

66. Chemische und pharmakologische Studien über Derivate des Benzo[de]chinolins. II

10. Mitteilung über natürliche und synthetische Isochinolinderivate¹⁾

von Janos Borgulya, Marcel Gerold, Fernand Schneider und Karl Bernauer
Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4000 Basel

Zum ehrenden Andenken an Professor Dr. Dr. h. c. Hans Schmid,
der am 24.3.1977 seinen 60. Geburtstag gefeiert hätte

(17. XII. 76)

Chemical and Pharmacological Studies on Derivatives of Benzo[de]quinoline, II

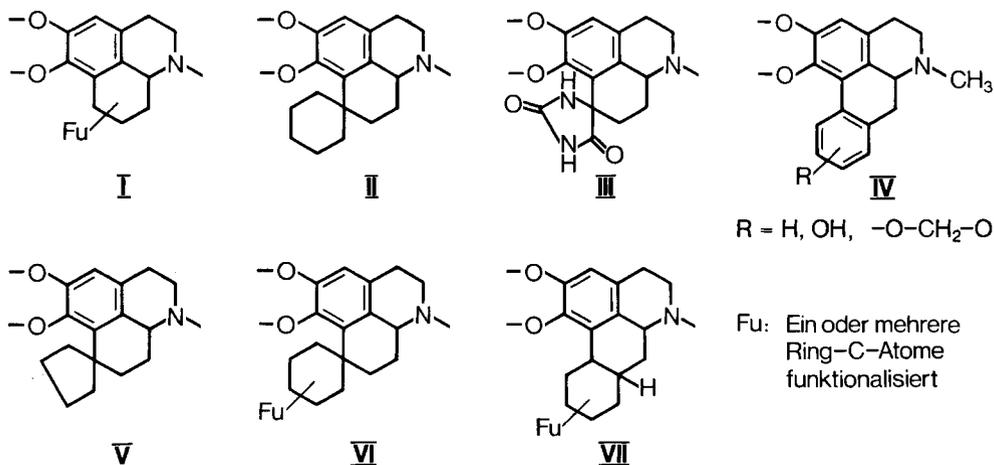
Summary

Spirocompounds of type V (**12–18**) were synthesized by a carbenium ion cyclization reaction of the intermediates **7** and **11**, respectively. **7** was prepared from 2-oxocyclopentanepropionic acid *via* **1**, **2**, and **4–6**; **11** from the same starting material *via* **1**, **2**, and **8–10**. – The spiro[7*H*-benzo[de]quinolin-7,1'-cyclohexan]-2'-one **27** and other compounds of type VI could be synthesized from the (1-isoquinolyl)ethyl-cyclohexanone **25**: **25** is hydroxylated to the hydroxyketone **26**; treatment of **26** with a mixture of sulfuric acid and oleum gives **27**. The structure of **27** has been proved by transformation into the known spirocyclohexane **33**. – Aporphine analogues of type VII (**38**, **39**) were synthesized from the cyclic ketone **34** *via* either the formylketone **35** and its methyl vinyl ketone adducts **36** and **37** or the methyl ethynyl ketone adduct **40**. Compound **40** has also been cyclized to the 10-hydroxy-aporphine **42**. 9 compounds of the types mentioned have been screened for hypotensive action in rats, and partly in cats and dogs. Only compound **13** · HCl proved to be (moderately) active in rats and dogs.

In früheren Mitteilungen dieser Reihe haben wir Derivate des Benzo[de]chinolins vom Typus I und Spiroverbindungen der Typen II und III beschrieben [1] [2]. Alle diese Verbindungen waren im Hinblick auf ihre konstitutionelle Verwandtschaft mit Aporphin-Alkaloiden des Substitutionsmusters IV und damit auf eine mögliche hypotensive Wirkung synthetisiert und pharmakologisch geprüft worden. Wir haben diese Arbeiten weitergeführt und eine Reihe neuer Strukturen der Typen V, VI und VII hergestellt und untersucht. Nachstehend wird darüber unter Beschränkung auf die wichtigsten Verbindungen berichtet.

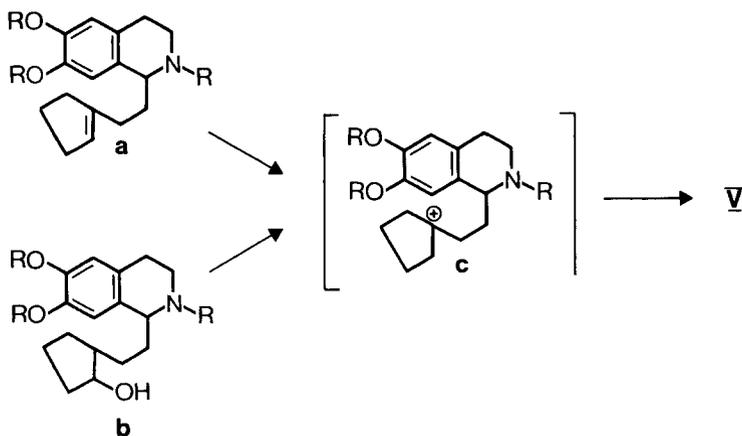
¹⁾ 9. Mitt. [1]; dort versehentlich als 8. Mitt.

Schema 1



1. Chemischer Teil. – 1.1. *Verbindungen des Typus V.* In Analogie zum Syntheschema in unserer Mitteilung [2] sahen wir die Herstellung von Verbindungen des Typus V durch eine intramolekulare Carbeniumionenreaktion vor (siehe *Schema 2*).

Schema 2

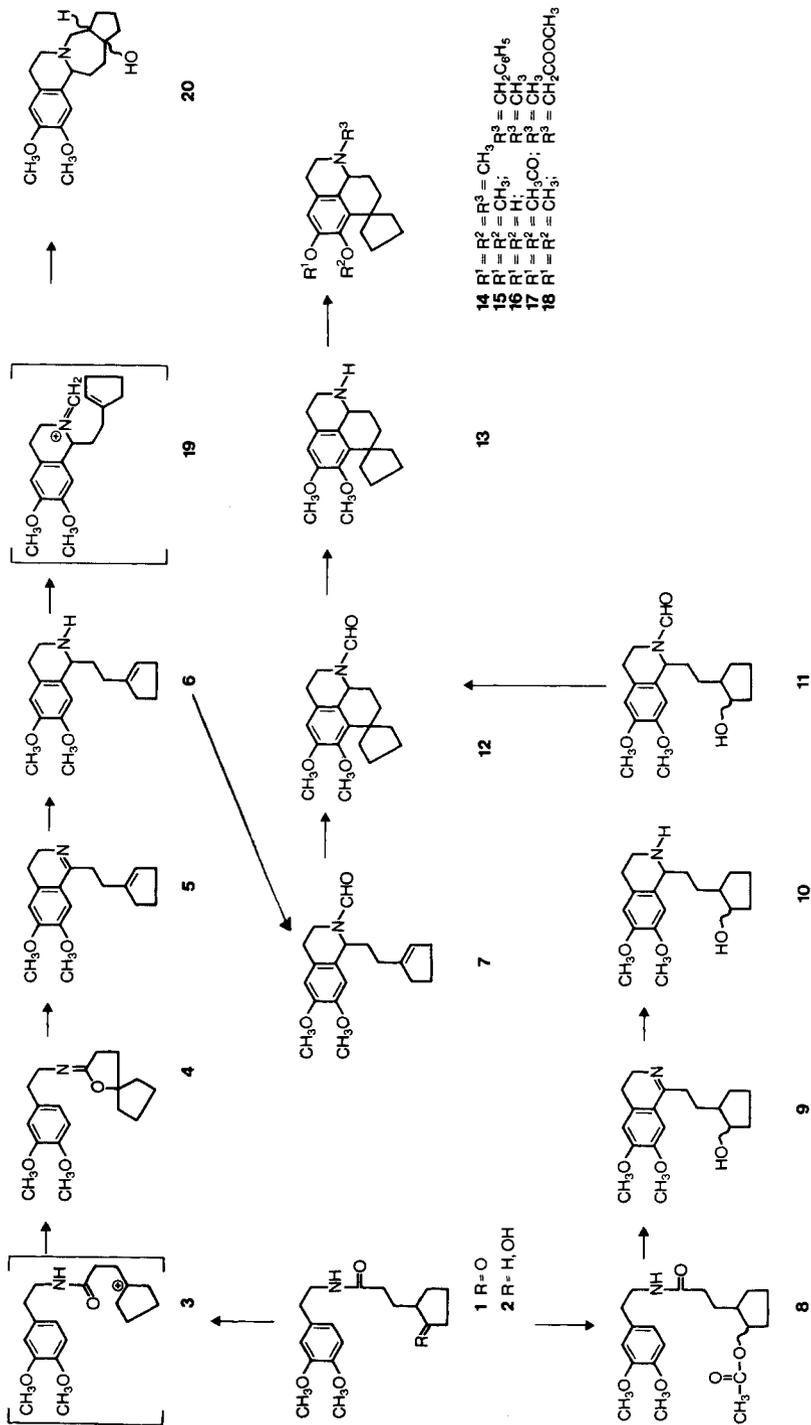


Sie wurde mit dem Olefin **7** bzw. dem sekundären Alkohol **11** als Carbeniumion-Vorstufen der Typen **a** und **b** verwirklicht (*Schema 3*). Beide Verbindungen lassen sich über das Zwischenprodukt **2** gewinnen. Dieses wird seinerseits durch Natriumborhydrid-Reduktion des aus 2-Oxocyclopentanpropionsäure und 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)äthylamin (= Homoveratrylamin) gut zugänglichen Ketoamids **1** erhalten²⁾. **2** ist sterisch einheitlich, die relative Konfiguration ist jedoch nicht ermittelt worden.

2 geht unter der Einwirkung von 100proz. Phosphorsäure oder von Polyphosphorsäure bei 100° in das Alkoxyimin **4** über (90–100%). Diese Cyclisierung dürfte über

²⁾ Die Herstellung von **1** wurde von Herrn Dr. Grüssner ausgearbeitet.

Schema 3



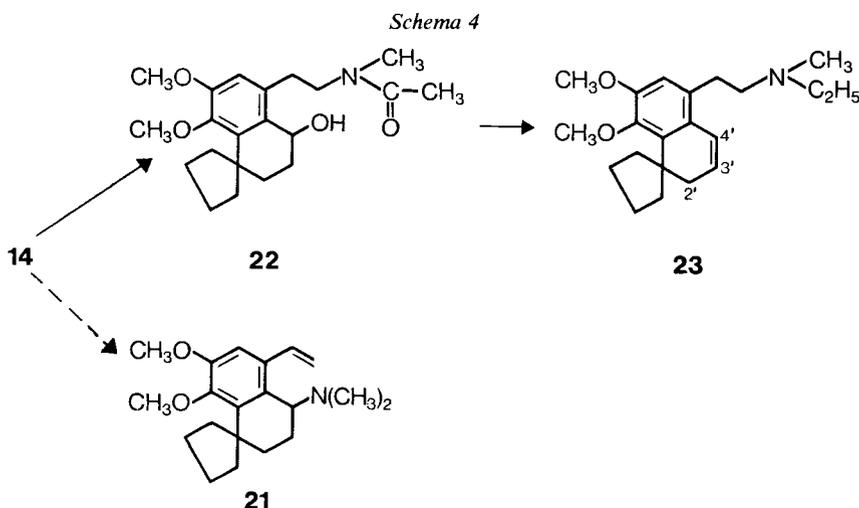
das Carbeniumion **3** ablaufen. Die Konstitution **4** folgt aus den spektroskopischen Daten, vor allem aus dem ^{13}C -NMR.-Spektrum³⁾. In CDCl_3 -Lösung liegt **4** als ein Gemisch der geometrischen Isomeren (*ca.* 4:1) vor. Unter der Einwirkung von Phosphoroxychlorid in siedendem Toluol wird es in das gewünschte Dihydroisochinolin **5** übergeführt (*ca.* 100%). Natriumborhydrid-Reduktion von **5** liefert das Tetrahydroisochinolin **6** (45,4%), dessen N-Atom vor der Cyclisierung zu einer Spiroverbindung des Typs V zu blockieren ist.

Beim Versuch zur *N*-Methylierung von **6** mit Formaldehyd/Ameisensäure erhält man statt des gewünschten Derivates eine Verbindung **20**, $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3$. Nach dem 90-MHz- ^1H -NMR.-Spektrum in DMSO-d_6 handelt es sich um einen tertiären Alkohol (Singulett für OH bei 3,92 ppm). Anhand des 270-MHz- ^1H -NMR.-Spektrums in Benzol- d_6 lässt sich zeigen, dass in **20** die Partialstruktur $\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{N})-\text{C}$ vorhanden sein muss: $d \times d$ bei 2,52 ppm für $\text{H}_A-\text{C}(8)$ ($J_{AX} = 11$, $J_{AB} = 14,5$ Hz) und $d \times d$ bei 2,82 ppm für $\text{H}_B-\text{C}(8)$ ($J_{BX} = 4$, $J_{AB} = 14,5$ Hz). Unter Berücksichtigung der Bildungsweise – **20** entsteht offensichtlich durch Cyclisierung des Iminium-Zwischenproduktes **19**⁴⁾ – schlagen wir deshalb die im *Schema 3* angegebene Struktur vor, mit welcher auch das ^{13}C -NMR.-Spektrum gut vereinbar ist. Die relative Konfiguration von **20** ist nicht bestimmt worden.

Durch Umsetzung mit Ameisensäuremethylester lässt sich **6** in sein *N*-Formylderivat **7** umwandeln, welches durch 100proz. Phosphorsäure bei 100° leicht zu **12** cyclisiert wird (*ca.* 100%).

Ein zweiter Weg vom Hydroxyamid **2** zu der Spiroverbindung **12** führt über die Zwischenprodukte **8–11**. Die Ausbeute über alle Stufen beträgt *ca.* 60%. **12** lässt sich mit Kaliumhydroxid in Äthanol leicht entformylieren (74,4%). Das Amin **13** wird dann nach Standardmethoden in die Derivate **14** bis **18** umgewandelt.

Die Spirokonstitution der Verbindungen **12–18** ist anhand des *N*-Methylderivates **14** bewiesen worden (*Schema 4*). Während ein *Hofmann*-Abbau hauptsächlich die



³⁾ Die Interpretation von Spektren, die im theor. Teil nicht behandelt sind, findet sich im exper. Teil.

⁴⁾ Diese Variante einer intramolekularen *Mannich*-Reaktion wird von uns weiter bearbeitet.

Vinylverbindung **21** liefert, geht **14** bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid/Natriumacetat und nachfolgender Behandlung mit Natriumhydroxid in Äthanol/Wasser in den Alkohol **22** über. Aus **22** entsteht durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und Chromatographie des Rohproduktes an Aluminiumoxid das Spiro[cyclopentan-1,1'-(1',2'-dihydronaphthalin)]-Derivat **23**, dessen Struktur sich aus dem 100-MHz-¹H-NMR.-Spektrum ableiten lässt. Entscheidend ist hierbei die Analyse des aus den Protonen an C(4'), C(3') und C(2') bestehenden *ABX*₂-Systems: *d* × *t* bei 6,57 ppm für H-C(4') (*J*(3',4')=9,5, *J*(2',4')=1,6 Hz), *d* × *t* bei 5,84 ppm für H-C(3') (*J*(3',4')=9,5, *J*(2',3')=4,5 Hz), *d* × *d* bei 2,25 ppm für 2H-C(2') (*J*(2',3')=4,5, *J*(2',4')=1,6 Hz). Diese Zuordnung wird durch ein Doppelresonanzexperiment (Einstrahlung bei ca. 5,8 ppm) bestätigt.

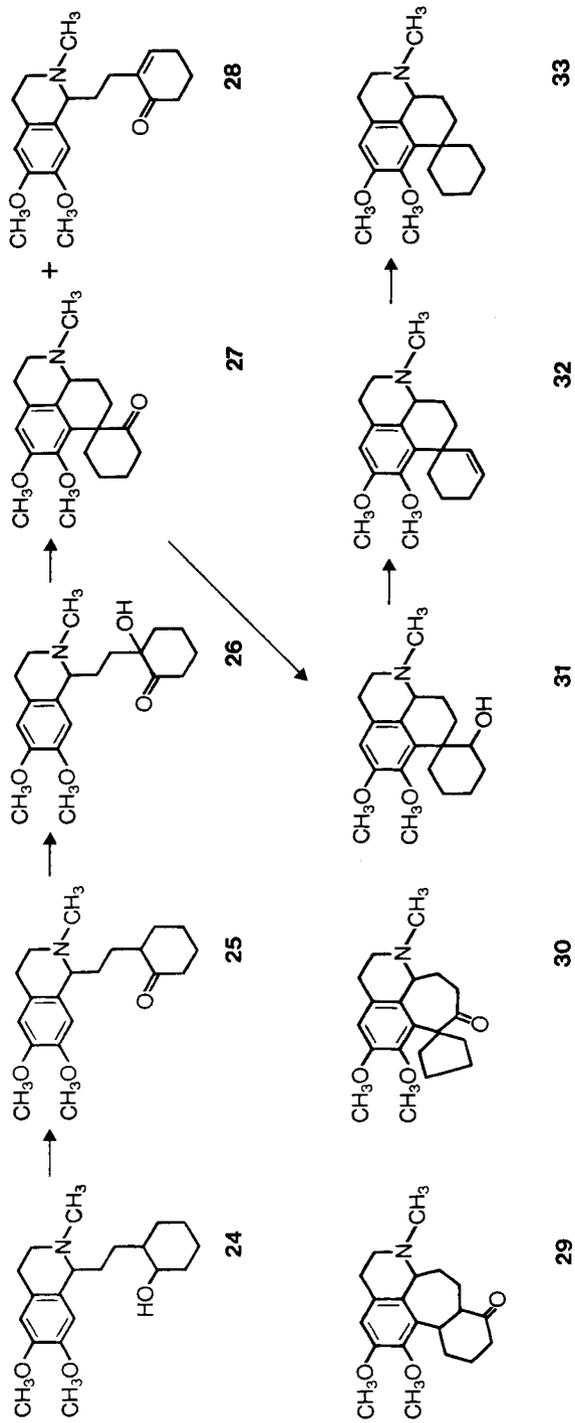
1.2. *Verbindungen vom Typus VI*. Als geeignetes Ausgangsmaterial für diese Reihe erweist sich das früher von uns synthetisierte Cyclohexanolderivat **24** [2] (*Schema 5*). Diese Verbindung lässt sich unter modifizierten *Oppenauer*-Bedingungen in das Keton **25** umwandeln (74%). **25** seinerseits wird im System Toluol/Natrium-*t*-pentylat/Triäthylphosphit durch Sauerstoff recht leicht in das Hydroxyketon **26** übergeführt (65%). Unter der Einwirkung von Schwefelsäure/Oleum [1] bei 50–60° entsteht aus **26** das gewünschte Spiroketon **27** (38%) neben dem Enon **28** (22%).

Die Struktur **27** für das Cyclisierungsprodukt wird zunächst durch folgende Deuterierungsversuche gestützt. In Deuteriomethanol wird es sowohl unter Methylat-Katalyse als auch unter Salzsäure-Katalyse in sein Dideuterioderivat übergeführt, was gegen die Alternativformel **29** mit drei sauren H-Atomen spricht. Katalysiert man die Deuterierung aber durch Triäthylamin, so wird nur 1 D eingebaut; andererseits wird das dideuterierte Cyclisierungsprodukt in Methanol/Triäthylamin in eine Monodeuterioverbindung umgewandelt. Die letzterwähnten Befunde zeigen, dass sich die beiden austauschbaren, d. h. zur Carbonylgruppe α -ständigen Protonen in Deuteriomethanol/Triäthylamin bzw. Methanol/Triäthylamin zumindestens bezüglich ihrer kinetischen Acidität beträchtlich unterscheiden. Dies wird für eine Verbindung der Struktur **27** nicht ohne weiteres erwartet (vgl. [3]). Da zudem für das Cyclisierungsprodukt auch die Alternativformel **30** in Betracht zu ziehen ist, haben wir es mit dem früher synthetisierten Spirocyclohexan **33** korreliert: Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid liefert den Alkohol **31**, aus welchem mit Phosphoroxychlorid/Pyridin das Cyclohexen **32** entsteht. Dieses lässt sich katalytisch zu **33** hydrieren. Eine direkte Umsetzung **27** → **33** durch *Clemmensen*- oder *Wolff-Kishner*-Reduktion ist nicht gelungen (keine Reaktion unter Standardbedingungen).

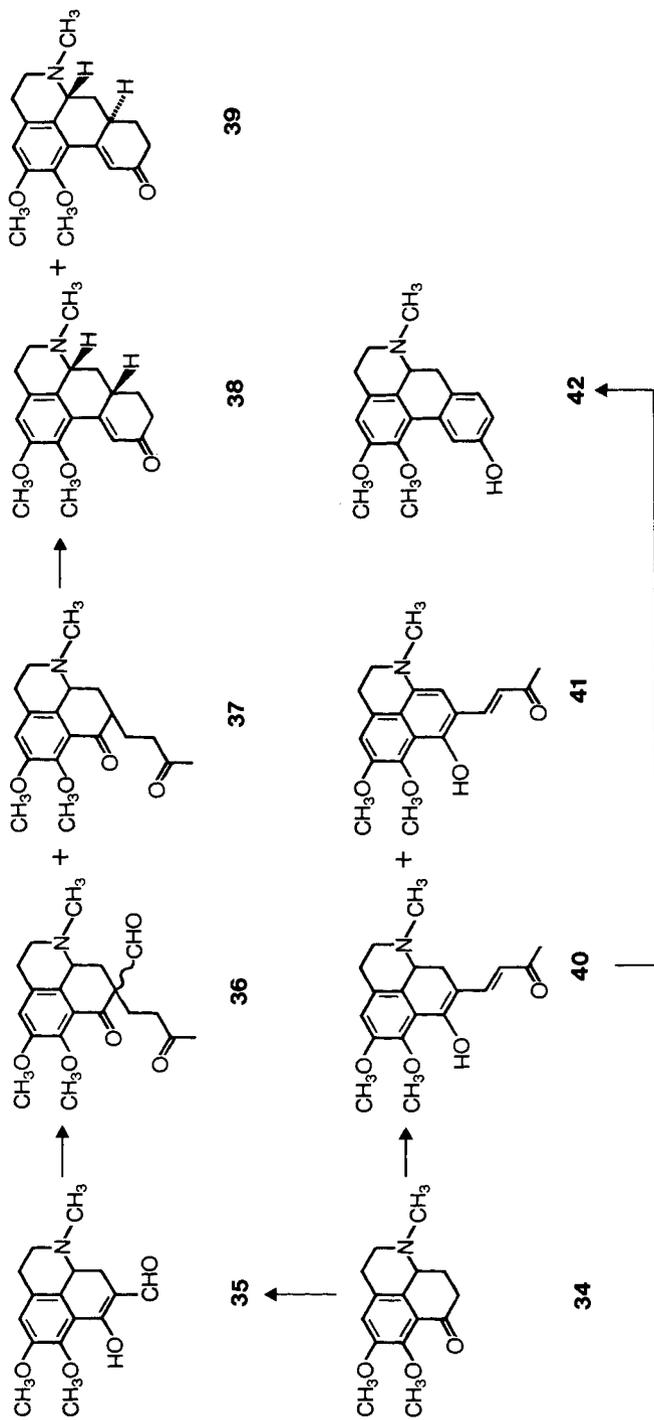
Das Spiroketon **27** und seine Folgeprodukte **31** und **32** sind sterisch einheitlich; die relativen Konfigurationen sind nicht ermittelt worden.

1.3. *Verbindungen des Typus VII*. Diese Verbindungen, die den Aporphin-Alkaloiden am nächsten stehen, werden aus dem Keton **34** hergestellt (*Schema 6*), für welches wir früher eine ergiebige Synthese beschrieben haben [1]. **34** lässt sich leicht an C(8) formylieren (80%). Das Produkt liegt in CDCl₃ gemäss NMR.-Spektrum als Enol **35** vor. Bei der Reaktion von **35** mit Methylvinylketon in DMF in Gegenwart von Natrium-*t*-pentylat entsteht das Kondensationsprodukt **36** neben der entsprechenden Desformyl-Verbindung **37**. Wird das rohe Gemisch von **36** und **37** mit wässriger Kaliumhydroxid-Lösung behandelt, so erhält man die Enone **38** (langwelliges UV.-Maximum bei 306 nm) und **39** (langwelliges UV.-Maximum bei 290 nm) in einer

Scheme 5

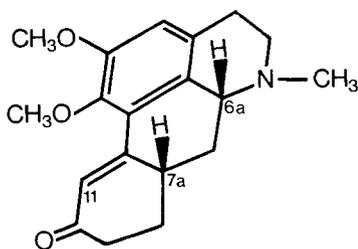


Schema 6

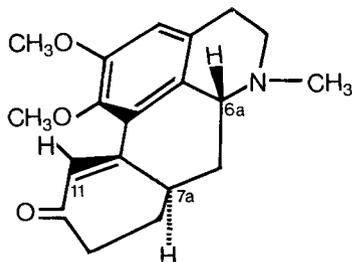


Ausbeute von 10 bzw. 28%. Die Konstitutionen der beiden Isomeren ergeben sich aus den analytischen und spektroskopischen Daten, die angegebenen relativen Konfigurationen speziell aus der Lage der UV.-Maxima, welche sich anhand von *Dreiding*-Modellen folgendermassen erklären lässt: **38** mit *cis*-ständigen H-Atomen an C(6a) und C(7a) besitzt ein vollständig planares chromophores System, wogegen in **39** der Ring A und das Enonsystem um einen Winkel von etwa 30° gegeneinander verdreht sind (*Schema 7*). Diese Konfigurationszuteilung wird durch die ¹H-NMR.-Spektren

Schema 7

**38**

$\delta(\text{H-C}(11)) = 7,52 \text{ ppm (CDCl}_3)$
 $\lambda(\text{max}) = 306 \text{ nm, log } \epsilon = 4,28 \text{ (EtOH)}$

**39**

$\delta(\text{H-C}(11)) = 6,45 \text{ ppm (CDCl}_3)$
 $\lambda(\text{max}) = 290 \text{ nm, log } \epsilon = 4,08 \text{ (EtOH)}$

(CDCl₃) bestätigt: Das Singulett des Protons an C(11) in **38** wird bei 7,52 ppm beobachtet (Anisotropieeffekt des Ringes A), wogegen das entsprechende Signal für das nicht planare **39** bei 6,45 ppm gefunden wird.

Versuche, das Keton **34** mit Methylvinylketon direkt zu **37** umzusetzen, führten immer zu komplexen Gemischen. Hingegen gelingt recht leicht die Addition von **34** an Methyläthynylketon, wobei sich das Hydroxydienon **40** (64,8%) neben geringen Mengen des entsprechenden Dehydroderivats **41** bildet. **40** lässt sich in nahezu quantitativer Ausbeute zu **37** hydrieren. Behandlung von **37** mit Base liefert vorwiegend das Enon **38**, das durch Chromatographie in 27% Ausbeute isoliert wird.

Die Geometrie von **40** scheint eine Cyclisierung auszuschliessen. Eine solche gelingt in der Tat nicht mit Natrium-*t*-pentylat oder Kalium-*t*-butylat. Mit einer Base, die sich reversibel an die C, C-Doppelbindung des Enonsystems anlagert, sollte jedoch ein Ringschluss möglich sein. Tatsächlich wird **40** mit Natriummethylat in Methanol in das Aporphin **42** übergeführt (31,8%).

2. Pharmakologischer Teil. – Die Verbindungen **13** · HCl, **15** · HCl, **16**, **14** · HCl, **17** und **18**, **35** · HCl, **27** und **38** wurden auf eventuelle Kreislaufwirkungen an wachen Versuchstieren geprüft.

2.1. *Versuchsordnung und Methodik.* Die Präparate wurden nach Ausführung einer Toxizitätsprüfung (Maus) an vier Tiermodellen auf ihre Kreislaufwirkung untersucht.

2.1.1. *Normotensive Ratten (N-Ratten).* An normotensiven männlichen Albino Ratten aus einer statistisch äquilibrierten Auszucht im Gewicht von 180–220 g wurde der arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz nach einer indirekten Methode gemessen [4]. Die Applikation der Substanz erfolgte mit der Schlundsonde. Pro Präparat wurden 6 Ratten eingesetzt.

Tabelle 1. Wirkung von Benzo[de]cholin-Derivaten auf den Blutdruck und die Herzfrequenz wacher Versuchstiere (s. Text)

Verbindung	DL ₅₀ mg/kg p. o.	Spezies	Dosis mg/kg p. o.	n ^{a)}	Blutdruck			Herzfrequenz			Neben- wirkun- gen												
					Stunden nach Verabreichung 0 ^{b)} 0,5 ^{c)} 1 ^{c)} 3 ^{c)} 6 ^{c)}	0 ^{b)} 0,5 ^{c)} 1 ^{c)} 3 ^{c)} 6 ^{c)}	0 ^{d)} 0,5 ^{e)} 1 ^{e)} 3 ^{e)} 6 ^{e)}																
13 · HCl	300-600	RH-Ratten	1 3 6 10 30 100	12 6 6 6 30 100	202	-	-6	-12	-	-3	357	-	-4	-	7	-	8	keine					
						-	-5	-25 ^{f)}	-	-4	-	-	-	6	-	2	-	6	-	2	-		
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	390	-	-	-	-	-	-	5	-
						-	-4	-20 ^{f)}	-	-4	-	-	-	-	345	-	-	-	-	-	-	8	-
						-	-	-16 ^{f)}	-	-6	-	-	-	-	345	-	-	-	-	-	-	16	-
						-	-	-10	-	-3	-	-	-	-	103	-	-	-	-	-	-	3	-
						-	+4	0	-	+3	-	-	-	-	100	-	-	-	-	-	-	2	-
						-	+6	+1	-	+2	-	-	-	-	100	-	-	-	-	-	-	2	-
						-	-5	-10	-15 ^{f)}	-	5	-	-	-	95	-	-	-	-	-	-	10	-
						-	-4	-6	-16 ^{f)}	-	6	-	-	-	74	-	-	-	-	-	-	3	-
15 · HCl	> 5000	N-Ratten	3 10 30 100	6	140	-	-3	-6	-	+1	366	-	-	-	-	-	-	6	keine				
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-	
						-	-	+1	-	-	-	-	-	-	366	-	-	-	-	-	-	0	-
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	366	-	-	-	-	-	-	0	-
						-	-	+11	-	+2	-	-	-	-	366	-	-	-	-	-	-	0	-
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	366	-	-	-	-	-	-	0	-
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	366	-	-	-	-	-	-	0	-
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	366	-	-	-	-	-	-	0	-
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	366	-	-	-	-	-	-	0	-
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	366	-	-	-	-	-	-	0	-
16	> 5000	N-Ratten	3 10 30 100	6	144	-	-3	-1	-	0	378	-	0	-	4	-	4	keine					
						-	-	-1	-	-1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	
						-	-	-3	-	-3	-	-	-	-	378	-	-	-	-	-	-	5	-
						-	-	-3	-	-3	-	-	-	-	378	-	-	-	-	-	-	3	-
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	378	-	-	-	-	-	-	3	-
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	378	-	-	-	-	-	-	3	-
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	378	-	-	-	-	-	-	3	-
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	378	-	-	-	-	-	-	3	-
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	378	-	-	-	-	-	-	3	-
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	378	-	-	-	-	-	-	3	-
RH-Ratten			10 30 100	6	204	-	-1	-5	-	-3	354	-	+3	0	-	0	-	2	keine				
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	354	-	-	-	-	-	-	2	-
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	354	-	-	-	-	-	-	2	-
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	354	-	-	-	-	-	-	2	-
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	354	-	-	-	-	-	-	2	-
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	354	-	-	-	-	-	-	2	-
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	354	-	-	-	-	-	-	2	-
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	354	-	-	-	-	-	-	2	-
						-	-	-	-	-	-	-	-	-	354	-	-	-	-	-	-	2	-
Hund			10 30 100	1	125 130 105	0	-5	-10	+5	+5	85	+1	-5	+10	+10	+7	Diarrhoe						
						0	-5	-10	-5	0	92	+4	+4	+2	+2	-3	Vomitus						
						-5	-10	-15	-20	-10	75	+13	+4	-2	-30	-1							
						-	-	-	-	-	75	+13	+4	-2	-30	-1							
						-	-	-	-	-	75	+13	+4	-2	-30	-1							
						-	-	-	-	-	75	+13	+4	-2	-30	-1							

2.1.2. *Renal-hypertone Ratten (RH-Ratten)*. Als zweite Tierspezies wurden Ratten aus der gleichen Zucht verwendet, bei denen vorgängig durch unilaterale Umschnürung der Nierenpole nach Grollmann [5] und gleichzeitige, subfacile Implantation von 25 mg 11-Desoxycorticosteronacetat (DOCA) sowie Verabreichung einer 1proz. Kochsalzlösung eine Hypertonie induziert wurde.

2.1.3. *Hunde mit Karotisschlingen*. Die meisten Verbindungen wurden auch an weiblichen, normotonen, trainierten Hunden im Gewicht von 12–16 kg getestet. Der arterielle Blutdruck wurde oscillogrammisch und die Herzfrequenz palpatorisch (Auszählen des Pulses während 30 Sek.) an der vorgängig angelegten Karotisschlinge nach van Leersum [6] gemessen. Die Verabreichung der Präparate erfolgte mit der Schlundsonde. Die Hunde waren an die Versuche gewöhnt und hatten über Nacht gefastet.

2.1.4. *Katzen mit Karotisschlingen*. Verbindung **13** wurde zusätzlich an wachen Katzen im Gewicht zwischen 4 und 5 kg geprüft. Versuchsanordnung wie 2.1.3.

2.2. *Auswertung und Statistik*. Angegeben sind die vor der Verabreichung des Präparates gemessenen Ausgangswerte (Tabelle 1). Von Einzelversuchen abgesehen, handelt es sich um Mittelwerte, welche als 100% gesetzt wurden. Die prozentuale Abweichung von diesen wurde für verschiedene Zeiten (0,5, 1, 3, 6 und 16 Std.) nach Verabreichung berechnet. Signifikante Unterschiede innerhalb derselben Gruppe wurden mit dem t-Test Paarvergleich getroffen. Unterschiede mit $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

2.3. *Resultate*. **13** · HCl wirkte an der renal-hypertonen Ratte und am Hund deutlich hypotensiv, während an der Katze eine solche Wirkung nicht nachgewiesen werden konnte (Tabelle 1). Die antihypertensive Wirkung war nicht dosisabhängig, sondern nahm im Gegenteil nach höheren Dosen ab bzw. wurde durch zentrale Effekte überdeckt. Die Toxizität war relativ hoch (DL_{50} Maus 300–600 mg/kg *p.o.*). Die Herzfrequenz wurde an keiner der drei Versuchsspezies gesteigert (Tabelle 1). Am Hund stellten wir sogar eine leichte Bradykardie fest.

15 · HCl, **17** und **18** erwiesen sich als sehr wenig toxische Substanzen (DL_{50} Maus > 5000 mg/kg *p.o.*). Keine dieser drei Substanzen war aber kreislaufwirksam.

Mehrfach toxischer waren die «Dimethoxy-*N*-Methyl»-Verbindungen **14** · HCl (DL_{50} Maus 250–500 mg/kg *p.o.*), **27** (DL_{50} Maus 150–300 mg/kg *p.o.*), **35** · HCl (DL_{50} Maus 125–250 mg/kg *p.o.*) und **38** (DL_{50} Maus 40–80 mg/kg *p.o.*). Am Kreislauf von Ratte und Hund erwiesen sich jedoch diese 4 Verbindungen nach oraler Verabreichung ebenfalls als inaktiv.

16 war an der Maus untoxisch ($DL_{50} > 5000$ mg/kg *p.o.*), wurde auch von normotonen und renal hypertonen Ratten gut vertragen, verursachte aber am Hund Vomitus und Diarrhoe. Zusammen mit diesen Effekten trat am Hund eine Blutdrucksenkung auf, während die Herzfrequenz nur nach der höchsten Dosis (100 mg/kg *p.o.*) vorübergehend gesenkt wurde (Tabelle 1).

2.4. *Diskussion und Zusammenfassung*. Von den neun untersuchten Benzo[de]-chinolin-Derivaten war **13** · HCl die kreislaufwirksamste Verbindung. An wachen Ratten und Hunden wurde in einem engen Dosisbereich eine deutliche, jedoch nicht dosisabhängige Blutdrucksenkung nachgewiesen. In höheren Dosen wurde die Hypotension offensichtlich durch zentrale Effekte überdeckt. Die übrigen 8 Verbindungen waren nicht blutdrucksenkend wirksam, wenn man von den Versuchen mit **16** am Hund absieht. Es dürfte sich hier aber eher um einen vagalen Effekt (Vomitus/Diarrhoe/Hypotension) als um eine direkte antihypertensive Wirkung von **16** handeln. Es scheint somit, dass die Substitution am Stickstoffatom für die antihypertensive Wirkung von Bedeutung ist.

Keine der neuen Verbindungen verursachte an Ratten, Katze oder Hund eine signifikante Tachykardie, wie dies von anderen Derivaten dieser Klasse früher gezeigt wurde [1].

15 · HCl, **16** und **18** erwiesen sich als sehr untoxische Substanzen, während vergleichsweise **17** etwa um den Faktor 5, **14** · HCl und **13** · HCl um den Faktor 10, **35** · HCl und **27** um den Faktor 25 und **27** gar um den Faktor 50 toxischer waren.

Die Verfasser danken für die Ausführungen der Versuche den Herren *R. Roos*, *H.-J. Schmid*, *F. Schneider*, *U. Schweigler*, *R. Simon* und *J. Wuhrlin*, für die Aufnahme und Interpretation der IR-, UV-, NMR- und Massenspektren *Frl. Dr. Grosjean* und den Herren *Drs. W. Arnold*, *G. Englert*, *W. Vetter* und *Herrn W. Meister* sowie dem Mikroanalytischen Laboratorium ihrer Firma (Leitung: *Dr. A. Dirscherl*) für die Analysen. Die akuten Toxizitäten der pharmakologisch geprüften Verbindungen wurden dankenswerterweise von *Herrn Dr. B. Pellmont* ermittelt.

Experimenteller Teil

*Allgemeines*⁵⁾. Basen werden aus den wässrigen Lösungen ihrer Salze durch Ammoniak freigesetzt und durch Ausschütteln mit Methylenchlorid isoliert. – Lösungen in organischen Lösungsmitteln, die mit Wasser in Berührung gekommen sind, werden vor dem Eindampfen mit Natriumsulfat getrocknet. Eindampfoperationen bei 40–50°/12 Torr im Rotationsverdampfer (RV.). – Alle Reinstsubstanzen werden je nach Smp. bei 50–80°/ < 0,01 Torr über P₂O₅ und Paraffinschnitzeln getrocknet. Schmelzpunkte der getrockneten Substanzen mit dem Apparat nach *Tottoli* bestimmt und nicht korrigiert. – IR.-Spektren in KBr, Angaben in cm⁻¹. ¹H-NMR.-Spektren in Deuteriochloroform (CDCl₃) mit den folgenden Geräten aufgenommen: *Varian A-60D*, *Brucker HX-90/15*, *Varian HA-100*, *Brucker HX-270* mit *Nicolet Computer 1180*. ¹³C-NMR.-Spektren mittels *Impuls-Fourier-Transformationstechnik* auf *Brucker HX-90/15* mit *Nicolet Computer 1083*, Messfrequenz 22,63 MHz. Chemische Verschiebungen (Bereiche oder Signalzentren) in ppm, interner Standard Tetramethylsilan (= 0 ppm) Kopplungskonstanten *J* in Hz; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *qa* = Quartett, *m* = Multiplett. Massenspektren (MS.) mit MS 9 bzw. MS 902-DS30 (*AEI-Manchester*), Angaben in *m/e* (% rel. Intensitäten). UV.-Spektren in Äthanol, Angabe von $\lambda(\text{max})$ in nm (log ϵ).

N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-oxo-1-cyclopentanpropionamid (**1**). Zu 53,7 g (0,34 mol) 2-Oxo-1-cyclopentanpropionsäure [7] in 120 ml Methylenchlorid wird unter Rühren bei 2–5° die Lösung von 72,8 g (0,35 mol) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid in 120 ml Methylenchlorid und dann innert 20 Min. die Lösung von 62,1 g (0,34 mol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)äthylamin in 120 ml Methylenchlorid getropft. Nach weiteren 2½ Std. Rühren bei dieser Temp. wird genutscht und der *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff 3mal mit je 80 ml Methylenchlorid gewaschen. Die Filtrate werden zusammen mit 300 ml 1proz. Salzsäure gewaschen und die salzsaure Phase wird mit 40 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte werden mit 300 ml ges. NaHCO₃-Lösung und 4mal mit je 100 ml Wasser gewaschen, getrocknet und auf ca. 400 ml eingengt. Beim Stehen über Nacht im Eisschrank fällt nochmals etwas *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff aus, welcher abgenutscht wird. Das Filtrat wird i. V. eingedampft, der Rückstand mit 100 ml Äthylacetat versetzt, das Gemisch i. V. eingedampft, der Rückstand in 30 ml Isopropylacetat und 60 ml Äther gelöst und nach und nach mit 150 ml Diisopropyläther versetzt. Nach Kristallisieren über Nacht wird abgenutscht und 2mal mit je 30 ml Isopropylacetat/Äther 1:5 und 3mal mit je 50 ml Äther gewaschen: 78 g **1**, Smp. 64–66°. Die Mutterlauge ergibt nach Einengen noch 7,5 g **1** der gleichen Reinheit. Ausbeute 78,7%. – IR.: 1637 (CO, Amid), 1730 (CO, 5-Ring), 3320 (NH).

C₁₈H₂₅NO₄ (319,40) Ber. C 67,69 H 7,89 N 4,39% Gef. C 67,78 H 7,89 N 4,42%

N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-hydroxy-1-cyclopentanpropionamid (**2**). 150 g (0,47 mol) **1** werden in 1,4 l abs. Äthanol gelöst und unter Rühren portionsweise mit 18 g (0,48 mol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 2 Std. Rühren bei RT. wird 1½ Std. unter Rückfluss erhitzt und dann i. V. eingedampft. Der Rückstand wird zwischen 600 ml Wasser und 600 ml Methylenchlorid verteilt und die wässrige Lösung noch 1mal mit 600 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden 3mal mit je 200 ml Wasser gewaschen und i. V. eingedampft. Der Rückstand wird in 150 ml Äthylacetat gelöst, nach Abkühlen auf 17° mit 250 ml Äther versetzt, es wird angeimpft und bei 0° auskristallisieren gelassen. Das Kristallisat wird genutscht und mit auf –30° gekühltem Äthylacetat/Äther gewaschen: 132 g (87,4%) **2**, Smp. 74–76°. – IR.: 3538 (OH), 3304 (NH), 1633 (CO, Amid).

C₁₈H₂₇NO₄ (321,42) Ber. C 67,27 H 8,47 N 4,36% Gef. C 67,19 H 8,53 N 4,24%

3,4-Dimethoxy-N-(1'-oxaspiro[4.4]non-2'-yliden)phenäthylamin (**4**). 48,2 g (150 mmol) **2** und 250 g Polyphosphorsäure werden 30 Min. bei 100–107° verrührt, auf 40° abgekühlt und mit 500 g Eis/Wasser versetzt. Dann werden 200 ml Methylenchlorid zugegeben und unter Rühren 825 ml

⁵⁾ Gültig, wenn nicht anders angegeben.

50proz. Na₂CO₃-Lösung zugetropft. Zur besseren Phasentrennung wird mit 200 ml Äther versetzt und nach der Trennung die Wasserphase noch 2mal mit je 400 ml Methylenchlorid/Äther 1:1 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden i. V. eingedampft: 47,5 g (ca. 100%) hellbraunes Öl. Die Substanz kann ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden. Eine Probe wird im Kugelrohr bei 170–180° (Luftbad)/0,02 Torr destilliert: reines **4** als farbloses Öl. – IR. (CHCl₃): 1702 (–N=C–O). – ¹³C-NMR.: s. Tabelle 2. – MS.: 303 (*M*, 9), 164 (100), 152 (50), 151 (22), 149 (11), 123 (12), 95 (16), 81 (13).

C₁₈H₂₅NO₃ (303,40) Ber. C 71,26 H 8,31 N 4,62% Gef. C 70,82 H 8,33 N 4,56%

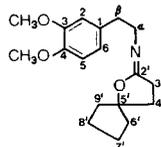
Mit 100proz. Phosphorsäure statt Polyphosphorsäure erhält man unter sonst gleichen Bedingungen **4** in 90% Ausbeute.

Tabelle 2. ¹³C-NMR.-Spektrum von **4** (170 mg in 0,4 ml CDCl₃)

C-Atom	Hauptisomer δ ^a) b)	Nebenisomer δ ^a) b)
1	134,0 (<i>s</i>)	135,5 (<i>s</i>)
2	111,7, 128,8 (<i>2d</i>)	113,0
5		
3		
5	147,5, 149,0 (<i>2s</i>)	
6		
2'	120,8 (<i>d</i>)	167,9 (<i>s</i>)
3'	162,9 (<i>s</i>)	
4'	30,2, 33,4, 37,1 (<i>3t</i>)	
β		
5'	95,3 (<i>s</i>)	92,9 (<i>s</i>)
6', 9'	38,1 (<i>t</i>)	
7', 8'	24,0 (<i>t</i>)	
α	49,1 (<i>t</i>)	
2OCH ₃	55,9, 56,1 (<i>2qa</i>)	

a) In ppm, δ(TMS)=0

b) Multiplizität im ¹H-CW-offset-entkoppelten Spektrum.



1-[2-(1-Cyclopentenyl)äthyl]-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (**5**). 91,0 g (0,3 mol) **4**, 1 l Toluol und 90 ml (0,35 mol) Phosphoroxychlorid werden zusammen 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen i. V. wird der Rückstand mit 600 ml Methylenchlorid und nach und nach unter Rühren mit einer Mischung von 360 g Eis und 360 ml 50proz. K₂CO₃-Lösung versetzt. Nach beendeter CO₂-Entwicklung wird getrennt und die wässrige Schicht noch 3mal mit je 600 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridphasen werden 3mal mit je 200 ml Wasser gewaschen und i. V. eingedampft: 86 g (ca. 100%) braunes Öl. Eine Probe wird 3mal aus Methanol/Wasser 2:1 umkristallisiert: farblose, feine Nadeln vom Smp. 100–102°. – ¹H-NMR. (60 MHz): 3,93 (ca. *s*, 2OCH₃); 5,4 (*m*, 1H–C=C); 6,71 (ca. *s*, H–C(5)); 7,03 (ca. *s*, H–C(8)). – MS.: 285 (*M*, 42), 284 (100), 270 (15), 258 (22), 257 (28), 242 (20).

C₁₈H₂₃NO₂ (285,39) Ber. C 75,75 H 8,12 N 4,91% Gef. C 75,43 H 8,34 N 4,76%

1-[2-(1-Cyclopentenyl)äthyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydrochlorid (**6** · HCl). 95 g (0,33 mol) der rohen Base **5** werden in 800 ml abs. Äthanol gelöst und mit 13,5 g (0,36 mol) Natriumborhydrid versetzt. Nach Stehen über Nacht bei RT. wird 30 Min. unter Rückfluss gekocht, dann i. V. eingedampft, der Rückstand zwischen 500 ml Benzol und 200 ml Wasser verteilt, die Benzollösung 1mal mit 200 ml Wasser gewaschen und i. V. eingedampft. Der Rückstand (85 g) wird in 100 ml Aceton gelöst, mit 20proz. äthanolischer Salzsäure angesäuert und nach und nach mit 170 ml

abs. Äther versetzt. Man lässt im Eisbad auskristallisieren: 47,5 g (45,4%) **6** · HCl, Smp. 203–205°. – ¹H-NMR. (60 MHz, D₂O): 3,9 (2OCH₃); 5,6 (*m*, 1H–C–C); 6,85 (*s*, H–C(5)); 6,98 (*s*, H–C(8)). – MS.: 287 (*M*, 1,4), 286 (1,5), 218 (3), 205 (7), 192 (100).

C₁₈H₂₅NO₂ · HCl Ber. C 66,76 H 8,09 Cl 10,95 N 4,32%
(323,86) Gef. „ 66,71 „ 7,98 „ 10,87 „ 4,25%

1-Formyl-5,6-dimethoxy-2,3,7,8,9,9a-hexahydrospiro[1H-benzo[de]chinolin-7,1'-cyclopentan] (**12**) aus **6** über **7**. 43 g (0,15 mol) **6** werden mit 900 ml Ameisensäuremethylester und einigen Tropfen Ameisensäure 17 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen i. V. wird der Rückstand in 200 ml Benzol gelöst, 3mal mit je 50 ml 1 N HCl ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und i. V. eingedampft: 47,4 g (ca. 100%) rohes, nach DC. reines **7** als helles Öl. **7** wird wie für **11** angegeben durch ¹/₂ Std. Erhitzen mit 100proz. Phosphorsäure auf 100° in **12** übergeführt. Ausbeute ca. 100%.

12 aus **2** über **8–11**. 64,2 g (0,2 mol) **2** werden in 500 ml abs. Pyridin und 160 ml Acetanhydrid 2 Std. auf 50° erwärmt. Nach Eindampfen i. V. wird in 400 ml Toluol aufgenommen und nacheinander 2mal mit je 100 ml 3 N HCl, 2 N Na₂CO₃ und Wasser ausgeschüttelt. Die nach Eindampfen i. V. erhaltene rohe Acetylverbindung **8** (60 g) wird in 650 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe von 122,4 g (0,8 mol) Phosphoroxychlorid wird 30 Min. unter Rückfluss gekocht, dann i. V. eingedampft, der Rückstand in 200 ml Toluol gelöst und mit 80 g Eiswasser und dann nach und nach unter zeitweiliger Eiskühlung mit 120 ml 50proz. K₂CO₃-Lösung versetzt. Sobald kein Kohlendioxid mehr entwickelt wird, wird abgetrennt, die Toluolphase 1mal mit 100 ml 25proz. K₂CO₃-Lösung und 2mal mit je 100 ml Wasser gewaschen und i. V. eingedampft. Das so erhaltene rohe **9** wird in 650 ml abs. Äthanol gelöst und nach und nach mit 12,8 g (0,34 mol) Natriumborhydrid versetzt. 30 Min. nach der Zugabe erwärmt man für 2 Std. auf Rückflusstemperatur. Dann wird i. V. eingedampft, der Rückstand zwischen je 200 ml Methylenchlorid und Wasser verteilt und die Wasserphase nochmals mit 200 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchloridphasen werden zusammen 2mal mit je 100 ml Wasser gewaschen und i. V. eingedampft. Aus dem Rückstand erhält man durch Kristallisation mit 200 ml Äthylacetat 23,0 g (37,7%) farbloses **10** vom Smp. 115–125°. Die Mutterlaugen enthalten 18 g (29,5%) weniger reines, aber für die nächste Stufe brauchbares **10**. Das Kristallisat ist ein Diastereomerenmisch. – IR.: 3180 br. (OH), 3254, 3276 (NH). – ¹H-NMR. (100 MHz): Signale (*s*) der arom. Protonen bei 4,54, 4,57 und 4,61. – MS.: 305 (*M*, ca. 0,1), 304 (*M*–1, 1), 286 (*M*–1–H₂O, 1), 192 (100).

C₁₈H₂₇NO₃ (305,42) Ber. C 70,79 H 8,91 N 4,59% Gef. C 70,76 H 8,97 N 4,39%

18 g (59 mmol) **10** werden mit 200 ml Ameisensäuremethylester und einigen Tropfen Ameisensäure 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Man dampft i. V. ein, löst den Rückstand in 100 ml Methylenchlorid und schüttelt 1mal mit 50 ml 1 N Salzsäure und 2mal mit je 50 ml Wasser aus. Eindampfen i. V. ergibt 18 g (91,5%) **11** als zähes gelbes Öl.

17,9 g (53,7 mmol) **11** werden mit 180 ml 100proz. Phosphorsäure 30 Min. bei 100–103° verrührt, wobei das Gemisch braun wird. Nach Abkühlenlassen wird zwischen 200 ml Methylenchlorid und 200 g Eiswasser verteilt und die Wasserphase nochmals mit 200 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden 3mal mit je 50 ml Wasser gewaschen und i. V. eingedampft: 16,8 g (ca. 100%) **12** als hellbraunes Öl. Eine Probe wird bei 170–180° (Luftbad)/0,001 Torr im Kugelrohr ohne Zersetzung destilliert: farbloses Öl. – IR. (CHCl₃): 1662 (CO, Amid). – ¹H-NMR. (100 MHz, DMSO): Die Substanz zeigt bei RT. für H–C=O 2*s* bei 8,19 und 8,33, bei 145° 1 scharfes *s* bei 8,27 (d. h. bei RT. liegen Rotamere vor). – MS.: 315 (*M*, 100), 300 (38), 287 (29), 257 (30), 205 (19).

C₁₉H₂₅NO₃ (315,41) Ber. C 72,35 H 7,99 N 4,44% Gef. C 72,13 H 8,05 N 4,24%

5,6-Dimethoxy-2,3,7,8,9,9a-hexahydrospiro[1H-benzo[de]chinolin-7,1'-cyclopentan]-hydrochlorid (**13** · HCl). 16,5 g (52,3 mmol) **12** werden mit 180 ml 2 N KOH in Äthanol unter Stickstoff 2 Std. unter Rückfluss gekocht und dann mit 200 g Eiswasser verdünnt. Das Äthanol wird i. V. abgedampft, das verbleibende Gemisch 3mal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert und die Methylenchloridlösung i. V. eingedampft. Der Rückstand wird mit 50 ml 1 N HCl verrieben, wobei das Hydrochlorid auskristallisiert. Nach Abkühlen auf ca. –5° wird genutscht und mit wenig eiskaltem Äthanol gewaschen. Die Mutterlaugen werden zusammen i. V. eingedampft, und der Rückstand wird aus Aceton/Äther 1:1 kristallisiert. Die Kristallisate werden vereinigt und in 300 ml Aceton und 50 ml Methanol heiss gelöst. Nach Einengen der Lösung auf ein Drittel setzt beim Abkühlen Kristallisation ein. Man versetzt noch mit ca. 50 ml abs. Äther und lässt bei –5° kristallisieren. Nach Aufarbei-

ten der Mutterlauge werden so 12,6 g (74,4%) **13** · HCl vom Smp. 224–226° erhalten. – MS.: 301 (*M*, 27), 300 (100), 273 (25), 272 (37), 258 (48), 244 (10), 230 (17), 219 (10).

$C_{18}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ Ber. C 66,76 H 8,09 Cl 11,07 OCH_3 19,16%
(323,86) Gef. „ 67,10 „ 8,14 „ 11,21 „ 19,12%

5,6-Dimethoxy-1-methyl-2,3,7,8,9,9a-hexahydrospiro[1H-benzo[de]chinolin-7,1'-cyclopentan]-hydrochlorid (14 · HCl). 64,6 g (0,2 mol) **13** werden mit 64 ml Ameisensäure und 100 ml 30proz. wässriger Formaldehydlösung 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen i. V. wird der Rückstand zwischen Äther und 2N NaOH verteilt und die wässrige Schicht nochmals mit Äther ausgeschüttelt. Der Eindampfrückstand der vereinigten Ätherphasen wird in Aceton gelöst und mit 20proz. äthanolischer Salzsäure sauer gestellt. Bei Zugabe von Äther kristallisiert das Hydrochlorid aus: 60 g (88,6%) **14** · HCl, farblose Kristalle vom Smp. 253–254°. – MS.: 301 (*M*, 27), 300 (100), 273 (24), 272 (36), 258 (46), 244 (10), 230 (17), 219 (10).

$C_{19}H_{27}NO_2 \cdot HCl$ Ber. C 67,54 H 8,35 Cl 10,49 OCH_3 18,37%
(337,89) Gef. „ 67,77 „ 8,59 „ 10,62 „ 17,92%

1-Benzyl-5,6-dimethoxy-2,3,7,8,9,9a-hexahydrospiro[1H-benzo[de]chinolin-7,1'-cyclopentan]-hydrochlorid (15 · HCl). 11,5 g (40 mmol) **13** werden mit 100 ml Benzol und 2,5 g (20 mmol) Benzylchlorid 48 Std. unter Rückfluss gekocht. Man lässt abkühlen und trennt durch Nutschen 5,3 g **13** · HCl ab. Das Filtrat, das **15** · HCl enthält, wird i. V. eingedampft. Die aus dem Eindampfrückstand freigesetzte Base wird in Aceton gelöst und die Lösung mit 20proz. äthanolischer Salzsäure sauer gestellt, worauf das Hydrochlorid auskristallisiert. Umkristallisieren aus Methanol/Äther ergibt 4,5 g (55,5% bez. auf Benzylchlorid) farblose Kristalle vom Smp. 252–254°.

$C_{25}H_{31}NO_2 \cdot HCl$ (413,98) Ber. C 72,54 H 7,79 Cl 8,58% Gef. C 72,42 H 7,87 Cl 8,67%

1-Methyl-2,3,7,8,9,9a-hexahydrospiro[1H-benzo[de]chinolin-7,1'-cyclopentan]-5,6-diol (16). 20 g (0,66 mol) **14** · HCl werden mit 800 ml konstant siedender wässriger Bromwasserstoffsäure 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend dampft man i. V. ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und die Base durch Zugabe von wässrigem Ammoniak gefällt. Man nutsch und kristallisiert aus 180 ml Methylcellosolve um: 7,3 g (40,3%) bräunliche Kristalle, Smp. 256–258°. – IR.: 3508 (OH).

$C_{17}H_{23}NO_2$ (273,38) Ber. C 74,69 H 8,48 N 5,12% Gef. C 74,35 H 8,26 N 5,16%

1-Methyl-2,3,7,8,9,9a-hexahydrospiro[1H-benzo[de]chinolin-7,1'-cyclopentan]-5,6-diyl-diacetat (17). 2,73 g (10 mmol) **16** werden mit 24 ml Pyridin und 8 ml Acetanhydrid 30 Min. auf 40° erwärmt, wobei eine klare Lösung entsteht. Nach Eindampfen i. V. wird der Rückstand zwischen Methylenchlorid und eiskalter *ca.* 1N wässriger Ammoniaklösung verteilt, die organische Phase abgetrennt und 2mal mit Wasser gewaschen. Der Eindampfrückstand kristallisiert aus Äther. Umkristallisation aus Äther/Pentan ergibt 1,15 g (32,2%) farblose Kristalle vom Smp. 121–122°. – IR.: 1773 (CO, Phenylester).

$C_{21}H_{27}NO_4$ (357,45) Ber. C 70,56 H 7,62 N 3,92% Gef. C 70,61 H 7,72 N 4,00%

5,6-Dimethoxy-2,3,7,8,9,9a-hexahydrospiro[1H-benzo[de]chinolin-7,1'-cyclopentan]-1-essigsäuremethylester (18). 7 g (24,4 mmol) der Base **13** werden mit 30 ml Benzol, 10 ml Dimethylformamid und 1,35 g (12,4 mmol) Chloressigsäuremethylester 19 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit Äther versetzt, bis alles gebildete Hydrochlorid ausgefallen ist. Es wird genutscht, das Filtrat i. V. eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr bei 190° (Luftbad)/0,008 Torr destilliert: farbloses Öl. – IR. ($CHCl_3$): 1738 (CO, Ester).

$C_{21}H_{29}NO_4$ (359,47) Ber. C 70,17 H 8,13 N 3,90% Gef. C 70,48 H 8,19 N 3,86%

2,3-Dimethoxy-5,6,8a,9,10,11,11a,12,13,13a-decahydro-8-H-cyclopenta[5,6]azepino[2,1-a]isochinolin-11a-ol (20) und Hydrochlorid 20 · HCl. 2,9 g (10 mmol) **6** (roh) werden mit 4,6 g Ameisensäure und 5,8 ml 10proz. Formalinlösung 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Man dampft i. V. ein, verteilt den Rückstand zwischen 25 ml Benzol und 25 ml 2N Na_2CO_3 und nutsch zur Abtrennung von Ungelöstem. Die Wasserphase wird 3mal mit je 10 ml Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten Benzolphasen werden i. V. eingedampft. Das erhaltene braune Öl wird in *ca.* 15 ml Aceton gelöst und die Lösung mit 20proz. äthanolischer Salzsäure sauer gestellt, wobei das Hydrochlorid auskristallisiert. Nach *ca.* 1 Std. im Eisbad wird genutscht und mit kaltem Aceton nachgewaschen: 1,8 g (50,9%)

20 · HCl, blaugelbe Kristalle. Eine Probe wird aus Methanol umkristallisiert: farblose Kristalle, Smp. 260–261°. $C_{19}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ Ber. C 64,49 H 7,98 N 3,96 Cl 10,02% (353,89) Gef. „ 64,44 „ 8,13 „ 3,95 „ 9,96%

Aus 0,8 g **20** · HCl wird die Base freigesetzt und aus Diisopropyläther kristallisiert: 0,5 g farbloses **20** vom Smp. 110–112°. – 1H -NMR. (270 MHz, Benzol- d_6): 3,64 (*d*, H-C(13a)); 2,52 (*d* × *d*, $J_{AX}=11$, $J_{AB}=14,5$, H-C(8)); 2,82 (*d* × *d*, $J_{BX}=4$, $J_{AB}=14,5$, H-C(8)); 3,45 und 3,48 (2*s*, 2OCH₃); 6,44 und 6,57 (2*s*, 2 arom. H). – ^{13}C -NMR.: Tabelle 3.

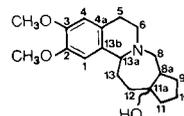
$C_{19}H_{27}NO_3$ (317,43) Ber. C 71,89 H 8,57 N 4,41% Gef. C 71,89 H 8,88 N 4,36%

Tabelle 3. ^{13}C -NMR.-Spektrum von **20** (103 mg in 0,3 ml CDCl₃)

C-Atom	δ^a) ^{b)}	C-Atom	δ^a) ^{b)}
2	147,3, 147,5 (2 <i>s</i>)	8 a	49,4 (<i>d</i>)
3		6	44,1, 47,0 (2 <i>t</i>)
4 a	126,6, 131,9 (2 <i>s</i>)	12	
13 b		5	29,7, 30,5, 32,1, 38,5 (4 <i>t</i>)
1	110,5, 111,5 (2 <i>d</i>)	9	
4		11	
11 a	82,4 (<i>s</i>)	13	55,8, 56,1 (2 <i>q</i>)
13 a	65,8 (<i>d</i>)	2OCH ₃	
8	60,8 (<i>t</i>)		

a) In ppm, $\delta(TMS)=0$.

b) Multiplizität im 1H -CW-offset-entkoppelten Spektrum.



7',8'-Dimethoxy-N,N-dimethyl-5'-vinyl-1',2',3',4'-tetrahydrospiro[cyclopentan-1,1'-naphthalin]-4'-amin (21). 5 g (11,3 mmol) **14** werden in 50 ml Aceton gelöst und mit 3,5 g Methyljodid versetzt, worauf sofort das Methojodid auszukristallisieren beginnt. Nach 2 Std. wird genutscht und aus Methanol umkristallisiert: 5 g (68,0%) farbloses Methojodid, Smp. 254°.

$C_{20}H_{30}NO_2$ (443,38) Ber. C 54,18 H 6,82 I 28,62% Gef. C 54,18 H 6,76 I 28,66%

Aus dem Methojodid, gelöst in 200 ml Aceton/Wasser 1:2, wird mit ca. 100 g Amberlit IRA 410 (OH-Form) die quartäre Base freigesetzt. Man dampft i. V. ein, kocht den Rückstand (4,6 g) mit 200 ml abs. Dimethylformamid 17 Std. unter Rückfluss und dampft erneut i. V. ein. Der Rückstand wird – soweit löslich – mit Äthylacetat an 300 g Aluminiumoxid (*Woelm*, Akt. II) chromatographiert; die Fraktionen à ca. 15 ml werden nach Charakterisierung durch DC. zusammengefasst. Man erhält 32 Fraktionen, die zusammen 2,75 g (77,3%) fast reines **21** enthalten. Eine Probe wird bei 150° (Luftbad)/0,003 Torr im Kugelrohr destilliert – UV.: 224 (4,45), 262 (3,98), 303 (3,34, Schulter). – IR. (CHCl₃): 911, 975 (CH₂=CH–). – 1H -NMR. (60 MHz): 2,20 (*s*, 2N-CH₃); 3,90 (*s*, 2OCH₃); 5,15 (*d* × *d*, $J(cis)=10,7$, $J(gem)=1,7$, 1 H-C=CH–); 5,44 (*d* × *d*, $J(trans)=17,2$, $J(gem)=1,7$, 1 H-C=CH–); 7,01 (*s*, 1 arom. H); 7,24 (*qa*, $J(trans)=17,2$, $J(cis)=10,7$, H-C=CH₂). – MS.: 315 (*M*, 40), 300 (26), 286 (14), 271 (100), 242 (8), 147 (8), 128 (8), 105 (7).

$C_{20}H_{29}NO_2$ (315,46) Ber. C 76,15 H 9,27 N 4,44% Gef. C 76,30 H 9,34 N 4,22%

N-[2-(4'-Hydroxy-7',8'-dimethoxy-1',2',3',4'-tetrahydrospiro[cyclopentan-1,1'-naphthalin]-5'-yl)-äthyl]-N-methyl-acetamid (22). 1,68 g (5 mmol) **14** werden mit 30,1 g (300 mmol) Essigsäureanhydrid und 12,3 g (150 mmol) wasserfreiem Natriumacetat 90 Min. bei 90° gerührt. Dann wird abgekühlt, in 100 ml Eiswasser gegossen, mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und 3mal mit je 100 ml Methylchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden nach 2mal Waschen mit Wasser getrocknet und i. V. eingedampft. Der Rückstand (1,9 g) wird in 15 ml Äthanol gelöst, mit 10 ml 3*N* Natronlauge versetzt und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Das erkaltete Gemisch wird auf 150 ml Wasser gegossen und 2mal mit je 100 ml Methylchlorid ausgezogen. Die Methylchloridlösung wird nach 1mal Waschen mit Wasser i. V. eingedampft. Der Rückstand (1,2 g) wird aus Isopropyläther kristallisiert: 0,8 g (44,4%) **22**, Smp. 166–168°. – IR. (KBr): 1628 (CO, Amid), 3430 (OH). – 1H -NMR. (60 MHz, CDCl₃): Die Singulette für H-C(6'), N-CH₃ und N-CO-CH₃ sind doppelt vor-

handen, da **22** als Rotamerengemisch vorliegt. – MS.: 343 ($M - H_2O$, 27), 270 (100), 257 (57), 255 (12), 213 (32), 44 (48).

$C_{21}H_{31}NO_4$ (361,48) Ber. C 69,78 H 8,64 N 3,87% Gef. C 69,82 H 8,81 N 3,70%

N-Äthyl-7',8'-dimethoxy-*N*-methyl-1',2'-dihydro-spiro[cyclopentan-1,1'-naphthalin]-5'-äthylamin (**23**). Zu einem Gemisch von 292 mg (7,7 mmol) Lithiumaluminiumhydrid und 50 ml abs. Tetrahydrofuran wird unter Rühren die Lösung von 2,8 g (7,7 mmol) **22** in 50 ml abs. Tetrahydrofuran getropft. Es wird 3 Std. unter Rückfluss gekocht, dann auf 20° abgekühlt und tropfenweise mit 3*N* NaOH versetzt bis zum Aufhören der Gasentwicklung. Dann wird abgenutscht und der Nutschkuchen 3mal mit Äthylacetat ausgekocht. Die vereinigten organischen Phasen werden i. V. eingedampft. Der Rückstand (2,5 g braunes Öl) wird an 100 g Aluminiumoxid (neutral, Akt. I) mit Äther/Methanol 98:2 chromatografiert. Man fasst die Fraktionen nach DC. zusammen und erhält 1,7 g (67%) **23** als farbloses Öl. Zur Analyse wird im Kugelrohr bei 190° (Luftbad)/0,05 Torr destilliert. – ¹H-NMR. (100 MHz): 6,58 (s, H-C(6')); 6,57 ($d \times t$, $J(3',4')=9,5$, $J(2',4')=1,6$, H-C(4')); 5,84 ($d \times t$, $J(3',4')=9,5$, $J(2',3')=4,5$, H-C(3')); 3,8 (6H, 2OCH₃); 2,38 (s, N-CH₃); 2,25 ($d \times d$, $J(2',3')=4,5$, $J(2',4')=1,5$, H-C(2')); 1,09 (t, CH₃CH₂N). – MS.: 329 (M , 0,6), 257 (0,7), 72 (100), 44 (8).

$C_{21}H_{31}NO_2$ (329,48) Ber. C 76,55 H 9,48 N 4,25% Gef. C 76,71 H 9,60 N 4,10%

2-[2-(6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny)äthyl]cyclohexanon (**25**). Zu einer Lösung von 50 g (0,15 mol) **24** und 135 g (0,74 mol) Benzophenon in 2,5 l Benzol werden unter Rühren und Stickstoffbegasung 201 ml einer 1,86*M* Na-*t*-pentylatlösung in Benzol getropft. Man kocht über Nacht unter Rückfluss, lässt abkühlen und zieht dann 3mal mit je 300 ml 1*N* HCl aus. Die wässrige Phase wird 3mal mit je 300 ml Benzol gewaschen und dann durch Eintragen von Kaliumcarbonat auf pH 8 gebracht. Die Base wird durch 3mal Extrahieren mit je 300 ml Methylenechlorid und Eindampfen der organischen Phase i. V. isoliert (48 g). Kristallisation aus 200 ml Diisopropyläther ergibt 36,8 g (74%) reines **25**, Smp. 74–75°. – IR.: 1708 (Keton). – ¹H-NMR.: 2,44 (s, N-CH₃); 3,85 und 3,88 (2s, 2OCH₃), 6,57 und 6,66 (2s, 2 arom. H). – MS.: 331 (M , 0,8), 316 (2), 206 (100), 190 (36), 162 (14), 145 (10).

$C_{20}H_{29}NO_3$ (331,45) Ber. C 72,47 H 8,82 N 4,23% Gef. C 72,26 H 8,76 N 4,13%

2-Hydroxy-2-[2-(6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny)äthyl]cyclohexanon (**26**). Unter Rühren und Stickstoffbegasung wird eine Lösung von 23,5 g (140 mmol) Triäthylphosphit in 24 ml Toluol zu 23,4 ml einer 2*M* Natrium-*t*-pentylatlösung in Toluol getropft. Dann wird auf –20° abgekühlt, statt Stickstoff Sauerstoff eingeleitet, innert 10 Min. eine Lösung von 6,4 g (20 mmol) **25** in 32 ml Toluol zugetropft und 1 Std. reagieren gelassen. Anschliessend wird wieder mit Stickstoff begast und mit 50 ml Wasser versetzt. Nach 30 Min. Rühren bei RT. wird auf 300 ml Wasser gegossen, getrennt und die wässrige Phase noch 3mal mit je 100 ml Benzol gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden 4mal mit je 100 ml 1*N* HCl ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen werden zusammen 2mal mit je 100 ml Benzol gewaschen, durch Eintragen von Kaliumcarbonat auf pH 8 gebracht und 4mal mit Äthylacetat extrahiert. Nach Eindampfen der Extrakte i. V. wird der Rückstand mit ätherischer Salzsäure versetzt und eingedampft. Das Hydrochlorid wird aus Äthanol/Äther kristallisiert: 4,3 g (65%) **26** · HCl, Smp. 175–177°. – IR.: 1717 (CO), 3298 (OH). – ¹H-NMR. (60 MHz): 2,92 (s, N-CH₃); 3,86 (s, 2OCH₃); 6,13 (s, 2 arom. H). – MS.: 347 (M , 0,2), 346 (0,4), 332 (0,2), 206 (100), 190 (10).

$C_{20}H_{29}NO_4 \cdot HCl$ (383,90) Ber. C 62,57 H 7,88 N 3,65% Gef. C 62,53 H 7,92 N 3,48%

5,6-Dimethoxy-1-methyl-2,3,7,8,9a-hexahydro-spiro[1*H*-benzo[de]chinolin-7,1'-cyclohexan]-2'-on (**27**) und 2-[2-(6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny)äthyl]-2-cyclohexen-1-on (**28**). 35,2 ml konz. Schwefelsäure und 8,8 ml 65proz. Oleum werden gemischt und auf 30° abgekühlt. Dann trägt man unter Rühren 17,2 g (45 mmol) **26** portionsweise ein, lässt 3 Min. bei 50–60° reagieren, giesst das Gemisch auf Eiswasser und stellt mit 28proz. Natriumhydroxid alkalisch. Es wird 5mal mit Methylenechlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und i. V. eingedampft. Der Rückstand liefert mit Diisopropyläther 5,6 g (38%) des Spiroketon **27**, Smp. 178–179°. – IR.: 1698 (Keton). – ¹H-NMR. (60 MHz): 2,42 (s, N-CH₃); 3,69 und 3,79 (2s, 2OCH₃); 6,55 (s, 1 arom. H). – MS.: 329 (M , 5), 328 (8), 284 (12), 270 (12), 219 (100), 204 (8).

$C_{20}H_{27}NO_3$ (329,44) Ber. C 72,92 H 8,26 N 4,25% Gef. C 72,63 H 8,16 N 4,14%

Der Eindampfrückstand der Mutterlauge (10,2 g) wird mit Äther an 300 g Aluminiumoxid (Akt. I) chromatografiert. Kristallisation aus Äther/tiefsied. Petroläther ergibt 3,3 g (22%) **28**, Smp.

70–71°. – UV.: 228 (4,19), 282 (3,60). – IR.: 1674 (α, β -unges. Keton). – $^1\text{H-NMR}$. (270 MHz): 2,33 (*s*, N–CH₃); 2,56–2,80 (*m*, 1H–C(3), 2H–C(4)); 3,03–3,15 (*m*, 1H–C(3)); 3,81 (*s*, OCH₃); 3,89 (*s*, OCH₃); 6,54 (*s*, 1 arom. H); 6,63 (*s*, 1 arom. H); 6,69 (*d* × *d*, *J* = 4, H–C(3')). – MS.: 329 (*M*, 1), 314 (1,5), 231 (5), 219 (6), 206 (100), 190 (8).

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (329,44) Ber. C 72,92 H 8,26 N 4,25% Gef. C 72,60 H 8,24 N 4,23%

Deuterierungsversuche mit 27. a. Unter Methylatkatalyse. 20 mg Natrium werden in 0,5 ml Deuteriomethanol gelöst. Nach Zugabe von 100 mg **27** in 0,5 ml Deuteriomethanol wird im Bombenrohr 16 Std. auf 60° erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Kohlendioxid gesättigt und in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung wird mit D₂O gewaschen und i. V. eingedampft. Man kristallisiert 2mal aus Diisopropyläther um. Das deuterierte **27**, Smp. 172–176°, gibt im MS. den *M*⁺-Pik bei 331 (Einbau von 2 D).

b. Unter Säurekatalyse. 0,4 ml Acetylchlorid werden in 1 ml Deuteriomethanol getropft. In diesem Gemisch werden 100 mg des Ketons **27** gelöst und dann im Bombenrohr 32 Std. auf 60° erhitzt. Dann wird bei 0° durch Zutropfen von Triäthylamin ein pH von ~8 eingestellt und i. V. eingedampft. Der Rückstand wird unter Abtrennung des Unlöslichen aus Diisopropyläther kristallisiert. Das deuterierte **27**, Smp. 177–178°, gibt im MS. den *M*⁺-Pik bei 331 (Einbau von 2 D).

c. Unter Triäthylamin-Katalyse. Die Mischung von 100 mg des Ketons **27**, 2 ml Deuteriomethanol und 1 ml Triäthylamin wird im Bombenrohr 24 Std. bei 60° gehalten. Dann wird i. V. eingedampft und der Rückstand aus Diisopropyläther kristallisiert. Das deuterierte **27**, Smp. 176–178°, gibt im MS. den *M*⁺-Pik bei 330 (Einbau von 1 D).

d. Austauschversuch mit 27-d₂. 10 mg **27-d₂** werden mit 0,5 ml Methanol und 0,1 ml Triäthylamin im Bombenrohr während 16 Std. bei 60° gehalten. Man dampft dann i. V. ein. Ein mit dem Rückstand aufgenommenes MS. gibt den *M*⁺-Pik bei 330 (1 D).

5,6-Dimethoxy-1-methyl-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-spiro[1H-benzo[de]chinolin-7,1'-cyclohexan]-2'-ol (31). Zu 2,66 g (70 mmol) Lithiumaluminiumhydrid wird die Lösung von 2,2 g (7 mmol) Keton **27** in 35 ml Tetrahydrofuran getropft. Dann kocht man unter Argonbegasung und Rühren 4½ Std. unter Rückfluss. Nach Abkühlen auf 0° wird feuchter Äther zugetropft, bis keine Reaktion mehr festzustellen ist. Dann wird auf Wasser gegossen, das Gemisch 3mal mit Äthylacetat ausgeschüttelt, die organische Phase eingedampft und der Rückstand (2,3 g) mit Methylchlorid/Triäthylamin 95:5 an 50 g Kieselgel chromatographiert. Die Fraktionen werden nach DC. zusammengefasst, wobei man 1 g, nach Kristallisation aus Äthylacetat 0,6 g **31** erhält. Mutterlaugen und Mischfraktionen werden zusammen erneut an 40 g Kieselgel chromatographiert, was nochmals 0,3 g reines **31** ergibt. Gesamtausbeute: 0,9 g (39%) vom Smp. 137–140°. Für die Analyse wird eine Probe nochmals aus Aceton umkristallisiert: Smp. 144–146°. – IR.: 3228 (OH). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 2,44 (*s*, N–CH₃); 3,65 (*m*, CH–O); 3,84 und 3,87 (2*s*, 2OCH₃); 4,1 (*m*, Ph–CH–N); 6,59 (*s*, 1 arom. H). – MS.: 330 (*M*–H, 27), 316 (7), 300 (14), 286 (27), 219 (100), 189 (13).

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ (331,46) Ber. C 72,47 H 8,82 N 4,23% Gef. C 72,45 H 8,74 N 4,24%

5,6-Dimethoxy-1-methyl-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-spiro[1H-benzo[de]chinolin-7,1'-cyclohex-2'-en] (32). 180 mg (0,54 mmol) **31** werden in 0,7 ml Pyridin mit 0,5 ml Phosphoroxchlorid 1 Std. auf 50° erwärmt. Dann wird auf Eiswasser gegossen, mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und 5mal mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden i. V. eingedampft. Der Rückstand wird mehrmals mit Äthanol/Wasser i. V. eingedampft, bis kein Pyridingeruch mehr feststellbar ist, und dann an 5 g Kieselgel mit Äther/Diäthylamin 95:5 chromatographiert. Die nach DC. zusammengenommenen Fraktionen werden aus Isopropyläther kristallisiert: 30 mg (18%) **32**, Smp. 123–124°. – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz): 2,41 (*s*, N–CH₃); 3,72 und 3,79 (2*s*, 2OCH₃); 5,72 (*d* mit schwacher Feinaufspaltung, H–C(2'')); 5,62–5,85 (*m*, H–C(3'')); 6,52 (*s*, 1 arom. H); durch Einstrahlung bei 2 ppm werden die Signale der beiden olefinischen Protonen in scharfe Dublette (*J* = 10) verwandelt. – MS.: 319 (*M*, 59), 312 (100), 298 (22), 285 (67), 270 (46), 258 (52), 219 (22).

5,6-Dimethoxy-1-methyl-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-spiro[1H-benzo[de]chinolin-7,1'-cyclohexan] (33). 8 mg **32** werden in 2 ml Äthanol mit 1 mg Platinoxid bei Normaldruck und RT. während 2 Std. hydriert. Man filtriert vom Katalysator, wäscht mit Äthanol nach und dampft i. V. ein: 6,2 mg. Das Produkt wird durch MS. und durch Misch-NMR. (270 MHz) mit authentischem **33** [2] verglichen und erweist sich als identisch.

7-Hydroxy-5,6-dimethoxy-1-methyl-2,3,9,9a-tetrahydro-1H-benzo[de]chinolin-8-carboxaldehyd (35). Eine aus 506 mg (22 mmol) Natrium und 10 ml abs. Methanol bereitete Natriummethylatlösung

wird eingedampft und der Rückstand 2mal mit je 20 ml Benzol abgedampft. Dann wird nacheinander mit 30 ml Benzol und mit einer Lösung von 1,56 g (26 mmol) Ameisensäuremethylester in 10 ml abs. Äther versetzt. Nach 30 Min. Rühren bei RT. werden portionsweise 5,23 g (20 mmol) **34** zugegeben. Bei weiterem Rühren entsteht eine gelbbraune Lösung, aus welcher nach und nach ein gelbbrauner Niederschlag ausfällt. Man kocht 3 Std. unter Rückfluss und rührt weitere 17 Std. bei RT. Nachher wird das gebildete Natriumsalz abgenutscht, mit 150 ml abs. Äther gewaschen und in 200 ml Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wird nach Sättigen mit Kohlendioxid 5mal mit je 100 ml Methylchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge werden mit Kohle behandelt und eingedampft: 4,63 g (80,0%) rohes **35**. Die Verbindung wird als Hydrochlorid, das aus Methanol/Aceton kristallisiert, charakterisiert, Smp. 176–178° (Zers.). – IR.: 1645 (CO, Aldehyd), 3450 br. (OH). – ¹H-NMR. (aus dem reinen Hydrochlorid freigesetzte Base): 2,50 (s, N–CH₃); 3,88 und 3,94 (2s, 2OCH₃); 6,82 (s, H–C(4)); 8,95 (s, H–C=O). – MS.: 289 (M, 60), 288 (80), 260 (100), 258 (80), 231 (60), 229 (50), 190 (20).

C ₁₆ H ₁₉ NO ₃ · HCl	Ber. C 58,99	H 6,19	N 4,30	Cl 10,88%
(325,79)	Gef. „ 59,03	„ 6,54	„ 4,30	„ 11,06%

1,2-Dimethoxy-6-methyl-4,5,6α,7,7α,8,9,10-octahydro-6H-dibenzo[de,g]chinolin-10-on (**38**) und *1,2-Dimethoxy-6-methyl-4,5,6α,7,7β,8,9,10-octahydro-6H-dibenzo[de,g]chinolin-10-on* (**39**) aus **35** über **36** und **37**. 12,7 g (43,9 mmol) **35** werden in 500 mg abs. Dimethylformamid gelöst und unter Stickstoffbegasung und Rühren mit 0,97 g (8,8 mmol) Natrium-*t*-pentylat in 3,6 ml abs. Toluol tropfenweise versetzt. Nach 30 Min. werden 4,0 g (57,1 mmol) Methylvinylketon, gelöst in 50 ml abs. Dimethylformamid, innert 5 Std. zugepumpt. Das Gemisch wird weitere 14 Std. bei RT. gerührt und dann mit 0,53 g (8,8 mmol) Eisessig neutralisiert. Nach Eindampfen i. V. wird in 300 ml Methylchlorid gelöst und 5mal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird eingedampft. Der Rückstand (13,2 g) ist ein Gemisch aus den Diastereomeren **36** und aus **37**. – IR. (CHCl₃): 1680, 1720 (CO, Aldehyd und Keton), 3400 (OH). – MS.: 359 (M(**36**), 1,5), 331 (M(**37**), 26), 330 (69), 316 (12), 314 (15), 274 (22), 272 (31), 202 (45), 190 (34), 159 (34), 141 (35), 43 (100).

13,0 g des Gemisches **36** und **37** werden ohne weitere Reinigung in 130 ml Dioxan gelöst und unter Stickstoff und Rühren mit einer Lösung von 10,2 g (0,18 mol) Kaliumhydroxid in 130 ml Wasser versetzt. Nach 3 Std. Rühren verdünnt man mit 300 ml Wasser, sättigt mit Kochsalz und schüttelt 7mal mit je 100 ml Methylchlorid aus. Die vereinigten Methylchloridlösungen werden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und eingedampft: 10,3 g Rückstand, bestehend aus **38** und **39**. Zur Trennung der Komponenten wird an 500 g Kieselgel (*Merck*) mit Methylchlorid, dem zunehmende Mengen (1–5%) Methanol zugesetzt werden, chromatographiert. Die Fraktionen à 15 ml werden nach DC. zusammengefasst: 1,43 g (10,4% bez. aus **35**) reines **38** und 3,88 g (28,2% bez. auf **35**) reines **39**. **38** gibt nach Kristallisation aus Äther/tiefsied. Petroläther einen Smp. von 123–125°. – UV.: 306 (4,28). – IR.: 1660 (α,β-unges. Keton). – ¹H-NMR. (60 MHz): 2,46 (s, N–CH₃); 3,73 und 3,85 (2s, 2OCH₃); 6,73 (s, H–C(3)); 7,52 (d, J=2, H–C(11)). – MS.: 313 (M, 40), 312 (100), 282 (19), 270 (44), 240 (16), 230 (13).

C ₁₉ H ₂₃ NO ₃ (313,40)	Ber. C 72,82	H 7,40	N 4,47%	Gef. C 72,68	H 7,42	N 4,39%
--	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Eine Probe von **39** wird bei 160–170° (Luftbad)/0,005 Torr im Kugelrohr destilliert. – UV.: 290 (4,08). – IR.: 1664 (α,β-unges. Keton). – ¹H-NMR. (100 MHz): 2,48 (s, N–CH₃); 3,77 und 3,85 (2s, 2OCH₃); 6,45 (d, J=3, H–C(11)); 6,68 (s, H–C(3)). – MS.: 313 (M, 48), 312 (100), 282 (22), 270 (41), 230 (20).

C ₁₉ H ₂₃ NO ₃ (313,40)	Ber. C 72,82	H 7,40	N 4,47%	Gef. C 72,85	H 7,31	N 4,41%
--	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

(*E*)-4-(7-Hydroxy-5,6-dimethoxy-1-methyl-2,3,9,9a-tetrahydro-1H-benzo[de]chinolin-8-yl)-3-buten-2-on (**40**) und (*E*)-4-(7-Hydroxy-5,6-dimethoxy-1-methyl-2,3-dihydro-1H-benzo[de]chinolin-8-yl)-3-buten-2-on (**41**). 24,4 g (93 mmol) **34** werden in 500 ml abs. Dimethylformamid unter Stickstoffbegasung und Rühren mit 10,8 g (98 mmol) Natrium-*t*-pentylat, gelöst in 52 ml Toluol, versetzt. Nach 1 Std. bei RT. wird innert 5 Std. die Lösung von 7,0 g (103 mmol) Methyläthynylketon in 100 ml abs. Dimethylformamid zugepumpt. Nach weiteren 16 Std. Rühren versetzt man mit 6,2 g (103 mmol) Eisessig und dampft i. V. ein. Der Rückstand wird in 500 ml Methylchlorid gelöst und mit 300 ml Wasser gewaschen. Nach Eindampfen wird das Produkt aus Diisopropyläther kristallisiert: 15,7 g (64,8%) **40**, Smp. 142–144°. – UV.: 221 (4,23), 255 (3,51), 373 (4,25). – IR. (CHCl₃): 907, 943, 968, 980 (C–CH=CH–C, *trans*), 3310 br. (OH). – ¹H-NMR. (100 MHz): 2,36 (s, CO–CH₃); 2,48 (s, N–CH₃); 3,86 und 3,93 (2s, 2OCH₃); 6,13 (d, J(*trans*)=16,5, H–C=C); 6,62 (s, 1 arom. H);

8,27 (*d*, $J(\text{trans})=16,5$, H–C=C); 9,45 (br., OH). – MS.: 329 (*M*, 15), 314 (*M*–CH₃, 4), 311 (*M*–H₂O, 5), 298 (*M*–OCH₃, 8), 286 (100), 258 (15), 204 (10).

C₁₉H₂₃NO₄ (329,40) Ber. C 69,30 H 7,04 N 4,25% Gef. C 69,15 H 7,12 N 4,09%

Das Substanzgemisch aus der Mutterlauge von **40** wird mit Methylenchlorid an 400 g Kieselgel 60 (*Merck*) chromatographiert. Die Fraktionen à 10 ml werden nach Charakterisierung durch DC. zusammengefasst. Man isoliert 5,2 g Edukt und daneben nach Kristallisation aus Methylenchlorid/Diisopropyläther 0,87 g (3,6%) **41**, Smp. 171–173°. – UV.: 238 (4,37), 312 (4,41) 4,59 (3,93). – IR.: 950, 976 (C–CH=CH–C, *trans*), 3450 br. (OH). – ¹H-NMR. (60 MHz): 2,44 (*s*, CO–CH₃); 2,95 (*s*, N–CH₃); 3,97 und 4,06 (2*s*, 2OCH₃); 6,47 (*s*, H–C(9)); 6,69 (*d*, $J(\text{trans})=16,5$, H–C=C); 6,94 (*s*, H–C(4)); 8,27 (*d*, $J(\text{trans})=16,5$, H–C=C); 10,1 (*s*, OH). – MS.: 327 (*M*, 78), 309 (*M*–H₂O, 37), 294 (*M*–H₂O–CH₃, 20), 284 (46), 269 (100), 168 (19).

C₁₉H₂₁NO₄ (327,38) Ber. C 69,71 H 6,47 N 4,28% Gef. C 69,73 H 6,41 N 4,28%

5,6-Dimethoxy-1-methyl-8-(3-oxobutyl)-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-benzo[de]chinolin-7-on (**37**). 0,5 g (1,5 mmol) **40** werden in 50 ml abs. Methanol über 50 mg 5% Pd/BaSO₄ bei Normaldruck und RT. hydriert. Innert 3 Std. werden 34 ml H₂ aufgenommen. Es wird vom Katalysator abfiltriert und i. V. eingedampft. Der Rückstand wird in Benzol gelöst und die Lösung mit Wasser gewaschen. Eindampfen der Benzollösung ergibt 0,5 g (ca. 100%) **37** als gelbliches Öl. Eine Probe wird bei 220–230° (Luftbad)/0,1 Torr im Kugelrohr destilliert. – IR. (CHCl₃): 1675, 1730 (Keton). – ¹H-NMR. (60 MHz): 2,15 (*s*, CO–CH₃); 2,46 (*s*, N–CH₃); 3,85 (*s*, 2OCH₃); 6,83 (*s*, H–C(4)). – MS.: 331 (*M*, 66), 316 (47), 274 (60), 260 (53), 246 (60), 204 (100), 190 (75), 159 (74), 58 (75).

C₁₉H₂₅NO₄ (331,41) Ber. C 68,86 H 7,60 N 4,23% Gef. C 68,73 H 7,79 N 4,07%

1,2-Dimethoxy-6-methyl-4,5,6 α ,7,7 α ,8,9,10-octahydro-6H-dibenzo[de,g]chinolin-10-on (**38**) aus **37**. 7,5 g (22,6 mmol) **37** werden in 220 ml Dioxan unter Rühren und Stickstoffbegasung bei RT. innert 10 Min. mit der Lösung von 6,36 g (110 mmol) Kaliumhydroxid in 220 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wird nach 1 Std. auf Eis gegossen und mehrmals mit Methylenchlorid ausgezogen. Die vereinigten Methylenchloridphasen werden mit Wasser neutral gewaschen und eingedampft. Der Rückstand (7 g) wird mit 100 ml Wasser versetzt. Nach Ansäuern mit 3*N* HCl schüttelt man 3mal mit je 100 ml Methylenchlorid aus. Die Wasserphase wird dann unter Eiskühlung mit 3*N* NaOH alkalisch gemacht; die freigesetzte Base wird in Methylenchlorid aufgenommen. Die nach Waschen und Eindampfen der Methylenchloridphase erhaltene Rohbase wird in abs. Äther gelöst. Man filtriert über Dicalit und engt bis zur beginnenden Kristallisation ein: 1,93 g (27,2%) **38**, Smp. 119–121°.

1,2-Dimethoxyaporphin-10-ol (**42**). In einem Pyrexschmelzrohr werden 1,32 g (4 mmol) **40**, 25 ml abs. Methanol und die Lösung von 2,2 g (20 mmol) Natrium-*t*-pentylat in 10,7 ml abs. Toluol nach sorgfältigem Entgasen i. V. während 20 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 1,2 g (20 mmol) Eisessig versetzt und i. V. eingedampft. Der Rückstand wird zwischen 150 ml Benzol und 50 ml ca. 0,05*N* Ammoniak verteilt und die Benzolphase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und i. V. eingengt, wobei **42** auskristallisiert: 237 mg (19%), Smp. 230–232°. Der Rückstand der Mutterlauge wird mit Methylenchlorid/Methanol 98:2 an 20 g Kieselgel 60 (*Merck*) chromatographiert. Die Fraktionen à 5 ml werden nach DC. zusammengefasst. Kristallisation aus Äthanol ergibt weitere 159 mg (12,8%) **42**, Smp. 231–233°. – UV.: 216 (4,55), 267 (4,14), 275 (4,14), 302 (3,86). – IR.: 3435 br. (OH). – ¹H-NMR. (90 MHz, DMSO-*d*₆): 2,41 (*s*, N–CH₃); 3,59 und 3,80 (2*s*, 2OCH₃); 6,63 (*d* × *d*, $J_o=8$, $J_m=2,5$, H–C(9)); 6,75 (*s*, H–C(3)); 7,09 (*d*, $J_o=8$, H–C(8)); 7,68 (*d*, $J_m=2,5$, H–C(11)); 9,20 (*s*, OH). – MS.: 311 (*M*, 75), 310 (100), 296 (45), 280 (36), 268 (21), 253 (19), 237 (28).

C₁₉H₂₁NO₃ (311,38) Ber. C 73,29 H 6,80 N 4,50% Gef. C 73,24 H 6,68 N 4,53%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] F. Schneider, M. Gerold & K. Bernauer, *Helv.* 56, 759 (1973).
- [2] F. Schneider & K. Bernauer, *Helv.* 53, 938 (1970).
- [3] F. G. Bordwell & R. G. Scamehorn, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 6749 (1968).
- [4] M. Gerold & H. Tschirky, *Arzneimittelforsch.* 18, 1285 (1968).
- [5] A. Grollmann, *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 57, 102 (1944).
- [6] E. C. van Leersum, *Pflügers Arch. Ges. Physiol.* 142, 377 (1911).
- [7] R. Granger, P. Nau, & J. Nau, *Bull. Soc. chim. France* 1958, 531.