer Mischung von 9 ml Pyridin und 11 ml Essigsäure-anhydrid bei RT. über Nacht stehen gelassen. Dann wurden zum Gemisch *ca.* 250 ml 2N wässrige Kaliumhydrogencarbonatlösung und wenig Eis gegeben. Darauf wurde bei RT. gerührt, wobei langsam eine kristalline Fällung entstand. Diese wurde nach 3 Std. abfiltriert, kräftig mit Wasser gewaschen und im Wasserstrahlvakuum getrocknet. Das so erhaltene, fast farblose rohe Amid **5b** (6,1 g) zeigte nach Trocknung auf der Tonplatte einen Smp. von 114–116°. Umkristallisation aus Äthanol/Wasser ergab in zwei Portionen 4,17 g (89%) **5b**. Aus dem wässrigen Filtrat liessen sich mit Essigester weitere 0,3 g (6%) öliges, beim Stehenlassen kristallisierendes **5b** extrahieren. Zur Charakterisierung gelangte eine 2mal aus Äthanol/Wasser umkristallisierte Probe: farblose Kristalle, Smp. 115–115,5°, Rf 0,41 (Essigester). – IR. (KBr): 3422 (OH); 1622 (Amid); 1584, 1515 (Aromat); 1250, 1180, 1026 (Aryläther); 810 (*p*-disubstituiertes Benzol). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,17 (*s*, 3H, –C–CH₃); 1,20–2,00 (*m*, 8H, –CH₂–); 2,19 (*s*, etwas verbreitert, 3H, CH₃–C=O); *ca.* 3,3 (sehr breit, 1H, OH?); 3,83 (*s*, 3H, OCH₃); 3,70–5,00 (*m*, 3H, CH–N und CH₂-Aryl); 6,80–7,30 (*AA'**BB'*-System, 4H, CH aromatisch). – MS.: 291 (*M*⁺, 10), 121 (CH₃OC₆H₄CH₂⁺, 100).

N-(*p*-Methoxybenzyl)-N-(2-methyl-2-cyclohexen-1-yl)formamid (**8a**) und N-(*p*-Methoxybenzyl)-N-(2-methyl-1-cyclohexen-1-yl)formamid (**9a**) (beide: C₁₆H₂₁NO₂; Mol.-Gew. 259,35) aus **5a**. 530 mg **5a** wurden in 20 ml Methylenchlorid gelöst, mit 1,54 ml Pyridin versetzt und im Eisbad abgekühlt. Anschliessend wurde tropfenweise mit 0,51 ml Thionylchlorid versetzt und 1 Std. bei 0° weitergerührt. Die Lösung wurde mit Äther verdünnt und mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase nochmals mit Äther extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet und i. V., im RV., von den Lösungsmitteln befreit. Das Rohprodukt (450 mg) wies im Gas-Chromatogramm einen Gehalt von 74,6% **8a** (Ausbeute: 68%) und 24,1% **9a** (Ausbeute: 21,9%) auf. Mehrere analoge Ansätze wurden vereinigt und an einer Silicagelsäule mit Äther als Eluiermittel getrennt. **8a** und **9a** fielen als farblose, harzartige Substanzen an.

Charakterisierung von **8a**: Rf 0,45 (Äther). – IR. (flüssig): 1618 (Amid); 1614, 1585, 1512 (Aromat); 850, 814 (*p*-disubstituiertes Benzol). – ¹H-NMR. (~1:5)-Rotamerengemisch; CDCl₃: 1,25–2,30 (*m*, strukturiert 9H, –CH₂–, –C–CH₃); 3,40–3,90 (*m*, 1H, CH–N); 3,79 (*s*, 3H, OCH₃); 4,22 (*AB*-System, *J*_{AB} = 16) und 4,42 (*AB*-System, *J*_{AB} = 15) (zusammen 2H, CH₂–N der 2 Rotameren); 5,60–5,90 (*m*, 1H, H–C=C); 6,70–7,40 (*AA'**BB'*-System, 4H, CH aromatisch); 8,26 und 8,32 (2*s*, 1H, N–CHO der 2 Rotameren). – MS.: 259 (*M*⁺, 3,2), 164 (*M*⁺ – C₇H₁₁ (Methylcyclohexenyl), 100), 138 (36), 121 (CH₃OC₆H₄CH₂⁺, 72).

Charakterisierung von **9a**: Rf 0,53 (Äther). – IR. (flüssig): 1669 (Amid); 1619, 1591, 1519 (Aromat); 850, 816 (*p*-disubstituiertes Benzol). – ¹H-NMR. (~1:8)-Rotamerengemisch; CDCl₃:

²⁴) Es handelt sich hier um den intermediären *cis*-Amino-alkohol.

1,10–2,40 (*m*, strukturiert, 8H, $-\text{CH}_2-$); 1,32 (*s*, verbreitert, 3H, CH_3); 3,82 (*s*, 3H, OCH_3); 4,30–4,48 (*m*) und 4,55 (*s*) (zusammen 2H, CH_2-N der 2 Rotameren); 6,65–7,45 (*AA'BB'*-System, 4H, CH aromatisch); 8,02 und 8,29 (2*s*, 1H, $\text{N}-\text{CHO}$ der 2 Rotameren). – MS.: 259 (M^+ , 7,8), 138 (7,8), 121 ($\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^+$, 100).

N-(*p*-Methoxybenzyl)-*N*-(2-methyl-2-cyclohexen-1-yl)formamid (**8a**) ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$; Mol.-Gew. 259,35) aus **5a**. 4,2 g **5a** wurden in 70 ml Methylenchlorid gelöst, mit 12,2 ml Pyridin versetzt und im Eisbad abgekühlt. In die kalte Lösung wurden tropfenweise 4,7 ml Methansulfonsäurechlorid eingetragen. Die Lösung wurde während 16 Std. unter Rückfluss und unter Stickstoff gekocht, nach dem Erkalten mit Äther verdünnt, mit 1*N* Natriumhydroxid versetzt und ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Äther nachextrahiert, die organischen Phasen vereinigt, getrocknet und i. V., im RV., von den Lösungsmitteln befreit. Der Rückstand wurde 3mal in Toluol aufgenommen und i. V., im RV., das Lösungsmittel abgesogen. Der harzartige Rückstand (3,6 g) bestand gemäss Gas-Chromatogramm aus 91,3% **8a** (Ausbeute: 84,0%) und 4,9% **9a** (Ausbeute: 4,5%). Nach chromatographischer Reinigung an einer Kieselgelsäule mit Äther als Eluiermittel wurden 3,20 g (81,5%) **8a**²⁵⁾ als farbloses Öl isoliert.

N-(*p*-Methoxybenzyl)-*N*-(2-methyl-2-cyclohexen-1-yl)acetamid (**8b**) ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$; Mol.-Gew. 273,38) aus **8a**. 2,0 g **8a** wurden in 14 ml 1,5*M* Triäthylxonium-tetrafluorborat-Lösung in Methylenchlorid, welche 80 μl *N*-Äthyl-*N,N*-diisopropylamin enthält, gelöst und über Nacht bei RT. unter Argon stengelassen. Dann wurde mit Methylenchlorid verdünnt und 3mal sehr kräftig mit gesättigter wässriger Kaliumhydrogencarbonatlösung unter Zugabe von Eis ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen wurden mit Methylenchlorid nachgewaschen und die vereinigten organischen Phasen im RV. eingedampft. Das resultierende Öl wurde in Äther gelöst und mit gesättigtem wässrigem Kaliumhydrogencarbonat, mit 3*N* Salzsäure und mit Wasser ausgeschüttelt. Aus der sauren wässrigen Phase wurden nach Zugabe von überschüssigem Ammoniak und Extraktion mit Äther 1,43 g (80%) praktisch reines *N*-(2-Methyl-2-cyclohexen-1-yl)-*p*-methoxybenzylamin isoliert. Die organische Phase enthielt 0,3 g (15%) dünnenschichtchromatographisch reines Edukt **8a**.

0,60 g derart erhaltenes sekundäres Amin wurden in einem Gemisch von 2 ml Pyridin und 2,5 ml Essigsäure-anhydrid gelöst und über Nacht bei RT. unter Argon stengelassen. Dann wurde die Lösung mit Eis und wässriger Kaliumhydrogencarbonatlösung versetzt, 3 Std. gerührt und mit Äther extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das resultierende Öl wurde mit Äther an 30 g Silicagel chromatographiert. Es wurden 0,60 g (83%) reines **8b** erhalten, Rf 0,42 (Äther). – IR. (flüssig): 1649 (Amid), 1615, 1586, 1514 (Aromat); 1254, 1180, 1036 (Aryläther). – ¹H-NMR. (Rotamerer I/Rotamerer II *ca.* 2:1; CDCl_3): 1,54 (br. *s*, 3H, $-\text{C}-\text{CH}_3$); 1,30–2,20 (*m*, $-\text{CH}_2-$) und 2,01 (*s*, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$ des Rotameren I) (zusammen 7,7H); 2,22 (*s*, 1,3H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$ des Rotameren II); 3,77 (*s*, OCH_3 des Rotameren II) und 3,79 (*s*, OCH_3 des Rotameren I) (zusammen 3H); 4,14 bzw. 4,88 (*AB*-System, $J = 15,5$, CH_2 -Aryl des Rotameren II), überlagert durch 4,21 bzw. 4,44 (*AB*-System, $J = 16,5$, CH_2 -Aryl des Rotameren I) und durch 4,10–4,40 (*m*, $\text{CH}-\text{N}$ des Rotameren II) (zusammen 2,4H); 5,10–5,50 (*m*, 0,6H, $\text{CH}-\text{N}$ des Rotameren I); 5,58–5,82 (*m*, 1H, $\text{H}-\text{C}=\text{C}$); 6,70–7,30 (*m*, 4H, CH aromatisch). – MS.: 273 (M^+ , 1), 178 ($M^+ - \text{C}_7\text{H}_{11}$, 88), 152 ($M^+ - \text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, 70), 136 ($M^+ - \text{C}_7\text{H}_{11} - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}$, 100), 121 ($\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^+$, 99), 110 ($M^+ - \text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2 - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}$, 94).

(3*aS**, 7*aR**)-3-(*p*-methoxybenzyl)-7*αα*-methyl-3*a*, 4, 5, 6, 7, 7*a*-hexahydrobenz[d]oxazolidin-2-on (**10**) ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$; Mol.-Gew. 275,35) aus **4**. Die bei der Umsetzung **4** → **5a** beschriebene Chromatographie lieferte neben 12,5 g (71%) **5a** 980 mg (5,6%) **10** vom Smp. 99–102°. Umkristallisation aus Methylenchlorid/Hexan ergab farblose Kristalle vom Smp. 100–102° und Rf 0,60 (Essigester). – IR. (KBr): 1740 (Carbamat); 1610, 1586, 1516 (Aromat); 1245 (Carbamat); 853, 806 (*p*-disubstituiertes Benzol). – ¹H-NMR. (CDCl_3): 1,0–2,0 (*s*, strukturiert, 8H, $-\text{CH}_2-$); 1,33 (*s*, 3H, $-\text{C}-\text{CH}_3$); 3,05–3,35 (*m*, strukturiert, 1H, $\text{CH}-\text{N}$); 3,76 (*s*, 3H, OCH_3); 4,32 (*AB*-System, $J_{AB} = 15$, 2H, CH_2-N); 6,6–7,4 (*AA'BB'*-System, 4H, CH aromatisch). – MS.: 275 (M^+ , 6,5), 180 ($M^+ - \text{C}_7\text{H}_{11}$, 100), 134 (15), 121 ($\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^+$, 67).

²⁵⁾ Gas-chromatographische Reinheit: 98,2% **8a** und 1,6% **9a**.

²⁶⁾ Für die Charakterisierungsdaten von **8a** vgl.: **8a** und **9a** aus **5a**.

Cyclisierungsexperimente. – (*4a S**, *10b S**)-5-Formyl-9-methoxy-10b-methyl-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b-octahydrophenanthridin (**6a**) ($C_{16}H_{21}O_2N$; Mol.-Gew. 259,35) und (*4a R**, *10b S**)-5-Formyl-9-methoxy-10b-methyl-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b-octahydrophenanthridin (**7a**) ($C_{16}H_{21}O_2N$; Mol.-Gew. 259,35) aus **5a**. Zu 1,0 g **5a** wurden 12 ml Phosphorsäure-Bortrifluorid-Komplex¹⁶⁾ gegeben. Das Gemisch wurde unter Stickstoff bei RT. über Nacht gerührt, auf ca. 400 ml 2N wässrige Kaliumhydrogencarbonatlösung und Eis gegossen, mit Essigester extrahiert, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das resultierende gelbe Öl (880 mg) zeigte im DC. nebst wenig nicht identifizierten Produkten deutlich zwei nicht ganz getrennte Flecken vom Rf 0,15 bzw. 0,20 (Äther). Säulenchromatographie mit Äther an 30 g Silicagel lieferte 156 mg (82%) eines Gemisches, das dünnschichtchromatographisch, gas-chromatographisch (auch im Gemisch eingespritzt), massenspektroskopisch und ¹H-NMR.-spektroskopisch mit authentischen Produkten²⁷⁾ und mit dem Edukt verglichen wurde, und die folgende Zusammensetzung besass: **5a/6a/7a** 1,0:1,0:2,0 (GC.-Flächenvergleich).

Daten des auf unabhängigem Wege²⁷⁾ hergestellten **6a**: Rf 0,27 (Äther). – IR. (KBr): 1673 (Carbonyl); 1608, 1504, 1488 (Aromat); 1255, 1237, 1163, 1038 (Aryläther). – ¹H-NMR. (Rotamerer I/Rotamerer II 6:1; CDCl₃): 1,13 (s, 3H, CH₃); 1,0–1,90 (m, ≈ 7H, –CH₂–); 2,20–2,65 (m, ≈ 1H, –CH₂–); 3,10–3,50 (m, 1H, CH–N); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 4,21 bzw. 5,01 (AB-System, J = 17, 1,7H, CH₂-Aryl des Rotameren I) und 4,52 (s, 0,3H, CH₂-Aryl des Rotameren II); 6,60–7,30 (m, 3H, CH aromatisch); 8,20 (s, ≈ 0,85H, CHO des Rotameren I) und 8,30 (s, ≈ 0,15H, CHO des Rotameren II). – MS.: 259 (M⁺, 100), 244 (M⁺ – CH₃, 16), 204 (32), 174 (20). – GC.-Retentionszeit (5% OV 1, Kolonnenlänge 2 m, Stickstoff, 250°): 2,9 Min.

Daten des auf unabhängigem Wege²⁷⁾ hergestellten **7a**: Rf 0,22 (Äther). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,10 (s, 3H, –C–CH₃); 1,00–2,50 (m, 8H, –CH₂–); 3,10–3,60 (m, 1H, CH–N); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 4,15 bzw. 5,28 (AB-System, J = 17,5, 2H, CH₂-Aryl); 6,65–7,30 (m, 3H, CH aromatisch); 8,29 (s, 1H, CHO). – GC.-Retentionszeit (5% OV 1, Kolonnenlänge 2 m, Stickstoff, 250°): 4,3 Min.

(*4a S**, *10b S**)-5-Acetyl-9-methoxy-10b-methyl-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b-octahydrophenanthridin (**6b**) ($C_{17}H_{23}O_2N$; Mol.-Gew. 273,38) und N-(2-Methylcyclohexyl)-p-methoxybenzylamin (**11**) ($C_{17}H_{25}O_2N$; Mol.-Gew. 291,39) aus **5b**. Zu 2,58 g **5b** wurden 20 ml Phosphorsäure-Bortrifluorid-Komplex¹⁶⁾ gegeben. Es wurde während 5 Std. bei RT. unter Stickstoff gerührt. Dann wurde auf ca. 500 ml 2N wässrige Kaliumhydrogencarbonatlösung und Eis gegossen, mit Essigester extrahiert, mit Kaliumhydrogencarbonatlösung und mit wenig Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das so erhaltene, ölige Gemisch (1,68 g) wurde mit Äther/Methylenchlorid 9:1 an 67 g Silicagel chromatographiert, wobei zuerst 1,10 g eines Gemisches von **11** und wenig Edukt **5b** und dann 0,28 g (12%) **6b** eluiert wurden. Dieses letztere stimmte dünnschichtchromatographisch, gas-chromatographisch (auch im Gemisch eingespritzt) und ¹H-NMR.-spektroskopisch gut mit authentischem **6b**²⁷⁾ überein. Das Gemisch von **11** und Edukt **5b** wurde mit Essigester/Triäthylamin 10:1 an 50 g Silicagel rechromatographiert. Es resultierten 0,27 g (10%) **5b** und 0,52 g (20%) reines **11**, welches zur Charakterisierung gelangte. Aus den von der wässrigen Aufarbeitung stammenden vereinigten Hydrogencarbonat-Phasen wurden nach Zugabe von ca. 100 ml konz. wässrigem Ammoniak mit Essigester 0,84 g eines Gemisches extrahiert, das aus Edukt **5b** und sehr wenig **11** bestand, und aus dem nach Chromatographie mit Essigester/Triäthylamin 10:1 an 50 g Silicagel 0,75 g (29%) reines **5b** gewonnen wurde. Wie aus dem ¹H-NMR.-Spektrum ersichtlich ist, bestand **11** höchstwahrscheinlich aus einem Gemisch der beiden epimeren Acetoxyverbindungen im Verhältnis von ca. 1:4, wobei das (1S*, 2R*)-Isomere überwiegt (vgl. theor. Teil): farbloses Öl, Rf 0,57 (Essigester/Triäthylamin 10:1). – IR. (flüssig): 3366 br. (NH); 1734 (Estercarbonyl); 1615, 1588, 1516 (Aromat); 1253 (Ester). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,10–2,30 (m, mit herausragendem s bei 1,54 und 1,98 von CH₃ und CH₃CO des (1S*, 2R*)-Isomeren, und bei 1,62 und 2,01 von CH₃ und CH₃CO des (1R*, 2R*)-Isomeren, zusammen 15H, –CH₂–, –C–CH₃ und CH₃–C=O); 2,70–3,00 (m, 1H, CH–N); 3,82 (s, 3H, OCH₃) überlagert von 3,72 bzw. 3,84 (AB-System, J ≈ 14, 2H, CH₂-Aryl); 6,80–7,45 (AA'BB'-System, 4H, CH aromatisch). – MS.: 291 (M⁺, 2), 121 (CH₃OC₆H₄CH₂⁺, 100).

Daten des auf unabhängigem Wege²⁷⁾ hergestellten **6b**: Rf 0,30 (Essigester). – IR. (KBr): 1643 (Amidcarbonyl); 1615, 1582, 1501 (Aromat); 1244, 1136, 1042 (Aryläther). – ¹H-NMR. (Rotamerer I/Rotamerer II 2:1; CDCl₃): 1,12 (s, –C–CH₃ des Rotameren II), 1,17 (s, CH₃ des

²⁷⁾ Hergestellt in zu [6] analoger Weise.

Rotameren I) und 1,00–1,90 (*m*, –CH₂–) (zusammen 10H); 2,20 (*s*, etwas verbreitert, CH₃CO) und 2,00–2,70 (*m*, –CH₂–) (zusammen 4H); 3,40–3,90 (*m*, H–C–N des Rotameren I) und 3,80 (*s*, OCH₃) (zusammen 3,65H); 4,25 bzw. 5,05 (*A B*-System, *J* = 18, 2H–C–Aryl des Rotameren I), 4,20–4,70 (*m*, CH–N des Rotameren II) und 4,59 (etwas verbreitertes *s*, 2H–C–Aryl des Rotameren II) (zusammen 2,35H); 6,65–7,30 (*m*, 3H, CH aromatisch). – MS.: 273 (*M*⁺, 100), 258 (*M*⁺ – CH₃, 9), 230 (*M*⁺ – CH₃CO, 36), 174 (35). – GC.-Retentionszeit (5% OV 1, Kolonnenlänge 2 m, Stickstoff, 250°): 2,8 Min.

In einem analogen Ansatz mit nicht kristallisiertem **5b** wurden 20% **6b** und 12% **11** isoliert.

Daten des auf unabhängigen Wege²⁷ hergestellten **7b**²⁸: Rf 0,44 (Essigester). – IR. (flüssig): 1659 (Amidcarbonyl); 1613, 1583 (Aromat); 1281, 1231, 1177, 1041 (Aryläther); 805 (Aromat). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,0–2,9 (*m*, strukturiert, 8H, –CH₂–); 1,31 (*s*, 3H, –C–CH₃); 2,19 (*s*, 3H, CH₃CO); 3,28 (*d* × *d*, *J* = 3,5, *J* = 11,0, 1H, CH–N); 3,82 (*s*, 3H, OCH₃); 4,67 (*A B*-System, *J*_{AB} = 15,5, 2H, CH₂–N); 6,60–7,20 (*m*, stark strukturiert, 3H, aromatisch). – MS.: 273 (*M*⁺, 100), 258 (*M*⁺ – CH₃, 8,7), 230 (44), 214 (30), 199 (31,5), 173 (25).

(4*a* S*, 10*b* S*)-5-Formyl-9-methoxy-10*b*-methyl-1, 2, 3, 4, 4*a*, 5, 6, 10*b*-octahydrophenanthridin (**6a**) (C₁₆H₂₁O₂N; Mol.-Gew. 259,35) und (4*a* R*, 10*b* S*)-5-Formyl-9-methoxy-10*b*-methyl-1, 2, 3, 4, 4*a*, 5, 6, 10*b*-octahydrophenanthridin (**7a**) (C₁₆H₂₁O₂N; Mol.-Gew. 259,35) aus **8a**. 291 mg **8a** wurden in 5 ml Phosphorsäure-Bortrifluorid-Komplex¹⁶) aufgeschlämmt und während 65 Std. bei 5–6° unter Argon gerührt. Das Gemisch wurde auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (318 mg) zeigte im DC. (Äther) zwei überlappende, starke Flecken vom Rf 0,22 bzw. 0,26. Durch präparative Schichtchromatographie an 2 Dickschichtplatten (Meyck) mit Äther wurden die diesen Flecken entsprechenden Produkte als Gemisch isoliert (162 mg, 56%). Dünnschicht-, gas-chromatographischer (auch im Gemisch eingespritzt) und NMR-spektroskopischer Vergleich mit authentischen Produkten²⁷) zeigte, dass das Gemisch aus **6a** und **7a** im Verhältnis von ca. 1:1 vorlag.

(4*a* S*, 10*b* S*)-5-Acetyl-9-methoxy-10*b*-methyl-1, 2, 3, 4, 4*a*, 5, 6, 10*b*-octahydrophenanthridin (**6b**) (C₁₇H₂₃O₂N; Mol.-Gew. 273,38) aus **8b**. 600 mg **8b** wurden in 5 ml Phosphorsäure-Bortrifluorid-Komplex¹⁶) gelöst und über Nacht bei RT. unter Stickstoff gerührt. Dann wurde auf wässrige 2*N* Kaliumhydrogencarbonatlösung und Eis gegossen, mit Essigester extrahiert, getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene gelbe Öl (422 mg) zeigte im DC. (Essigester) nebst vor allem polareren, nicht identifizierten Produkten einen deutlichen Fleck für **6b** (Rf 0,27), aber keinen Flecken für **7b** (Rf 0,36). Chromatographie mit Essigester an 20 g Silicagel lieferte 130 mg (22%) dünn-schichtchromatographisch, gas-chromatographisch (auch im Gemisch eingespritzt) und ¹H-NMR-spektroskopisch gut mit authentischen **6b**²⁷) übereinstimmendes Produkt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] vgl.: R. H. F. Manske, 'The Alkaloids, Chemistry and Physiology', Academic Press, New York, San Francisco and London, Vol. VI, 289 (1960); Vol. XI, 307 (1968); Vol. XV, 83 (1975).
- [2] vgl.: R. H. F. Manske, 'The Alkaloids, Chemistry and Physiology', Academic Press, Vol. XV, 88 (1975).
- [3] vgl.: R. H. F. Manske, 'The Alkaloids, Chemistry and Physiology', Academic Press, Vol. XV, 121 (1975).
- [4] vgl.: R. H. F. Manske, 'The Alkaloids, Chemistry and Physiology', Vol. XV, 241 (1975); M. Shamma, 'The Isoquinoline Alkaloids', Academic Press, New York and London 1972, S. 315; zur Synthese: W. Oppolzer & K. Keller, J. Amer. chem. Soc. 93, 3836 (1971).
- [5] vgl.: R. H. F. Manske, 'The Alkaloids, Chemistry and Physiology', Vol. XV, 241 (1975); 'The Alkaloids', Vol. 4, Review of the Literature 1972–1973, The Chemical Society, London 1974; M. Shamma, 'The Isoquinoline Alkaloids', Academic Press, New York and London 1972, S. 315; M. Onda, M. Cotoh & J. Okada, Chem. pharm. Bull. Japan 1975, 1561.
- [6] vgl.: C. F. H. Allen, 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', Interscience Publishers Inc., New York and London 1958, Vol. XII, S. 282; R. C. Elderfield, 'Heterocyclic Compounds', John Wiley and Sons Inc., London 1952, Vol. 4, S. 596; S. Sugawara & K. Kodama, Ber. deutsch. chem. Ges. 675 (1939).

²⁸) Wird während der Cyclisierung nicht gebildet.

- [7] Zur Herstellung von *cis*- und *trans*-2-Aminocyclohexanolen vgl.: *G. E. McCasland & D. A. Smith*, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2190 (1950); *G. Drehfahl, G. Heublein & S. Lochner*, J. prakt. Chem. **32**, 70 (1966).
Zur Reaktivität von *cis*- und *trans*-2-Aminocyclohexanolen vgl.: *E. Gil-Av*, J. Amer. chem. Soc. **81**, 1602 (1959).
- [8] vgl.: *C. Djerassi, R. F. Engle & A. Bowers*, J. org. Chemistry **21**, 1547 (1956).
- [9] vgl.: *G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler & L. H. Sarett*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 (1953).
- [10] *D. H. Hey*, Quart. Rev. **25**, 483 (1971); *D. H. Hey, J. A. Leonard, T. M. Moynehan & C. W. Rees*, J. chem. Soc. **1961**, 232.
- [11] *L. M. Jackman & S. Sternhell*, 'Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry', Pergamon Press, Oxford 1969, S. 129.

176. Microbial Transformation of (-)- Δ^1 -3,4-*trans*-Tetrahydrocannabinol by *Cunninghamella blakesleeana* LENDER

by **Michael Binder**

Institut für Physiologische Chemie der Ruhr-Universität, D-463 Bochum, Postfach 2148,
Deutsche Bundesrepublik

(12. IV. 76)

Summary. Incubation of (-)- Δ^1 -3,4-*trans*-tetrahydrocannabinol (= Δ^1 -THC; **3**) with stationary cultures of *Cunninghamella blakesleeana* LENDER (*Zygomycetales*) (ATCC 8688a) yielded a number of metabolic conversion products. Isolation and structure elucidation of 6 α -hydroxy- Δ^1 -THC (**4**), the potential psychoactive 3"-hydroxy- Δ^1 -THC (**2**) and 4"-hydroxy- Δ^1 -THC (**1**), and the hitherto unknown metabolites 4"-hydroxy-6-oxo- Δ^1 -THC (**5**), 4",6 α -dihydroxy- Δ^1 -THC (**7**) and 4",7-dihydroxy- Δ^1 -THC (**6**) is described.

1. Introduction. – Since the first major metabolite of (-)- Δ^1 -3,4-*trans*-tetrahydrocannabinol¹⁾ (= Δ^1 -THC; **3**), 7-hydroxy- Δ^1 -THC, was isolated in 1970 from *in vitro* incubations using a rat liver microsomal preparation [2] [3], a number of hydroxylated or oxygenated metabolic conversion products of Δ^1 -THC (**3**) have been described. These include 6 α -hydroxy- Δ^1 -THC (**4**), 6 β -hydroxy- Δ^1 -THC, 1,2 α -epoxy- Δ^1 -THC, 6-oxo- Δ^1 -THC and 7-oxo- Δ^1 -THC. Recently *Widman et al.* [4] reported the isolation of two sidechain hydroxylated metabolites of Δ^1 -THC (**3**), 3"-hydroxy- Δ^1 -THC (**2**) and 4"-hydroxy- Δ^1 -THC^{1a)} (**1**), formed by conversion of **3** in the perfused dog lung.

It has been demonstrated by *Perez-Reyes et al.* [5], that two of the monohydroxylated metabolites, 7-hydroxy- Δ^1 -THC and 6 β -hydroxy- Δ^1 -THC are of considerable psychotropic activity in man, the former being equipotent, the latter about 1/3 as potent as Δ^1 -THC (**3**). Synthetically prepared sidechain hydroxylated derivatives of Δ^6 -THC [6] have been administered to rhesus monkeys [7]. This seems to be a suitable laboratory animal to correlate THC induced behavioral changes with psychotropic activity. The results indicate that, compared to Δ^6 -THC, 3"-hydroxy- Δ^6 -THC is several times as potent while 5"-hydroxy- Δ^6 -THC is about equipotent and

1) The monoterpenoid numbering for cannabinoids [1] (*cf. Scheme 2*) is used in this paper: Δ^1 -THC corresponds to Δ^9 -THC of the IUPAC nomenclature.

1a) *Added in proof:* Independent of our work, the formation of 4"-hydroxy- Δ^1 -THC (**1**) by biotransformation of Δ^1 -THC (**3**) has been reported by *Robertson et al.* [21].