

## 192. Synthese und Röntgenstruktur von 3-Hydroxy-*N*-methyl-hasubanan

von Hans Bruderer und Dietmar Knopp

Pharmazeutische Forschungsabteilung

und John J. Daly

Zentrale Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche & Co., AG, Basel, Schweiz

Herrn Prof. Dr. W. Boguth zum 60. Geburtstag gewidmet

(27.V.77)

---

### Synthesis and X-ray data of 3-hydroxy-*N*-methyl-hasubanan

#### Summary

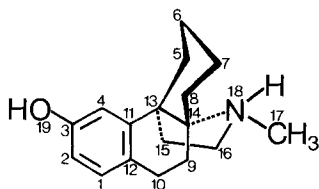
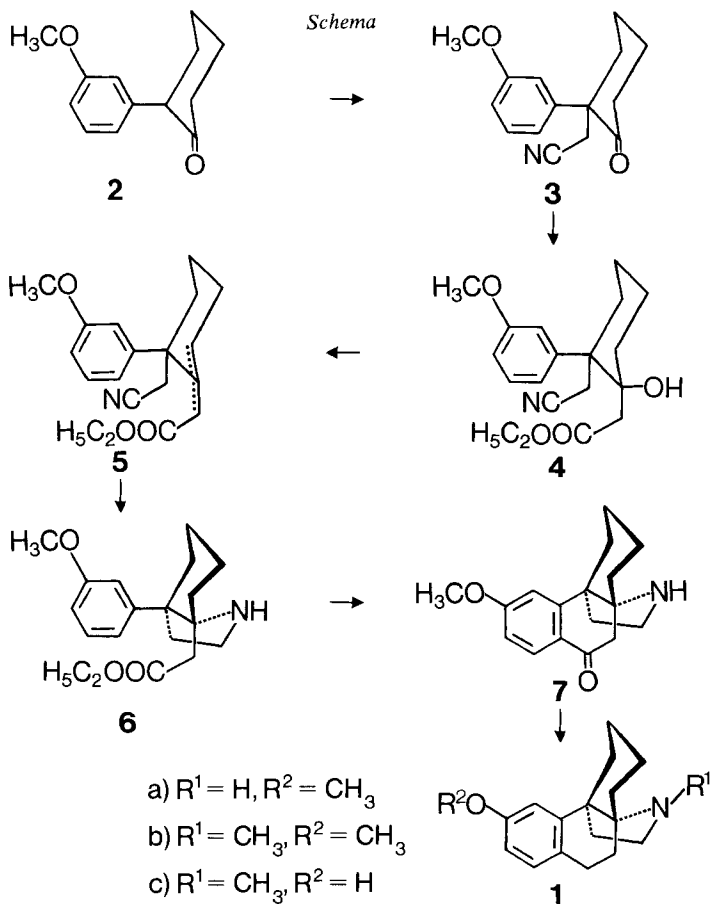
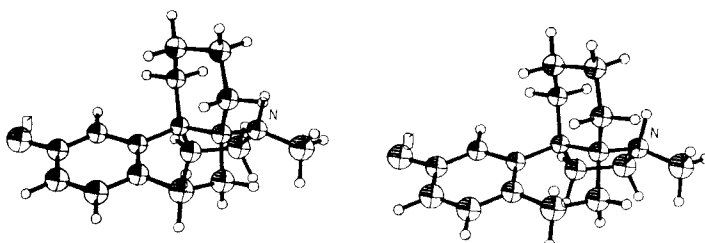
A new simple way to synthesise 3-hydroxy-*N*-methyl-hasubanan (**1c**) is described and a single crystal X-ray structure analysis is presented.

---

Verbindungen mit dem *Hasubanan*-Ringsystem **1** sind bisher ausgehend von Morphinan- [1-7] oder  $\beta$ -Tetralon-Verbindungen [8] [9], ferner durch intramolekulare regioselektive Epoxidöffnung [10-12] oder intramolekulare Aminierung [13] zugänglich geworden. Wir beschreiben im folgenden einen neuen, einfachen Weg zur Synthese von 3-Hydroxy-*N*-methyl-hasubanan (**1c**, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=H), ausgehend von 2-(*m*-Methoxyphenyl)-cyclohexanon (**2**) (siehe *Schema*).

Die Umsetzung von 2-(*m*-Methoxyphenyl)-cyclohexanon (**2**) mit Natriumhydrid und Chloracetonitril in Dimethylformamid liefert als Hauptprodukt das Ketonitril **3**. Dieses wird mit dem Lithiumsalz des Essigsäureäthylesters zum tert. Alkohol **4** umgesetzt. Nach der Dehydratisierung von **4** mit Phosphoroxchlorid/Pyridin entsteht ein Gemisch zweier isomerer Olefine im Verhältnis *ca.* 2:1, wobei die Verbindung mit konjugierter Doppelbindung überwiegt. Die katalytische Reduktion des Hauptproduktes mit *Raney*-Nickel in ammoniakalisch-äthanolischer Lösung führt nach einer intramolekularen Addition zum tricyclischen Indolinester **6**. Unter sauren Bedingungen erfolgt aus letzterem leicht ein intramolekularer Ringschluss zum tetracyclischen Keton **7**. Die anschließende Eliminierung der Ketogruppe erfolgt nach *Wolff-Kishner/Huang Minlon*, wobei das tetracyclische Amin **1a** mit dem *Hasubanan*-Ringsystem gebildet wird. Zum gewünschten 3-Hydroxy-*N*-methyl-hasubanan **1c** gelangt man durch *N*-Methylierung von **1a** nach *Leuckart-Wallach* und anschließender Ätherspaltung des tert. Amins **1b** mit konstant siedender Bromwasserstoffsäure.

Zur Bestätigung der Struktur wurde vom 3-Hydroxy-*N*-methyl-hasubananhydrobromid (**1c** · HBr) eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt. Diese Verbindung besitzt wie die Hydroxymorphinane ein *cis*-verknüpftes 1,2,3,4,4a,9,10,10a-Octahydrophenanthren-Ringsystem (siehe Stereoprojektion, *Fig. 2*). Die bei der Aus-

Fig. 1. Willkürliche Numerierung von **1c**Fig. 2. Stereoprojektion von  $(\pm)$ -3-Hydroxy-N-methyl-hasubanan-hydrobromid (**1c** · HBr)

wertung der Röntgendaten zugrunde gelegte willkürliche Numerierung der Atome ist in der Fig. 1 angegeben.

Die Verbindungen **1a-1c** besitzen nach oraler wie parenteraler Verabreichung an Mäusen keine analgetischen Eigenschaften<sup>1)</sup>.

Die Autoren danken den Herren Kollegen der Abteilung Zentrale Forschungseinheiten für die Durchführung und Interpretation der Spektren und Mikroanalysen und Herrn E. Waser für die technische Assistenz.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Die Schmelzpunkte wurden in einem Apparat nach *Tottoli* bestimmt und sind nicht korrigiert. Dünnschichtchromatographie (DC.) auf Kieselgel- oder Aluminiumoxid (Typ E)-F<sub>254</sub>-Platten (*Merck*). Gas-Chromatographie: Säule 2 m, Trägergas He, 30 ml/Min., ST.=Säulentemperatur, IT.=Injektionstemperatur, DT.=Detektortemperatur, Rt.=Retentionszeit (Sek.). Abdestillieren der Lösungsmittel erfolgt im Rotationsverdampfer (RV.) bei 40° im Wasserstrahlvacuum (i.V.); die Trocknung der Extraktionslösungen über wasserfreiem Magnesiumsulfat (*Siegfried*). <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren in Deuteriochloroform (CDCl<sub>3</sub>) auf *Varian A-60D* oder *Bruker-HX-270*-Spektrometer mit *Nicolet-Computer 1180*; chemische Verschiebungen (Bereiche der Signalzentren) in ppm. TMS (Tetramethylsilan) als interner Standard, *s*=Singulett, *d*=Dublett, *t*=Triplett, *qa*=Quartett). Massenspektren mit *AEI MS 9* bzw. *MS 902-DS 30*; Angaben in *m/e* (% rel. Intensität). Die Banden der IR.-Spektren (in KBr; *Beckmann-Apparat IR 9*) sind in cm<sup>-1</sup> angegeben.

*2-(Cyanmethyl)-2-(m-methoxyphenyl)-cyclohexanon (3).* 57,6 g (1,2 mol) einer ca. 50proz. Natriumhydrid-Ölsuspension werden 3mal mit Hexan gewaschen und nach jeweiligem Abdekantieren des Lösungsmittels das Natriumhydrid in 700 ml abs. Dimethylformamid suspendiert. Unter Rühren und Stickstoffatmosphäre wird eine Lösung von 204 g (1,0 mol) 2-(*m*-Methoxyphenyl)-cyclohexanon (**2**) [14] in 150 ml Dimethylformamid so zugepft, dass die Temperatur 45° nicht übersteigt. Nach vollständiger Zugabe wird noch 1 Std. bei RT. nachgerührt und anschliessend eine Lösung von 90,8 g (1,20 mol) Chloracetonitril in 150 ml abs. Dimethylformamid bei 15°-20° (gelegentliches Kühlen) innert 30 Min. zugegeben und ½ Std. weitergerührt. Das Ganze wird auf ca. 3 l Eiswasser gegossen und 3mal mit je 1 l Äther ausgezogen. Die organische Phase wird 3mal mit je 200 ml einer ges. NaCl-Lösung gewaschen. Das erhaltene Gemisch wird an der 10fachen Menge Kieselgel 60 *Merck* (Korngrösse 0,2-0,5 mm) chromatographiert. Die mit tiefsd. Petroläther/Äther 9:1 und 8:2 im DC. (Laufmittel: tiefsd. Petroläther/Äther 1:1, Entwickeln: UV.-Licht oder Jod) einheitlichen Eluate werden zusammengefasst. Erhalten werden 122,8 g eines schwach gelblichen Öls (50,5%), das nach Versetzen mit Isopropyläther in Form farbloser Kristalle vom Smp. 62-63° kristallisiert. GC.: 5% OV 17, ST. 170°, IT. 240°, DT. 280°, Rt. 800 (Reinheit 100%). - IR.: u.a. 2248 (-C≡N), 1707 (-C=O), 1491, 1264, 1171, 1122, 1034, 885, 800, 705. - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,80-3,05 (*m*, 8 H, aliph.); 2,70 (*s*, 2 H, -CH<sub>2</sub>-CN); 3,80 (*s*, 3 H, O-CH<sub>3</sub>); 6,7-7,0 (*m*, 3 H, arom.); ~7,33 (~*t*, *J*=8 Hz, 1 H, arom., in *m*-Stellung zu OCH<sub>3</sub>).

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (243,31) Ber. C 74,0 H 7,0 N 5,8% Gef. C 73,8 H 7,1 N 5,9%

*2-(Cyanmethyl)-1-hydroxy-3-(m-methoxyphenyl)-cyclohexanessigsäureäthylester (4).* Zu einer Lösung von 60 g Hexamethyldisilazan (0,37 mol) [15] in 350 ml abs. Äther wird unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung eine 1,5*N* Lösung von 270 ml Butyllithium (0,40 mol) in Hexan getropft. Man hält das Ganze 30 Min. bei Rückflusstemperatur, rührt weiter 15 Min. bei RT. und destilliert das Lösungsmittel ab. Das erhaltene farblose Kristallisat wird in 600 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung auf -70° bis -80° abgekühlt. Bei dieser Temperatur tropft man innert 20 Min. eine Lösung von 30 g Essigester in 100 ml abs. Äther zu und rührt 20 Min. nach. Nach der Zugabe einer Lösung von 73 g (0,30 mol) 2-(Cyanmethyl)-2-(*m*-methoxyphenyl)-cyclohexanon (**3**) in 400 ml abs. Äther wird das Ganze 3 Std. bei -75° weitergerührt. Nach Entfernen des Kühlbades wird mit 120 ml Wasser versetzt und nach Erreichen der RT. das Gemisch auf 600 ml Wasser gegossen. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen und das erhaltene Reaktionsprodukt an der 10fachen Menge Kieselgel gereinigt. Die durch Eluierung mit Äther/tiefsd. Petroläther 3:1 im DC. (Laufmittel: Äther/tiefsd. Petroläther 4:1, Entwickeln: Jod) einheitlichen Eluate werden zusammengefasst: 80 g (80%) gelbes,

<sup>1)</sup> Wir danken Frau Dr. L. Aepli für die Durchführung dieser Versuche.

hochviscoses Öl. - GC.: 10% QF  $\frac{1}{2}$ , ST. 210°, IT. 210°, DT. 280°. Rt. 666 (Reinheit 98%). - IR.: u.a. 3488 (-OH), 2252 (-C≡N), 1717 (Ester-C=O), 1604, 1585, 1495, 1260, 1246, 1210, 1163, 1031, 877, 783, 704. - NMR.: 1,20 (*t*, 3 H, *J* = 7 Hz, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-); 1,40-1,90 (*m*, ≈ 8 H, aliph.); 2,30 (Zentrum eines *AB*-Spektrums, 2 H, *J*<sub>AB</sub> ≈ 14 Hz, -CH<sub>2</sub>-C=O); 3,0 (*s*, 2 H, -CH<sub>2</sub>-CN); 3,75 (*s*, 1 H, -OH); 3,80 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C-O-); 3,90 (*qa*, 2 H, *J* = 7 Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 6,70-7,45 (*m*, 4 H, arom.). - MS.: u.a. 331 (*M*, 44); 285 (11); 268 (18); 243 (74); 199 (40); 175 (51); 174 (70); 173 (37); 161 (33); 160 (32); 159 (100); 121 (51); 43 (79).

*Tetrahydro-3a-(m-methoxyphenyl)-7a(3aH)-indolinessigsäureäthylester-hydrochlorid* (6 · HCl). 80 g (0,24 mol) Hydroxyester **4** werden in 640 ml Pyridin gelöst und nach Versetzen mit 50 ml Phosphoroxychlorid 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i.V. wird der Rückstand mit 500 ml Eiswasser versetzt und 2mal mit je 2 l Äther ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit 1N HCl und anschließend mit Wasser neutral gewaschen. Der Rückstand wird an der 10fachen Menge Kieselgel gereinigt. Die im DC. (Laufmittel: Äther/tiefsd. Petroläther 1:3, Entwickeln: Jod) einheitlichen Eluate werden zusammengefasst. Erhalten werden 60 g eines farblosen Öls, das nach GC. [5% OV 17, ST. 150°, IT. 220°, DT. 270°, Rt. 1468 (**5a**) bzw. 1548 (**5b**)] ein Gemisch aus 35% 6-(Cyanmethyl)-6-(*m*-methoxyphenyl)-1-cyclohexen-1-essigsäureäthylester (**5a**) und 65% [2-(Cyanmethyl)-2-(*m*-methoxyphenyl)-cyclohexylen]-essigsäureäthylester (**5b**) darstellt.

60 g des Gemisches **5a**+**5b** werden in 800 ml Äthanol gelöst, mit 90 ml flüssigem Ammoniak versetzt und nach Zugabe von 10 g Raney-Nickel bei 80° und 50 Atm. Wasserstoff reduziert. Nach Abtrennen vom Katalysator wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt und 2mal mit je 500 ml Methylenchlorid ausgezogen. Die wässrige Phase wird mit einem Überschuss an 3N HCl versetzt, das ausgefallene Hydrochlorid nach 3 Std. abgesaugt, mit wenig Eiswasser und 300 ml Äther gewaschen und bei 50° i.V. getrocknet. Nach Umkristallisation aus Essigester resultieren 32,4 g (38% bezogen auf **4**) 6-Hydrochlorid in Form farbloser Kristalle vom Smp. 207° (Zers.).

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> · HCl (353,89) Ber. C 64,5 H 8,0 N 4,0 Cl 10,0% Gef. C 64,3 H 8,2 N 3,8 Cl 9,9%

Die auf übliche Weise aus dem Hydrochlorid bereitete Base **6** stellt ein farbloses Öl dar. - IR. (fl.): u.a. 3372 (-NH), 1730 (Ester-C=O), 1610, 1582, 1490 (Aromat), 1254, 1211, 1191 (Ester), 1294, 1164, 1052, 878, 779, 707. - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,20 (*t*, 3 H, *J* = 7 Hz, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-); 2,03 (*A*-Teil eines *AB*-Systems, 1 H, *J*<sub>AB</sub> = 14 Hz); 2,41 (*B*-Teil desselben, 1 H, *J*<sub>AB</sub> = 14 Hz); 3,20 (*t*, 2 H, *J* = 7 Hz, N-CH<sub>2</sub>-); 3,80 (*s*, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 4,06 (*qa*, 2 H, *J* = 7 Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 6,65-7,35 (*m*, 3 H, arom.). - MS.: u.a. 317 (*M*<sup>+</sup>, 2); 274 (5); 272 (2); 261 (100); 230 (90); 229 (35); 201 (9); 200 (9); 186 (13); 43 (30).

*2,3-Dihydro-8-methoxy-3a,9b-butano-1H-benz[e]indol-5(4H)-on-hydrochlorid* (7 · HCl). 40 g (0,13 mol) Indolinester **6** werden unter Rühren in einem Gemisch von 400 ml konz. Salzsäure und 40 ml Wasser 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der kristalline Rückstand aus 150 ml Äthanol umkristallisiert und nach Stehen über Nacht abgesaugt. Es resultieren 32 g (82,5%) 7 · HCl in Form farbloser Kristalle vom Smp. 238° (Zers.). - IR.: u.a. 2722, 2490 (-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1683 (-C=O konj.), 1599 (-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1487, 1268, 1246, 1135, 1029, 849, 832. - <sup>1</sup>H-NMR.: u.a. 6,82 (*d* × *d*, 2 H, *J* = 8 Hz, *J* = 2 Hz); 6,91 (*d*, 4 H, *J* = 2 Hz); 8,0 (*d*, 1 H, *J* = 8 Hz).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> · HCl (307,82) Ber. C 66,3 H 7,2 N 4,5 Cl 11,5% Gef. C 66,1 H 7,2 N 4,3 Cl 11,7%

*2,3,4,5-Tetrahydro-8-methoxy-3-methyl-3a,9b-butano-1H-benz[e]indol-hydrochlorid* (**1b** · HCl). 17,6 g (0,06 mol) Aminoketon **7** werden in 100 ml Triäthylenglycol gelöst und nach Versetzen mit 4 g Hydrazinhydrat und 10,4 g pulv. Ätzkali 1 Std. bei 150° gehalten. Nachdem man die Apparatur mit einem absteigenden Kühlrohr versehen hat, wird das Gemisch 1 Std. bei 170° und anschließend 15 Min. bei 200° gerührt, abgekühlt und auf 500 ml Wasser gegossen. Nach Versetzen mit 15 ml konz. Salzsäure wird 2mal mit je 500 ml Äther ausgezogen, die wässrige Phase mit überschüssiger 3N NaOH phenolphthaleinalkalisch gestellt und 2mal mit je 500 ml Äther ausgezogen, die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und mit einem Überschuss an Salzsäure versetzt. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Methanol/Äther umkristallisiert. Das erhaltene 2,3,4,5-Tetrahydro-8-methoxy-3a,9b-butano-1H-benz[e]indol-hydrochlorid (**1a** · HCl) (11,2 g; 59%) kristallisiert in Form schwach gelblicher Kristalle vom Smp. 265-66° (Zers.<sup>2</sup>).

<sup>2</sup>) Diese Verbindung wurde von M. Saucier und I. Monković [7] auf einem anderen Weg hergestellt.

Tabelle 1. Koordinaten der Atome (Standardabweichungen  $\times 10000$ ) und isotrope Temperaturfaktoren

Atome	X	Y	Z	B	Atome	X	Y	Z	B
C(1)	-0.3469(8)	0.3403(8)	-0.0114(9)	4.3	H(41)	-0.2818(7)	0.0796(7)	-0.2831(7)	5.5
C(2)	-0.4172(8)	0.2633(8)	-0.0314(9)	4.3	H(51)	-0.2258(7)	0.1257(7)	-0.4470(7)	5.5
C(3)	-0.3944(7)	0.1691(7)	-0.1298(8)	3.6	H(52)	-0.0998(7)	0.1627(7)	-0.4912(7)	5.5
C(4)	-0.3017(7)	0.1553(7)	-0.2085(7)	3.3	H(61)	-0.3656(7)	0.3291(7)	-0.6762(8)	5.5
C(5)	-0.1891(7)	0.2019(7)	-0.4477(7)	3.1	H(62)	-0.4121(7)	0.3865(7)	-0.5151(8)	5.5
C(6)	-0.3231(7)	0.3454(7)	-0.5591(8)	3.6	H(71)	-0.1904(8)	0.4166(7)	-0.6185(8)	5.5
C(7)	-0.2754(8)	0.4551(7)	-0.5691(8)	3.6	H(72)	-0.3736(8)	0.5576(7)	-0.6447(8)	5.5
C(8)	-0.2087(7)	0.4747(7)	-0.4034(7)	3.5	H(81)	-0.1591(7)	0.5386(7)	-0.4119(7)	5.5
C(9)	-0.0470(8)	0.3677(8)	-0.1099(8)	4.2	H(82)	-0.3011(7)	0.5327(7)	-0.3664(7)	5.5
C(10)	-0.1820(8)	0.4217(8)	-0.0620(9)	4.5	H(91)	-0.0186(8)	0.4500(8)	-0.1135(8)	5.5
C(11)	-0.2323(7)	0.2385(6)	-0.1929(7)	2.9	H(92)	0.0495(8)	0.2703(8)	-0.0231(8)	5.5
C(12)	-0.2549(7)	0.3255(7)	-0.0920(8)	3.5	H(101)	-0.2668(8)	0.5319(8)	-0.1294(9)	5.5
C(13)	-0.1252(7)	0.2142(6)	-0.2767(7)	2.7	H(102)	-0.1425(8)	0.4186(8)	0.0632(9)	5.5
C(14)	-0.0859(7)	0.3346(6)	-0.2743(7)	3.1	H(151)	0.0338(7)	-0.0184(7)	-0.2201(8)	5.5
C(15)	0.0330(7)	0.0752(7)	-0.1837(8)	3.8	H(152)	0.0619(7)	0.0602(7)	-0.0574(8)	5.5
C(16)	0.1447(8)	0.0998(8)	-0.2255(9)	4.5	H(161)	0.1807(8)	0.0351(8)	-0.3059(9)	5.5
C(17)	0.1573(9)	0.3229(8)	-0.2653(9)	4.9	H(162)	0.2432(8)	0.0718(8)	-0.1192(9)	5.5
N(18)	0.0596(6)	0.2594(5)	-0.3050(6)	3.3	H(171)	0.0895(9)	0.4363(8)	-0.3256(9)	5.5
O(19)	-0.4625(6)	0.0904(6)	-0.1419(6)	4.9	H(172)	0.2495(9)	0.2673(8)	-0.3031(9)	5.5
Br(20)	0.0928(1)	0.2172(1)	0.3619(1)	a)	H(173)	0.2034(9)	0.3115(8)	-0.1384(9)	5.5
O(21)	0.3516(7)	0.1526(7)	0.2383(8)	6.9	H(181)	0.0255(6)	0.2766(5)	-0.4322(6)	5.5
C(22)	0.4748(12)	0.1492(12)	0.3572(13)	7.4	H(221)	0.5515(12)	0.1252(12)	0.2983(13)	8.3
H(11)	-0.3626(8)	0.4104(8)	0.0695(9)	5.5	H(222)	0.5293(12)	0.0643(12)	0.4632(13)	8.3
H(21)	-0.4901(8)	0.2760(8)	0.0295(9)	5.5	H(223)	0.4463(12)	0.2512(12)	0.3892(13)	8.3

a) Siehe Tabelle 2.

13,1 g (0,05 mol) aus obigem Hydrochlorid bereitete *Base 1a* (hellgelbes Öl) werden mit einem Gemisch von 10 ml einer 35proz. Formaldehydlösung, 2 ml Wasser und 16 ml 100proz. Ameisensäure versetzt und über Nacht bei 100° gerührt. Nach dem Abkühlen werden 34 ml 3N HCl zugefügt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird 3mal mit je 100 ml Benzol/Äthanol 1:1 versetzt und

Tabelle 2. *Anisotrope Temperaturfaktoren*

$$T = \exp(-B_{11}H^2 + B_{22}K^2 + B_{33}L^2 + B_{23}KL + B_{13}HL + B_{12}HK)$$

Atom	B11	B22	B33	B23	B13	B12
Br(20)	0,0177	0,0142	0,0176	-0,0112	0,0215	-0,0180

Tabelle 3. *Bindungslängen (Å) mit Standardabweichungen × 1000*

Bindung	Länge	Bindung	Länge	Bindung	Länge
C(1)-C(2)	1,363(13)	C(13)-C(14)	1,559(10)	C(5)-C(6)	1,516(9)
C(2)-C(3)	1,380(10)	C(14)-N(18)	1,530(10)	C(6)-C(7)	1,523(12)
C(3)-O(19)	1,364(11)	O(16)-N(18)	1,516(9)	O(8)-C(14)	1,535(9)
C(11)-C(12)	1,397(9)	O(21)-C(22)	1,406(15)	C(9)-C(14)	1,536(9)
C(12)-C(10)	1,505(13)	C(1)-C(12)	1,410(13)	C(13)-C(15)	1,549(10)
C(5)-C(13)	1,534(8)	C(3)-C(4)	1,386(12)	C(15)-C(16)	1,525(14)
C(7)-C(8)	1,528(9)	C(4)-C(11)	1,417(11)	C(17)-N(18)	1,490(12)
C(9)-C(10)	1,527(14)	C(11)-C(13)	1,534(11)		

Tabelle 4. *Bindungswinkel mit Standardabweichungen (Grad)*

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(2)-C(1)-C(12)	122,7(0,8)	C(6)-C(5)-C(13)	112,7(0,6)	C(8)-C(14)-C(9)	110,3(0,6)
C(1)-C(2)-C(3)	119,7(0,8)	C(5)-C(6)-C(7)	110,7(0,6)	C(8)-C(14)-C(13)	114,1(0,6)
C(2)-C(3)-C(4)	119,6(0,7)	C(6)-C(7)-C(8)	110,0(0,6)	C(8)-C(14)-N(18)	110,6(0,6)
C(2)-C(3)-O(19)	117,7(0,7)	C(7)-C(8)-C(14)	115,6(0,6)	C(9)-C(14)-C(13)	111,8(0,6)
C(4)-C(3)-O(19)	122,7(0,7)	C(10)-C(9)-C(14)	110,9(0,7)	C(9)-C(14)-N(18)	108,6(0,6)
C(3)-C(4)-C(11)	121,2(0,7)	C(12)-C(10)-C(9)	113,2(0,7)	C(13)-C(14)-N(18)	101,0(0,5)
C(4)-C(11)-C(12)	118,8(0,6)	C(11)-C(13)-C(5)	112,4(0,6)	C(13)-C(15)-C(16)	105,3(0,6)
C(4)-C(11)-C(13)	119,1(0,6)	C(11)-C(13)-C(14)	111,7(0,5)	C(15)-C(16)-N(18)	106,3(0,6)
C(12)-C(11)-C(13)	121,9(0,6)	C(11)-C(13)-C(15)	110,8(0,6)	C(14)-N(18)-C(16)	107,4(0,6)
C(1)-C(12)-C(11)	117,9(0,7)	C(5)-C(13)-C(14)	110,3(0,5)	C(14)-N(18)-C(17)	116,7(0,6)
C(1)-C(12)-C(10)	118,9(0,7)	C(5)-C(13)-C(15)	108,6(0,6)	C(16)-N(18)-C(17)	113,3(0,6)
C(11)-C(12)-C(10)	123,2(0,7)	C(14)-C(13)-C(15)	102,6(0,5)		

Tabelle 5. *Torsionswinkel (Grad)*

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(9)(C(10)-C(12))C(11)	-17,4	C(8)(C(14)-C(13))C(5)	44,5
C(10)(C(12)-C(11))C(13)	2,5	C(14)(C(13)-C(5))C(6)	-53,9
C(12)(C(11)-C(13))C(14)	-16,1	C(13)(C(5)-C(6))C(7)	61,7
C(11)(C(13)-C(14))C(9)	44,7	C(14)(C(13)-C(15))C(16)	-34,2
C(13)(C(14)-C(9))C(10)	-60,8	C(13)(C(15)-C(16))N(18)	13,2
C(14)(C(9)-C(10))C(12)	45,6	C(15)(C(16)-N(18))C(14)	13,5
C(5)(C(6)-C(7))C(8)	-57,2	C(16)(N(18)-C(14))C(13)	-34,2
C(6)(C(7)-C(8))C(14)	49,6	N(18)(C(14)-C(13))C(15)	41,4
C(7)(C(8)-C(14))C(13)	-44,2		

das Lösungsmittel abdestilliert. Nach Umlösen aus Äthanol resultieren 13,85 g (88,4%) **1b** · HCl in Form farbloser Kristalle vom Smp. 255–57° (Zers.)<sup>2</sup>).

$C_{18}H_{25}NO \cdot HCl$  (307,86) Ber. C 70,2 H 8,5 N 4,5 Cl 11,5% Gef. C 70,0 H 8,6 N 4,3 Cl 11,5%

Die aus obigem Hydrochlorid auf übliche Weise bereitete Base **1b** kristallisiert in Form farbloser Kristalle vom Smp. 61–62°. DC.: Aluminiumoxid, Laufmittel: Methylenchlorid, Entwickeln: Jod. - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,2–1,65 (*m*, ≈ 8 H); 1,85–2,05 (*m*, 3 H); 2,15–2,25 (*m*, 1 H); 2,22 (*s*, 3 H, N–CH<sub>3</sub>); 2,50–2,90 (*m*, 4 H); 3,76 (*s*, 3 H, OCH<sub>3</sub>); ABC-System: 6,6 (*A*-Teil, 2 H, *J*<sub>AB</sub>=2,51 Hz, *J*<sub>AC</sub>=8 Hz (vgl. Fig. 1)); 6,78 (*B*-Teil, 4 H, *J*<sub>AB</sub>=2,5 Hz, *J*<sub>BC</sub>=0 Hz); 6,96 (*C*-Teil, 1 H, *J*<sub>AC</sub>=8 Hz, *J*<sub>BC</sub>=0 Hz). - MS.: u.a. 271 (*M*, 16); 228 (14); 215 (100); 214 (51).

2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-3a,9b-butano-1H-benz[e]indol-8-ol-hydrobromid (**1c** · HBr). 8,8 g (32,4 mmol) Base **1b** werden mit 80 ml konstant siedender Bromwasserstoffsäure versetzt und 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der kristalline Rückstand 2mal aus Methanol/Essigester umgelöst. Erhalten werden 8,0 g (72%) farblose Kristalle vom Smp. 265–66°.

$C_{17}H_{23}NO \cdot HBr \cdot 0,7 CH_3OH$  Ber. C 58,9 H 7,5 N 3,9 Br 22,2%  
(360,72) Gef. „ 58,9 „ 7,5 „ 3,8 „ 22,3%

Zur Bereitung der Base wird das Hydrobromid in Wasser gelöst, mit einem Überschuss 3*N* NH<sub>3</sub> versetzt und in Methylenchlorid aufgenommen. Der erhaltene kristalline Rückstand wird aus Hexan umgelöst. Es resultieren farblose Kristalle vom Smp. 109–110°. - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,2–1,7 (*m*, 8 H); 1,8–2,0 (*m*, 3 H); 2,1–2,25 (*m*, 1 H); 2,23 (*s*, 3 H, N–CH<sub>3</sub>); 2,5–2,9 (*m*, 4 H); 5,75 (*s*, 1 H, –OH); ABC-System: 6,45 (*A*-Teil, 2 H, *J*<sub>AB</sub>=2,5 Hz, *J*<sub>AC</sub>=8 Hz); 6,67 (*B*-Teil, 4 H, *J*<sub>AB</sub>=2,5 Hz, *J*<sub>BC</sub>=0 Hz); 6,84 (*C*-Teil, 1 H, *J*<sub>AC</sub>=8 Hz, *J*<sub>BC</sub>=0 Hz). - MS.: u.a. 257 (*M*, 21); 229 (5); 228 (7); 214 (15); 201 (100); 200 (54).

$C_{17}H_{23}NO$  (257,38) Ber. C 79,3 H 9,0 N 5,4% Gef. C 79,7 H 9,0 N 5,3%

Röntgenstrukturanalyse von 3-Hydroxy-N-methyl-hasubanan-hydrobromid (**1c** · HBr). - a) *Kristalldaten*. Die farblosen Kristalle sind triklin, Raumgruppe P 2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> mit *a*=10,926(4), *b*=10,860(4), *c*=9,194(3) Å, *α*=87,66(2), *β*=109,42(2), *γ*=61,25(2)°, *U*=875,0 Å<sup>3</sup>, *Z*=2, *D* gem.=1409, *D*(ber.)=1405 kg · m<sup>-3</sup>, Mo-K<sub>α</sub>-Strahlung, *λ*=0,71069 Å, *μ*=228 m<sup>-1</sup>.

b) *Intensitätsmessungen*. Die Intensitäten wurden mit einem computergesteuerten Vierkreisdiffraktometer Hilger & Watts Y 290/PDP 8 gemessen. Von 4240 unabhängigen Messungen mit *Θ* ≤ 28° wurden 2192 als beobachtet (*I* ≥ 2*σ*) angenommen und zur Verfeinerung verwendet.

c) *Bestimmung und Verfeinerung der Struktur*. Die Struktur wurde mit MULTAN [16] bestimmt und nach einem Kleinst-Quadrat-Verfahren mit anisotropen Temperaturfaktoren für die Bromatome bis zu einem R-Faktor von 0,069 verfeinert [17]. Vor jedem Zyklus wurden die Koordinaten der Wasserstoffatome wieder berechnet.

d) *Diskussion*. Die Parameter sind in den Tabellen 1–5 zusammengestellt. In der Fig. 1 ist die willkürliche Numerierung von **1c** angegeben. Die Fig. 2 stellt eine Stereoprojektion der Molekel **1c** dar.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Conroy, J. Amer. chem. Soc. 77, 5960 (1955).
- [2] S. Okuda & K. Tsuda, J. org. Chemistry 27, 4121 (1962).
- [3] S. Okuda, S. Yamaguchi & K. Tsuda, Chem. pharm. Bull. 13, 1092 (1965).
- [4] S. Okuda, K. Abe & M. Onda, Chem. pharm. Bull. 16, 1124 (1968).
- [5] R. M. Allen & G. W. Kirby, J. chem. Soc. (Perkin I) 1973, 363.
- [6] M. Tomita, M. Kitano & T. Ibuka, Tetrahedron Letters 1968, 3391.
- [7] M. Saucier & I. Monković, Canad. J. Chemistry 52, 2736 (1974).
- [8] M. Tomita, M. Kitano & T. Ibuka, Tetrahedron Letters 1968, 339.
- [9] Y. Inubushi, M. Kitano & T. Ibuka, Chem. pharm. Bull. 19, 1820 (1971).
- [10] B. Belleau, H. Wong, I. Monković & G. Perron, J. chem. Soc., Chem. Commun. 1974, 603.
- [11] I. Monković, H. Wong, B. Belleau, I. J. Pachter & G. Perron, Canad. J. Chemistry 53, 2515 (1975).
- [12] I. Monković & H. Wong, Canad. J. Chemistry 54, 883 (1976).
- [13] S. Shiotani & T. Kometani, Tetrahedron Letters 1976, 767.
- [14] W. E. Bachmann, G. I. Fujimoto & L. B. Wick, J. Amer. chem. Soc. 72, 1995 (1950).
- [15] S. Shiotani, J. org. Chemistry 40, 2033 (1975).
- [16] G. Germain, P. Main & M. M. Woolfson, Acta crystallogr. A 27, 368 (1971).
- [17] G. M. Sheldrick, SHELX Programmes (1976 Version).