

113. Umlagerungsreaktionen an 11a-Aminomethyl-hexahydromorphanthridin-6(5H)-onen

von Rudolf Süess

Sandoz AG, Pharma Departement, Chemische Forschung, CH-4002 Basel

Herrn Professor A. Dreiding zum 60. Geburtstag gewidmet

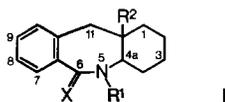
(4.I.79)

Intramolecular transamidation reactions of 11a-aminomethyl-hexahydromorphanthridin-6(5H)-ones

Summary

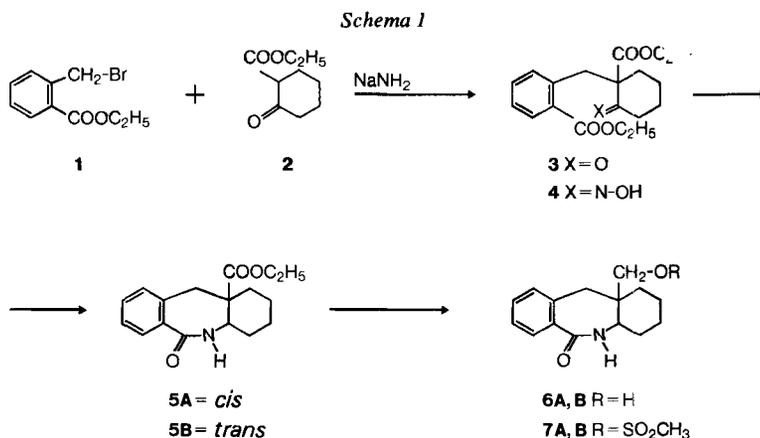
The methane sulfonic esters, **7A, B** of *cis*- and *trans*-11a-hydroxymethyl-hexahydromorphanthridin-6(5H)-one **6A, B** rearrange when treated with primary amines forming 2'-amino-3,5-dihydro-2-methylspiro [2-benzazepine-4(4H), 1'-cyclohexane]-1(2H)-ones **9A, B**. The structural change involves an intramolecular transamidation of the intermediates **8A, B**. The original morphanthridine skeleton may be recovered by a second rearrangement, with concurrent reduction, induced by lithium aluminium hydride.

Morphanthridine (I) sind 2-Benzazepine mit einem linear anellierten carbocyclischen Sechsring. Heilmittelchemische Überlegungen, auf die hier nicht eingegangen wird, veranlassten uns, mehrere Vertreter dieser Familie herzustellen, u. a. auch 11a-Aminomethylverbindungen (I: R¹ = H, Alkyl; R² = CH₂NR₂, X = O, H₂).



Ausgangspunkt waren die Methansulfonsäureester **7A** und **7B**, welche mit Aminen umgesetzt wurden. Mit primären Aminen beobachteten wir interessante Umlagerungsreaktionen am Ringgerüst, wovon diejenigen mit Monomethylamin genauer untersucht wurden. Wir berichten im folgenden darüber.

Herstellung der Ausgangsverbindungen 7A und 7B. - Alkylierung von 2-Oxocyclohexancarbonsäureäthylester (**2**) mit *o*-Brommethylbenzoesäure-äthylester (**1**) ergab 1-(2-Äthoxycarbonylbenzyl)-2-oxocyclohexancarbonsäure-äthylester (**3**) in 84proz. Ausbeute. Die Umsetzung von **3** mit Hydroxylamin führte zum kristallisierten Oxim **4** (72%), welches durch hydrierende Cyclisierung unter Verwendung von Raney-Cobalt bei 130° und 100 Atü. Druck ins Lactam **5** übergeführt wurde. Man

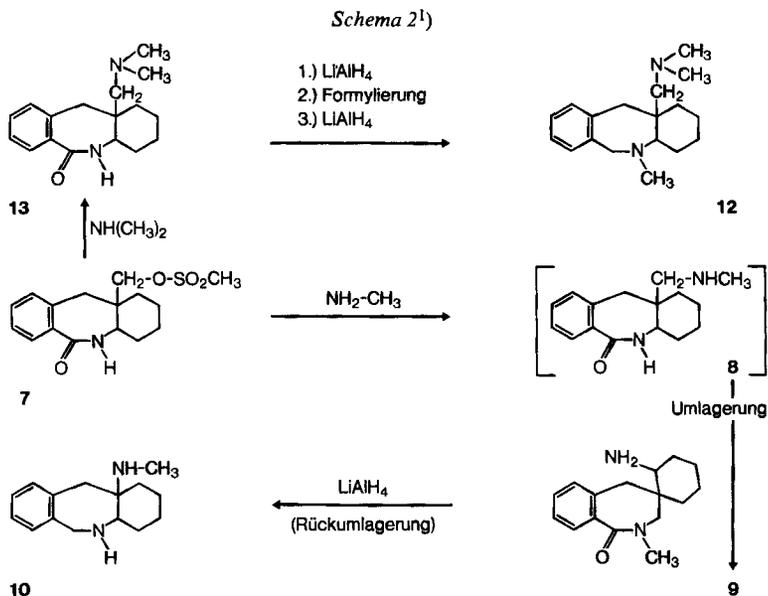


erhielt die beiden, sich durch *cis*- und *trans*-Verknüpfung des Sechs- und des Siebenrings voneinander unterscheidenden Isomeren **5A** und **5B** zu ungefähr gleichen Teilen in einer Totalausbeute von 75%. Ihre Trennung gelang leicht durch fraktioniertes Kristallisieren aus Äthanol. Das schwerlösliche Isomere **5A** (Smp. 182–184°) gehört der *cis*-, das leichter lösliche **5B** (Smp. 124–126°) der *trans*-Reihe an; die Zuordnung erfolgte aufgrund der NMR.-Signale des angulären H-Atoms in Stellung 4a (detaillierte Angaben siehe exper. Teil): Im Falle des A-Isomeren betragen die Kopplungskonstanten $J_{\text{Hax-C(4)/H-C(4a)}}$ und $J_{\text{Heq-C(4)/H-C(4a)}}$ je 3 Hz, während die entsprechenden Werte für **5B** bei 10 bzw. 4 Hz liegen. Die nunmehr getrennt vorliegenden Ester **5A** und **5B** liessen sich bei 0° in Tetrahydrofuran mit Lithiumaluminiumhydrid zu **6A** und **6B** reduzieren, ohne dass die Amidfunktion angegriffen wurde. Bei Siedetemperatur erfolgte totale Reduktion zu den Aminoalkoholen **18A** und **18B** (siehe *Schema 3*). Schliesslich wurden **6A** und **6B** mit Methansulfonsäurechlorid zu **7A** und **7B** verestert.

Umsatz der Methansulfonsäureester 7A und 7B mit Aminen¹⁾. – Beim Umsatz von **7A** und **7B** mit Dimethylamin erhielten wir die kristallisierten Lactame **13A**, Smp. 198–200° und **13B**, Smp. 139–141°. Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion, anschliessende Formylierung und erneute Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion führten zu **12A**, Smp. 72–74° und **12B**, Smp. 56–58°.

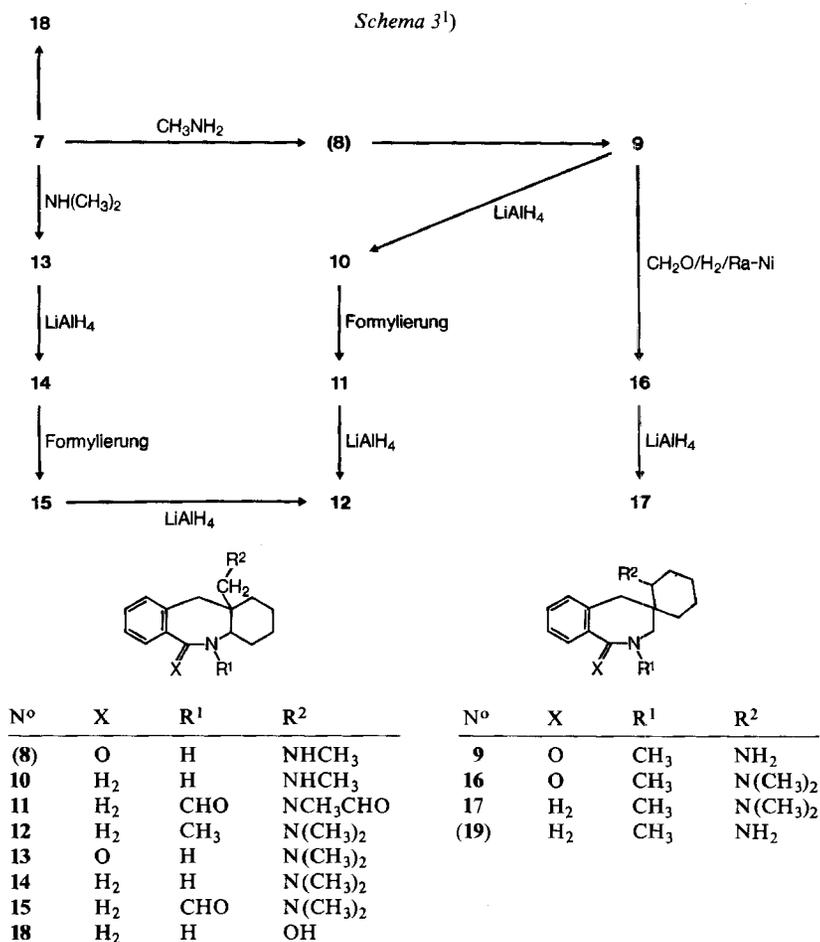
Umlagerung. – Unerwartete Reaktionen traten auf, als man die Methansulfonsäureester **7A** und **7B** mit Monomethylamin umsetzte. Man erhielt zwar je ein einheitliches Aminolactam der Zusammensetzung C₁₆H₂₂N₂O. Die *N*-Methyl-Signale

¹⁾ Die Verbindungen mit zwei asymmetrischen C-Atomen – es handelt sich um die Verbindungen **5** bis **19** – kommen alle in zwei Formen vor. Bei den Octahydromorphanthridinen lassen sie sich anschaulich als *cis*(A)- und *trans*(B)-Verbindungen definieren. Bei den umgelagerten Spirobenzazepinocyclohexanen werden diejenigen Formen, die sich aus den *cis*-Verbindungen ableiten mit A, diejenigen aus den *trans*-Verbindungen mit B bezeichnet. Im experimentellen Teil sind die Verbindungen nach der *R,S*-Nomenklatur von *Cahn, Ingold* und *Prelog* bezeichnet. Im theoretischen Teil wird der Anschaulichkeit halber darauf verzichtet.



im NMR.-Spektrum wiesen jedoch aufgrund ihrer tiefen Lage bei 3,2 ppm (A-Reihe) und 3,3 ppm (B-Reihe) auf eine (CON- CH_3)-Gruppierung hin, was mit der nahe-
 liegenden Formel **8** unvereinbar war. Zudem erfolgte bei der reduzierenden
 Methylierung dieser Verbindungen mit $\text{CH}_2\text{O}/\text{H}_2/\text{Raney-Nickel}$ sowohl in der A-
 wie in der B-Reihe Dimethylierung, was ebenfalls gegen Formel **8** sprach, da diese
 unter den angewandten Bedingungen nur 1 methylierbares Wasserstoff-Atom ent-
 hält. Die beiden neueingetretenen Methylgruppen zeigten im NMR.-Spektrum ein
 scharfes Singulett (A-Reihe: 2,3 ppm, B-Reihe: 2,2 ppm), was je ihre völlige Gleich-
 wertigkeit bewies. Die Umsetzungsprodukte von **7A** und **7B** mit Monomethylamin
 müssen daher eine NH_2 -Gruppe enthalten haben. Die genannten Befunde lassen
 sich zwanglos erklären, wenn den Reaktionsprodukten aus **7A** und **7B** die Struktur
 eines «Spirocyclohexylaminobenzazepins» der Formel **8** zugrunde gelegt wird.
 Diese zu **8** isomeren Verbindungen enthalten sowohl eine Methylamidgruppierung
 wie ein freies NH_2 . Ihre Bildung kann plausibel erklärt werden und wird am
 Schluss dieser Arbeit diskutiert. Den Dimethylierungsprodukten von **9** kommen
 somit die Formeln **16A** und **16B** zu (Schema 3). Endlich führte eine erneute
 Lithiumaluminiumhydridreduktion von **16A** und **16B** zu den einheitlichen Diamin-
 en **17A** und **17B**, die isomer zu **12A** und **12B** sind.

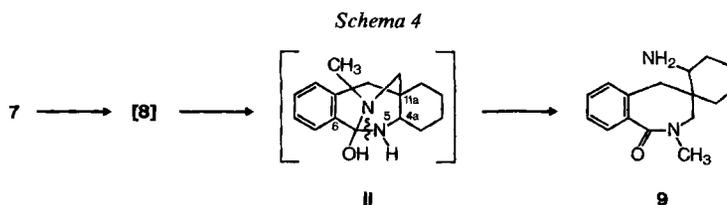
Rückumlagerung. Die beiden spirocyclischen Verbindungen **9A** und **9B** wurden
 mit LiAlH_4 reduziert und ihre Reduktionsprodukte mit dem gemischten Anhydrid
 aus Ameisensäure/Essigsäure formyliert, wobei überraschenderweise je ein Di-
 formylprodukt erhalten wurde. Dieser Befund war wiederum unerwartet und mit
 der für das Lithiumaluminiumhydrid-Reduktionsprodukt naheliegenden Struktur **19**
 unvereinbar, weil eine primäre Aminogruppe nur schwer - wenn überhaupt - dop-
 pelt formyliert werden kann. Überdies müsste sich ein *N,N*-Diformylamin durch



hochliegende IR.-Carbonylbanden bei 1760–1800 cm⁻¹ zu erkennen geben (vgl. z. B. Succinimidspektren), was nicht der Fall war. Bei der Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion der beiden Diformaldehyde entstand in der A-Reihe ein Diamin vom Smp. 72–74°, welches mit **12A** in jeder Beziehung identisch war, während das entsprechende Diformaldehydprodukt der B-Reihe ein mit **12B** identisches Diamin vom Smp. 56–58° ergab. Damit war bewiesen, dass sich die spirocyclischen Verbindungen **9A** und **9B** bei der Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion in das ursprüngliche Morphanthridingerüst zurück umgelagert hatten. Den beiden LiAlH₄-Reduktionsprodukten entsprachen demzufolge die Strukturen **10A** und **10B** und ihren Diformaldehydderivaten die Formeln **11A** und **11B** (s. *Schema 3*).

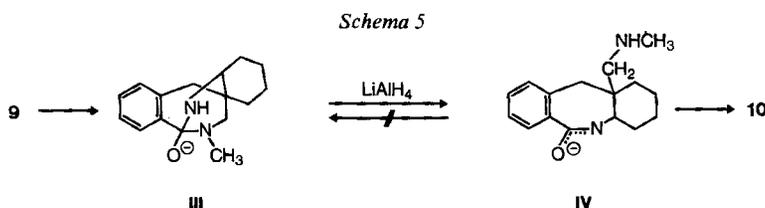
Diskussion. - Beim Übergang von **7** bzw. **8** zu **9** handelt es sich um eine intramolekulare Umamidierung, deren treibende Kraft in der verschiedenen starken Nucleophilität der involvierten N-Atome gesucht werden kann: Das N-Atom der

11a-Monomethylaminomethylgruppe im nicht fassbaren sekundären Amin **8** ist nukleophiler als das im Siebenring amidartig gebundene N-Atom eines primären Cyclohexylamins: Die Amid-Bindung des Siebenringes wird gelöst und der am C(11a) gebundene Methylaminomethylrest tritt an die Stelle des Cyclohexylaminrestes. Damit bleibt der Benzazepinteil als Strukturelement erhalten, während der Cyclohexanring spiroartig mit dem Rest der Molekel verbunden ist.



Wir nehmen an, dass dabei der sechsgliedrige, cyclische Übergangszustand II durchlaufen wird [1] [2a]. Die Umlagerung stellt eine Gleichgewichtsreaktion dar, in der die spirocyclische Verbindung **9** überwiegt. Ausser **9A** (68%) bzw. **9B** (58%) konnten keine definierten Produkte gefasst werden²⁾.

Bei der Rückumlagerung, die unter den Bedingungen der Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion erfolgt, wird vorerst durch Abstraktion eines Protons aus der primären Aminogruppe in **9** eine negative Ladung induziert, womit ein starkes Nukleophil geschaffen ist. Der Übergangszustand III stellt ein Säureaminal dar, das im Gegensatz zu dem für die Umlagerung relevanten II eine Ladung trägt. Dieses Anion ist mit der geöffneten, d.h. bereits umgelagerten Form IV im Gleichgewicht, wobei letztere stark - wenn nicht ausschliesslich - infolge Resonanzstabilisierung begünstigt sein dürfte und dann reduziert wird.



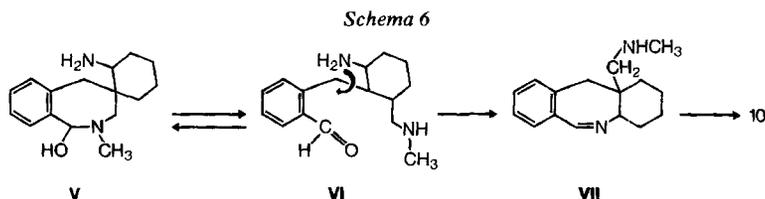
Es scheint uns bemerkenswert, dass Umlagerung und Rückumlagerung sowohl in der *cis*- wie in der *trans*-(A bzw. B)-Reihe ablaufen. Im Rahmen der von uns gewählten Reaktionsbedingungen konnten wir keine signifikanten Unterschiede im reaktiven Verhalten der Reihen feststellen.

Hesse *et al.* haben kürzlich über Umamidierungsreaktionen an Aminamid-systemen berichtet [2a-d]. Zweifellos handelt es sich um dieselbe Erscheinung, wie

2) Im Hinblick auf die hohe angewandte Temperatur (160°) ist dies nicht erstaunlich, da sehr wahrscheinlich Hydrolysenprodukte entstehen, die bei der Aufarbeitung nicht erfasst werden. Die hohe Temperatur ist für den Umsatz der sterisch stark gehinderten Methansulfonsäureester **7** (Neopentyl-lage) mit Aminen unentbehrlich.

wir sie in unserem Fall beobachteten. Hier wie dort sind die involvierten N-Atome durch drei C-Atome voneinander getrennt, wobei in unserem Fall zwei dieser drei C-Atome (4a-C und 11a-C) sowie das N- und das C-Atom der Amidgruppe Bestandteile des Morphanthridinsystems sind. Bei der Rückumlagerung ist die Analogie mit den von *Hesse et al.* gegebenen Beispielen besonders augenfällig, weil die Umlagerung in beiden Fällen unter dem Einfluss starker Basen (in unserem Falle Lithiumaluminiumhydrid) vor sich geht.

Als alternatives Argument für die Rückumlagerung scheint uns noch die Tatsache erwähnenswert, dass bei der Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion eines Amids die Aldehydammoniakstufe V, die im Gleichgewicht mit der offenen Form VI steht, durchlaufen wird. Wenn nun einem Aldehyd wie in VI ein primäres und ein sekundäres Amin angeboten wird, dürfte ersteres zum Zuge kommen, da die Möglichkeit zur Wasserabspaltung unter Bildung einer *Schiffschen* Base VII besteht, die zu 10 reduziert wird. Auf unseren Fall angewendet entspräche die Bevorzugung der primären Aminogruppe der Rückumlagerung der Spirostruktur in das ursprüngliche Morphanthridingerüst.



Frau Th. Zardin und Herrn H. R. Loosli von unserer Physikalischen Chemischen Abteilung wird für die Interpretation der NMR.-Spektren bestens gedankt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. - Die Schmelzpunkte wurden im offenen Röhrchen bestimmt und sind nicht korrigiert. Alle Bruttoformeln der kristallisierten Verbindungen sind durch Analysenergebnisse bestätigt, die innerhalb der Fehlergrenze liegen. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden in CDCl_3 auf einem Varian HA-100-MHz-Kernresonanzspektrometer aufgenommen. Darstellung der Daten: δ -Werte in ppm (Spinaufspaltung: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *qa* = Quadruplett, *m* = Multiplett, Kopplungskonstante *J* in Hz, Anzahl der Protonen, Zuordnung). - Abkürzungen: THF = Tetrahydrofuran, DMF = Dimethylformamid, HMPT = Hexamethylphosphorsäuretriämid, RT. = Raumtemperatur.

Wiederholt durchgeführte Reaktionen werden nur einmal beschrieben: a) *LiAlH₄-Reduktion.* Die THF-Lösung von 1 mol Substrat wird bei RT. unter N_2 zu 1 mol in der 10fachen Menge THF aufgeschlemmten LiAlH_4 getropft. Dann lässt man die Reaktion unter den angegebenen Bedingungen ablaufen und versetzt das gekühlte Gemisch langsam mit ges. Na_2SO_4 -Lösung, bis ein gut filtrierbarer Niederschlag vorliegt. Man filtriert, wäscht den Filtrerrückstand mit Äthanol/Chloroform 1:1 warm aus und dampft das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand wird als Substanz oder über ein Salz gereinigt. - b) *Formylierung* [3]. Das Gemisch von 1,05 mol Essigsäureanhydrid und 1,1 mol Ameisensäure wird 3 Std. auf 40° erwärmt. Das so gebildete «gemischte Anhydrid» wird in der 2,5fachen Menge Methylchlorid gelöst und bei 0° zu 1 mol der zu formylierenden Substanz, gelöst in der 5fachen Menge Methylchlorid, getropft. Nach 12 Std. wird nacheinander mit Eiswasser, wässriger NaHCO_3 -Lösung und wieder mit Wasser ausgewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird als Substanz oder über ein Salz gereinigt.

1-(2-Äthoxycarbonylbenzyl)-2-oxocyclohexancarbonsäure-äthylester (3). Zu 43 g (1,1 mol) NaNH₂, suspendiert in 750 ml Toluol werden bei RT. 170 g (1 mol) 2-Oxocyclohexancarbonsäure-äthylester (2) getropft. Man heizt während 0,5 Std. auf 60°, kühlt auf RT. ab und versetzt tropfenweise mit 300 g (1,2 mol) *o*-Brommethylbenzoesäure-äthylester (1) [4]. Nach 1 Std. Kochen unter Rückfluss wird abgekühlt, auf ein Gemisch von 500 ml 1N HCl und Eis gegossen, die Toluolphase mit wässriger NaHCO₃-Lösung und mit Wasser ausgeschüttelt, über MgSO₄ getrocknet und nach Verdampfen des Lösungsmittels im *Hickmannkolben* destilliert: Sdp. 183–186°/0,15 Torr. Das Produkt erstarrt kristallinisch; Smp. 46–48° (Äther). Ausbeute: 278 g (84%).

1-(2-Äthoxycarbonylbenzyl)-2-hydroximinocyclohexancarbonsäure-äthylester (4). Das Gemisch von 332,5 g (1 mol) **3** mit 80,1 g (1,14 mol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 118 g (1,4 mol) Natriumacetat wird in 2,275 l Äthanol/Dioxan/Wasser 1:1:0,275 während 10 Std. unter Rühren und unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird dann eingedampft und der Rückstand zwischen Wasser und Chloroform verteilt. Nach Trocknen der Chloroformphase und Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Äthanol/Pentan umkristallisiert. Ausbeute: 250 g (72%), Smp. 150–151°.

(4aR,11aS*)- und (4aR*,11aR*)-6-Oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11a-Octahydromorphanthridin-11a-carbonsäure-äthylester (5A und 5B)*. Unter Verwendung von 15 g Raney-Cobalt (*Fluka*) werden 174 g (0,5 mol) **4** in 3 l Äthanol im Schüttelautoklaven (Einfülldruck 100 Atü) bei 130° während 10 Std. hydriert. Man filtriert und trennt das Gemisch der entstandenen Isomeren **5A** und **5B** durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol. Das (4aR*,11aS*)-Isomere **5A** ist bedeutend schwerer löslich als das (4aR*,11aR*)-Isomere **5B**. Erhalten: 56,1 g (39%) **5A**, Smp. 182–184°; 51,7 g (36%) **5B**, Smp. 124–126°.

Daten von 5A. – NMR.: 6,95–7,8 (komplex, 4 H, aromatisch); 6,6 (*d*, 1H, CON–H); 4,2 (*qa*, 2 H, COOCH₂); 3,7 (*m*, $J_{\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(4),\text{H}-\text{C}(4a)}=3$ Hz, $J_{\text{H}_{\text{eq}}-\text{C}(4),\text{H}-\text{C}(4a)}=3$ Hz, $J_{\text{H}-\text{C}(4a),\text{CON}-\text{H}}=6$ Hz, 1H, H–C(4a)); 2,84 (*s*, 2 H, H–C(11)); 1–2,5 (komplex, 8 H an C(1) bis C(4)); 1,2 (*t*, 3 H, CH₃).

Daten von 5B. – NMR.: 7,15–7,8 (komplex, 4 H, aromatisch); 6,5 (*d*, 1H, CON–H); 4,2 (*qa*, 2 H, COOCH₂); 2,95 (*AB*-System, $J=17$ Hz, 2 H, H–C(11)); 2,9 (*m*, 1H, $J_{\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(4),\text{H}-\text{C}(4a)}=10$ Hz, $J_{\text{H}_{\text{eq}}-\text{C}(4),\text{H}-\text{C}(4a)}=4$ Hz, $J_{\text{H}-\text{C}(4),\text{CON}-\text{H}}=9$ Hz); 0,9–2,4 (komplex, 8 H an C(1) bis C(4)); 1,3 (*t*, 3 H, CH₃).

(4aR,11aS*)-11a-Hydroxymethyl-1,2,3,4,4a,11a-hexahydromorphanthridin-6(5H)-on (6a)*. Zu 57 g (1,5 mol) LiAlH₄, aufgeschlemmt in 2 l THF, werden vorsichtig unter N₂ innert 2 Std. 431 g (1,5 mol) **5A** eingetragen, wobei die Temp. zwischen –10 und 0° gehalten wird. Anschliessend wird bei 0 bis 5° 3 Std. gerührt. Man zersetzt mit 170 ml ges. wässriger Na₂SO₄-Lösung und filtriert den voluminösen Niederschlag, der die Hauptmenge des Produktes enthält, ab. Der Niederschlag wird wiederholt mit Äthanol/Chloroform 1:1 ausgekocht. Filtrat und Extrakte werden zusammen zur Trockne eingedampft und der kristallisierende Rückstand in einer *Soxhlet*-Apparatur mit Äthanol extrahiert. Das Produkt kristallisiert aus Alkohol rein aus. Erhalten 180 g (49%), Smp. 243–245°.

(4aR,11aR*)-11a-Hydroxymethyl-1,2,3,4,4a,11a-hexahydromorphanthridin-6(5H)-on (6B)*. Zu 16,2 g (0,43 mol) LiAlH₄, aufgeschlemmt in 300 ml THF, wird bei –5 bis 0° eine Lösung von 143,7 g (0,5 mol) **5B** in 700 ml THF getropft. Nach 1 Std. Rühren bei 5° wird mit 110 ml ges. wässriger Natriumsulfatlösung zersetzt, filtriert und zur Trockne eingedampft. Man nimmt in Chloroform auf und wäscht nacheinander mit 2N HCl, K₂CO₃-Lösung und Wasser aus. Nach Trocknung über MgSO₄ wird zur Trockne eingedampft und aus Äthanol umkristallisiert. Erhalten 92 g (72%), Smp. 204–205°.

(4aR,11aS*)-11a-Methylsulfonyloxy-1,2,3,4,4a,11a-hexahydromethylmorphanthridin-6(5H)-on (7A)*. Zu einer Lösung von 24,5 g (0,10 mol) **6A** und 15,2 g (0,15 mol) Triäthylamin in 100 ml Chloroform wird bei 0° eine Lösung von 13,3 g (0,12 mol) Methansulfonsäurechlorid in 20 ml Chloroform getropft. Man rührt 1 Std. bei der gleichen Temperatur, filtriert den Niederschlag ab und wäscht mit Chloroform und Äthanol nach. Umkristallisiert aus Eisessig erhält man 21,5 g (66,5%) **7A** vom Smp. 237–239°.

(4aR,11aR*)-11a-Methylsulfonyloxy-1,2,3,4,4a,11a-hexahydromethylmorphanthridin-6(5H)-on (7B)*. Zu einer Lösung von 24,5 g (0,10 mol) **6B** und 15,2 g (0,15 mol) Triäthylamin in 100 ml Methylenchlorid wird bei 20° eine Lösung von 13,3 g (0,12 mol) Methansulfonsäurechlorid in 20 ml Methylenchlorid getropft. Man rührt 20 Std. bei RT. und wäscht nacheinander mit 2N HCl, NaHCO₃-Lösung und Wasser aus. Nach Trocknen über MgSO₄ und Eindampfen zur Trockne wird aus Äthanol umkristallisiert: 26,0 g (80,4%), Smp. 194–196°.

(4R,2'R*)-2'-Amino-2-methylspiro[3,5-dihydro-2-benzazepin-4(4H),1'-cyclohexan]-1(2H)-on (9A)*. Das Gemisch von 32,3 g (0,1 mol) **7A**, 150 ml Äthanol, 100 ml 35proz. wässriger Monomethylamin-

lösung und 35 ml HMPT wird während 48 Std. im Druckgefäß auf 160° geheizt. Man filtriert, dampft das Filtrat zur Trockne ein (am Schluss i.HV. bei 130°) und verteilt den Eindampfrückstand zwischen Toluol und 2N HCl. Die HCl-Phase wird mit K₂CO₃ alkalisch gemacht und mit Methylenechlorid extrahiert. Nach Auswaschen mit Wasser und Trocknen über MgSO₄ wird zur Trockne eingedampft: 17,6 g (68%) öligem Rückstand. Hydrobromid C₁₆H₂₂N₂O · HBr, Smp. 320° (Zers.) (Äthanol). - ¹H-NMR.-Spektrum der aus dem Hydrobromid freigesetzten Base: 7-7,6 (komplex, 4 H, aromatisch); 3,2 (s, 3 H, CON-CH₃); 3,08 (AB-System, J = 15 Hz, 2 H, 2 H-C(3)); 2,68 (AB-System, J = 13 Hz, 2 H, 2 H-C(5)); 2,6 (m, 1H, H-C(2')); 1,3-2 (komplex, 8 H an C(3'), C(4'), C(5') und C(6')); 1,25 (s, 2 H, NH₂).

(4R*, 2'S*)-2'-Amino-2-methylspiro[3,5-dihydro-2-benzazepin-4(4H), l'-cyclohexan]-1(2H)-on (9B). Herstellung analog zu 9A mit 7B als Ausgangsmaterial. Nach Verdampfen des Lösungsmittelgemisches kristallisiert das Methansulfonsäuresalz von 9B (58%) aus: C₁₆H₂₂N₂O · CH₃SO₃H, Smp. 268-270°. Hydrobromid C₁₆H₂₂N₂O · HBr, Smp. 299-300° (Äthanol). Ölige Base. - ¹H-NMR.: 7-7,7 (komplex, 4 H, aromatisch); 3,3 (s, 3 H, CON-CH₃); 3,12 (AB-System, J = 15 Hz, 2 H, 2 H-C(3)); 2,82 (m, 1H, H-C(2')); 2,67 (AB-System, J = 13 Hz, 2 H, 2 H-C(5)); 1,2-2 (komplex, 8 H an C(3'), C(4'), C(5') und C(6')); 1,3 (s, 2 H, NH₂).

(4aR*, 11aR*)-11a-(N-Methyl-aminomethyl)-1,2,3,4,4a,5,6,11a-octahydrophanthridin (10A). Herstellung durch Reduktion von 9A mit 2 mol LiAlH₄ in siedendem THF während 18 Std. Ausbeute: 70% kristallisierendes Öl, Smp. 65-68°. Dihydrochlorid C₁₆H₂₄N₂ · 2 HCl, Smp. 245-250° (Zers.) (Äthanol).

(4aR*, 11aS*)-11a-(N-Methyl-aminomethyl)-1,2,3,4,4a,5,6,11a-octahydromorphanthridin (10B). Herstellung aus 9B analog zu 10A. Ausbeute: 87% Öl. Salz der 1,5-Naphthalindisulfonsäure: C₁₆H₂₄N₂ · C₁₀H₈O₆S₂. Smp. ca. 320° (Zers.) (Äthanol).

(4aR*, 11aR*)-5-Formyl-11a-(N-formyl-N-methyl-aminomethyl)-1,2,3,4,4a,5,6,11a-octahydro-5-morphanthridin (11A). Herstellung aus 10A durch Formylierung mit 2,2 mol «gemischtem Anhydrid»: Öl (85%), das direkt zu 12A reduziert wird.

(4aR*, 11aS*)-5-Formyl-11a-(N-formyl-N-methyl-aminomethyl)-1,2,3,4,4a,5,6,11a-octahydro-5-morphanthridin (11B). Aus 10B durch Formylierung mit 2,2 mol «gemischtem Anhydrid». Ausbeute: 70%, Smp. 116-118° (Äther).

(4aR*, 11aR*)-5,N,N-Trimethyl-11a-aminomethyl-1,2,3,4,4a,5,6,11a-octahydromorphanthridin (12A). a) Aus 11A durch Reduktion mit LiAlH₄ in THF (RT./18 Std.). Ausbeute: 82% kristallisierendes Öl, Smp. 72-74° (Äther/Pentan). - ¹H-NMR.: 7 (s, 4 H, aromatisch); 3,59 (AB-System, J = 15 Hz, 2 H, 2 H-C(6)); 2,78 (d × d, 1H, H-C(4a)); 2,65 (AB-System, J = 15 Hz, 2 H, CH₂-C(11a)); 2,48 (s, 3 H, N-CH₃); 2,2 (AB-System, J = 13 Hz, 2 H, 2 H-C(11)); 2,15 (s, 6 H, N(CH₃)₂); 1-2 (komplex, 8 H, an C(1) bis C(4)). - Maleinat: C₁₈H₂₈N₂ · 2 C₄H₄O₄, Smp. 134-136° (Äthanol/Äther).

b) Aus 15A durch Reduktion mit LiAlH₄ in THF (RT./18 Std.). Ausbeute: 80%. Die unter a) und b) erhaltenen Substanzen sind in jeder Beziehung identisch.

(4aR*, 11aS*)-5,N,N-Trimethyl-11a-aminomethyl-1,2,3,4,4a,5,6,11a-octahydromorphanthridin (12B). a) Aus 11B durch Reduktion mit 2 mol LiAlH₄ in siedendem THF während 18 Std. Ausbeute: 90% kristallisierendes Öl, Smp. 56-58° (Äther/Pentan). - ¹H-NMR.: 7 (s, 4 H, aromatisch); 3,9 (AB-System, J = 14,5 Hz, 2 H, 2 H-C(6)); 2,8 (AB-System, J = 14 Hz, 2 H, CH₂-C(11a)); 2,6 (d × d, 1H, H-C(4a)); 2,14 (AB-System, J = 14 Hz, 2 H, 2 H-C(11)); 2,2 (s, 3 H, N-CH₃); 2,11 (s, 6 H, N-(CH₃)₂); 0,8-2,3 (komplex, 8 H an C(1) bis C(4)). - Dihydrobromid C₁₈H₂₈N₂ · 2 HBr, Smp. 250-253° (Zers.) (Methanol/Äthanol).

b) Aus 15B durch Reaktion mit LiAlH₄ in THF (Rfl./72 Std.); Ausbeute: 90%. Die unter a) und b) erhaltenen Verbindungen sind in jeder Beziehung identisch.

(4aR*, 11aR*)-11a-Dimethylaminomethyl-5-methyl-1,2,3,4,4a,11a-hexahydromorphanthridin-6(5H)-on (13A). Das Gemisch von 3,4 g (0,011 mol) 7A mit 9 ml 40proz. wässrigem Dimethylamin, 18 ml Äthanol und 3 ml HMPT wird 48 Std. im geschlossenen Gefäß auf 160° geheizt. Man dampft zur Trockne ein (am Schluss i.HV. bei 130°) und kristallisiert den Rückstand aus Aceton um. Ausbeute: 2,5 g (80%), Smp. 198-200° (Aceton), leicht hygroskopisch.

(4aR*, 11aS*)-11a-Dimethylaminomethyl-5-methyl-1,2,3,4,4a,11a-hexahydromorphanthridin-6(5H)-on (13B). Herstellung aus 7B, analog zu 13A. Ausbeute: 60%, Smp. 139-141° (Pentan).

(4aR*, 11aR*)-11a-Dimethylaminomethyl-1,2,3,4,4a,5,6,11a-octahydromorphanthridin (14A). Aus 13A durch LiAlH₄-Reduktion in THF (Rfl./18 Std.): Öl (60%), das direkt zu 15A weiterverarbeitet wird.

(4aR*, 11aS*)-11a-Dimethylaminomethyl-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 11a-octahydromorphanthridin (14B). Aus 13B durch LiAlH₄-Reduktion in THF (Rfl./18 Std.). Ausbeute: 90%, kristallisierendes Öl, Smp. 57-59° (Pentan).

(4aR*, 11aR*) - 11a - Dimethylaminomethyl - 5 - formyl - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 11a - octahydromorphanthridin (15A). Herstellung durch Formylierung von 14A: Öl (90%), das mit LiAlH₄ zu 12A reduziert wird.

(4aR*, 11aS*) - 11a - Dimethylaminomethyl - 5 - formyl - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 11a - octahydromorphanthridin (15B). Herstellung durch Formylierung von 14B. Ausbeute: 88% kristallisierendes Öl, Smp. 116-117° (Äther).

(4R*, 2'R*) - 2' - Dimethylamino - 2 - methylspiro [3,5 - dihydro - 2 - benzazepin - 4(4H), 1' - cyclohexan] - 1(2H)-on (16A). Das Gemisch von 11 g (0,043 mol) 9A mit 12 ml 35proz. Formaldehydlösung in 400 ml Methanol wird unter Verwendung von Raney-Nickel in einer Parr-Hydrierapparatur bei 55° hydriert. Die Wasserstoffaufnahme (2,17 l = 100%) ist nach 4 Std. beendet. Man filtriert, verdampft das Lösungsmittel und verteilt zwischen Methylenchlorid und NaHCO₃-Lösung. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen über MgSO₄ und Verdampfen des Lösungsmittels kristallisiert der Rückstand, 11,5 g (94%), Smp. 119-121° (Äther/Pentan). - ¹H-NMR.: 6,95-7,65 (komplex, 4 H, aromatisch); 3,2 (s, 3 H, CON-CH₃); 2,8 (AB-System, 2 H, 2 H-C(3)); 2,85 (AB-System, J = 13 Hz, 2 H, 2 H-C(5)); 2,3 (s, 6 H, N(CH₃)₂); 2,22 (m, 1 H, H-C(2')); 0,5-2 (komplex, 8 H an C(4'), C(5') und C(6')).

(4R*, 2'S*) - 2' - Dimethylamino - 2 - methylspiro [3,5 - dihydro - 2 - benzazepin - 4(4H), 1' - cyclohexan] - 1(2H)-on (16B). Herstellung aus 9B, analog zu 16A. Ausbeute: 80% kristallisierendes Öl, Smp. 101-103° (Äther/Pentan). - ¹H-NMR.: 7-7,65 (komplex, 4 H, aromatisch); 3,28 (AB-System, J = 14 Hz, 2 H, 2 H-C(3)); 3,2 (s, 3 H, CON-CH₃); 2,62 (AB-System, J = 13 Hz, 2 H, 2 H-C(5)); 2,3 (m, 1 H, H-C(2')); 2,17 (s, 6 H, N(CH₃)₂); 1,2-2 (komplex, 8 H an C(3'), C(4'), C(5') und C(6')).

(4R*, 2'R*)-2, N, N - Trimethyl - spiro [1, 2, 3, 5 - tetrahydro - 2 - benzazepin - 4(4H), 1' - cyclohexan] - 2' - amin (17A). Herstellung durch LiAlH₄-Reduktion von 16A in THF (Rfl./18 Std.). Ausbeute: 75% Öl; Dihydrobromid C₁₈H₂₈N₂ · 2 HBr, Smp. 249-253° (Zers.). - ¹H-NMR.-Spektrum der aus dem Dihydrobromid freigesetzten Base: 7,05 (s, 4 H, aromatisch); 3,52 (AB-System, J = 13 Hz, 2 H, 2 H-C(1)); 3,1 (AB-System, J = 12 Hz, 2 H, 2 H-C(3)); 2,95 (AB-System, J = 14 Hz, 2 H, 2 H-C(5)); 2,42 (s, 3 H, N-CH₃); 2,3 (s, 6 H, N(CH₃)₂); 2,1 (d × d, 1 H, H-C(2')); 0,5-2 (komplex, 8 H an C(3'), C(4'), C(5') und C(6')).

(4R*, 2'S*)-2, N, N - Trimethyl - spiro [1, 2, 3, 5 - tetrahydro - 2 - benzazepin - 4(4H), 1' - cyclohexan] - 2' - amin (17B). Herstellung durch LiAlH₄-Reduktion von 16B in THF (Rfl./18 Std.). Ausbeute: 90% Öl; Dihydrobromid C₁₈H₂₈N₂ · 2 HBr, Smp. 266° (Zers.), (hygroskopisch). - ¹H-NMR.-Spektrum der aus dem Dihydrobromid freigesetzten Base: 7,02 (s, 4 H, aromatisch); 3,55 (AB-System, J = 14 Hz, 2 H, 2 H-C(1)); 2,82 (AB-System, J = 12 Hz, 2 H, 2 H-C(3)); 3,02 (AB-System, J = 13 Hz, 2 H, 2 H-C(5)); 2,45 (s, 3 H, N-CH₃); 2,3 (s, 6 H, N(CH₃)₂); 2,15 (m, 1 H, H-C(2')); 0,5-2 (komplex, 8 H an C(3'), C(4'), C(5') und C(6')).

(4aR*, 11aS*)-11a-Hydroxymethyl-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 11a-octahydromorphanthridin (18A). Herstellung durch Reduktion von 5A mit 1,5 mol LiAlH₄ in siedendem THF während 18 Std. Ausbeute: 91%, kristallisierendes Öl, Smp. 101-103° (Essigester/Pentan).

(4aR*, 11aR*)-11a-Hydroxymethyl-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 11a-octahydromorphanthridin (18B). Herstellung durch Reduktion von 5B mit 1,5 mol LiAlH₄ in siedendem THF während 18 Std. Ausbeute: 82%, kristallisierendes Öl, Smp. 118-121° (Essigester).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Deslongchamps, *Tetrahedron* 31, 2463 (1975).
- [2] a) A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, C. Heidelberger, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 61, 1039 (1978); b) A. Guggisberg, U. Kramer, C. Heidelberger, R. Charubala, E. Stephanou, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 61, 1050 (1978); c) U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 61, 1342 (1978).
- [3] Houben-Weyl, «Methoden der Organischen Chemie», Stickstoffverbindungen II/III, p.28; G. Thieme Verlag, Stuttgart 1958.
- [4] Warnert-Lambert Pharmaceutical Co., US Patent 3,408,346.