

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 2–9 (1977)

Eberhard Reimann und Dirk Voss<sup>1)</sup>

**Bicyclische  $\alpha$ -Aminosäuren, 2. Mitt.**<sup>2)</sup>

## Zur Synthese von 3-(1-Tetralyl)- und 3-[5-(5,6,7,8-Tetrahydro)-chinolyl]-alanin

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn  
(Eingegangen am 6. Februar 1976)

Durch Carbonylolefinierung der Tetralone **4** werden nicht die erwarteten Verbindungen **6** sondern die isomeren Essigsäurederivate **7** mit endocyclischer Doppelbindung erhalten. Diese lassen sich über die Zwischenstufen **8** bzw. **9** zu den Ketoestern **10** aufbauen. Die Verseifung von **9** und **10** zu den gesuchten  $\alpha$ -Ketosäuren **11** und **12** gelingt dagegen nicht.

### Bicyclic $\alpha$ -AminoAcids, II

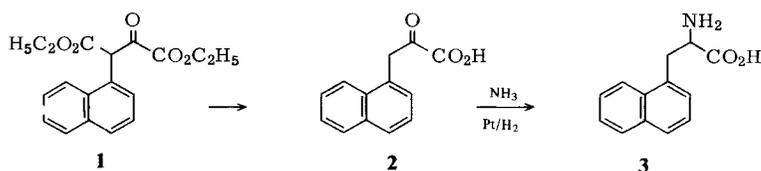
#### On the Preparation of 3-(1-Tetralyl)- and 3-[5-(5,6,7,8-Tetrahydro)quinolyl]alanine

Carbonyl olefination of the tetralones **4** does not yield the expected compounds **6** but the isomeric acetic acid derivatives **7** with endocyclic double bond, from which the ketoesters **10** can be prepared via intermediates **8** and **9**. Saponification of **9** and **10** fails to yield the  $\alpha$ -ketoacids **11** and **12**.

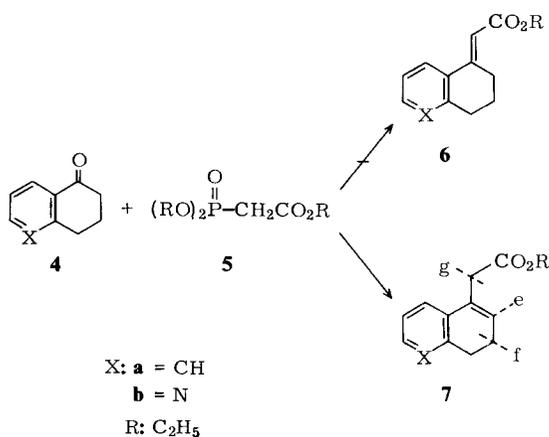
In der vorangegangenen Mitteilung<sup>2)</sup> ist die Synthese von  $\alpha$ -Aminosäuren durch katalytische reduktive Aminierung entsprechender  $\alpha$ -Ketosäuren beschrieben worden. Nach Optimierung des Verfahrens anhand einiger Modellverbindungen konnte schließlich als erste der uns interessierenden bicyclischen Aminosäuren das schon bekannte 3-(1-Naphthyl)-alanin (**3**) aus 2-Oxo-3-(1-naphthyl)-propionsäure (**2**) in hoher Ausbeute erhalten werden. In der vorliegenden Arbeit sollte versucht werden, die selbe Synthesemethodik auf die Darstellung analoger, partiell hydrierter Naphthyl- und Chinolylalanine vom Typ der Titelverbindungen **13a** und **13b** zu übertragen.

1 Aus der Dissertation von D. Voss, Bonn 1974.

2 1. Mitt.: E. Reimann und D. Voss, Arch. Pharm. (Weinheim), 309, 978 (1976).

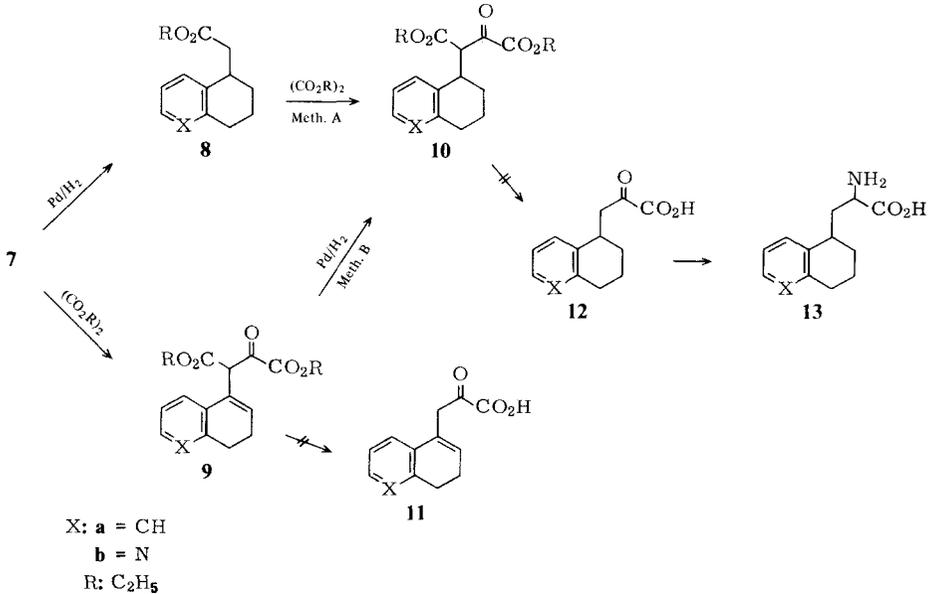


Schlüsselverbindungen der Synthese sind die beiden  $\alpha$ -Ketosäuren 2-Oxo-3-(1-tetralyl)-propionsäure (**12a**) und 2-Oxo-3-[5-(5,6,7,8-tetrahydro)-chinolyl]-propionsäure (**12b**), die nach folgendem Schema dargestellt werden sollten: 1-Tetralon (**4a**) bzw. 5-Aza-1-tetralon (**4b**) sollten mit Äthoxycarbonyl-methyl-phosphonsäure-diäthylester (**5**) zu 3,4-Dihydro-2H-(1-naphthyliden)- bzw. 7,8-Dihydro-2H-(5-chinolylyliden)-essigsäureäthylester (**6a**) bzw. (**6b**) umgesetzt werden und nach katalytischer Hydrierung zu 2-(1-Tetralyl)-essigsäureäthylester (**8a**) bzw. [5-(5,6,7,8-Tetra-



hydro)-chinolylyl]-essigsäureäthylester (**8b**) mit Oxalsäurediäthylester zu 2-Oxo-3-(1-tetralyl)-3-äthoxycarbonylpropionsäureäthylester (**10a**) bzw. 2-Oxo-3-[5-(5,6,7,8-tetrahydro)-chinolylyl]-3-äthoxycarbonylpropionsäureäthylester (**10b**) kondensiert werden (Methode A). Auch durch umgekehrte Reihenfolge der beiden letztgenannten Reaktionsschritte, d. h. Kondensation von **7a** bzw. **7b** mit Oxalsäurediäthylester zu 2-Oxo-3-[1-(3,4-dihydro)-naphthyl]-3-äthoxycarbonylpropionsäureäthylester (**9a**) bzw. 2-Oxo-3-[5-(7,8-dihydro)-chinolylyl]-3-äthoxycarbonylpropionsäureäthylester (**9b**) und nachfolgende Hydrierung sollte zu den Ketoestern **10a** und **10b** führen (Methode B). Verseifung und Decarboxylierung sollten dann die gesuchten  $\alpha$ -Ketosäuren

**12** und **12b** ergeben, die schließlich in die Titelverbindungen **13a** und **13b** umgewandelt werden sollten.



### *Dihydronaphthyl- und Dihydrochinolylessigsäureester 7a und 7b*

**7a**: Die Synthese ist bereits durch Reformatzki-Reaktion aus 1-Tetralon (**4a**) und Bromessigsäureester und nachfolgender Dehydratisierung beschrieben worden<sup>3)</sup>. Da hiermit jedoch kein befriedigendes Ergebnis erzielt worden war, benutzten wir stattdessen die Carbonylolefinierung von **4a** mit **5**; sie führte nicht zum erwarteten Naphthyliden- sondern zum isomeren 3,4-Dihydronaphthylelessigsäureester **6a** bzw. **7a**.

Die Lage der erhaltenen, im Ring liegenden Doppelbindung wird durch das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum eindeutig ausgewiesen: Einerseits entspricht das Signal bei  $\tau = 4,10$  ppm nach Lage und Integration dem Vinylproton H<sup>e</sup>, das durch Kopplung mit dem benachbarten H<sup>f</sup> zu einem Triplett aufgespalten wird. Andererseits ist das Resonanzsignal der beiden Protonen H<sup>g</sup> strukturbeweisend: es erscheint bei  $\tau = 6,60$  ppm erwartungsgemäß als Singulett (s. Formelbild 2).

**7b**: Die Synthese gelang in gleicher Weise wie bei **7a** und ergab ein rötlich braunes Rohprodukt, das durch Destillation allein nicht einheitlich zu erhalten war und eine

3 G. Schröter, Chem. Ber. 58, 713 (1925); s. auch H. Ahmed und N. Campbell, J. Chem. Soc. 1960, 4115.

anschließende säulenchromatographische Reinigung erforderlich machte. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum entspricht im aliphatischen Teil vollkommen dem von **7a** ( $\text{H}^e$ :  $\tau = 4,10$ , Triplett und  $\text{H}^f$ :  $\tau = 6,72$ , Singulett), d. h. auch hier ist die gebildete Doppelbindung endocyclisch.

### Ketoester **10a** und **10b**

Methode A: Nach Hydrierung von **7** zu **8** und nachfolgender Kondensation mit Oxal säurediäthylester konnten die Ketoester **10** mit 50–60 % Ausbeute erhalten werden; sie läßt sich um etwa weitere 20 % steigern, wenn man mit den Dihydroverbindungen **7** zuerst die Oxalesterkondensation zu **9** durchführt und anschließend die darin enthaltene endocyclische Doppelbindung zu **10** absättigt, wofür allerdings Hydrierzeiten von 36 bzw. 56 Stunden in Kauf genommen werden müssen (Methode B).

Versuche zur Verseifung von **10** zu **12** sowie **9** zu **11** führten trotz vielfältiger Variation der Versuchsbedingungen und der Mengenverhältnisse von Substrat und Verseifungsreagens zu keinem positiven Ergebnis. Dünnschichtchromatographisch waren neben Ausgangsstoff vielmehr zahlreiche weitere Substanzen erkennbar, aus denen in keinem Fall eines der gesuchten Produkte zu isolieren war.

Dieses negative Resultat war insofern überraschend, als die entsprechende Umsetzung in der Naphthyl-Reihe von **1** zu **2** ohne Schwierigkeit gelungen war<sup>2)</sup>.

Möglicherweise ist die schwere Verseifbarkeit vornehmlich durch sterische Effekte bedingt. Insbesondere für die gesättigten Ketoester **10a** und **10b** könnte man die *Newman*'sche Sechserregel<sup>4)</sup> in Erwägung ziehen, nach der die Äthoxycarbonylgruppe in Position 1 der Kette durch die Wasserstoffatome an C-2 der partiell hydrierten Ringsysteme bzw. die C-3-Äthoxycarbonylgruppe durch den C-1-Wasserstoff blockiert und somit einer Verseifung schwerer zugänglich werden. Damit nicht vereinbar ist der ebenfalls erfolglose Spaltungsversuch der nicht hydrierten Ketoester **9a** und **9b**, die bezüglich der *Newman*-Regel die gleichen Voraussetzungen wie die entsprechende Naphthylverbindung **1** erfüllen und somit auch spaltbar sein müßten.

Nach Beobachtungen *Sakurais*<sup>5)</sup> an Indolylbrenztraubensäure wäre es schließlich auch denkbar, daß die gesuchten  $\alpha$ -Ketosäuren **11** und **12** unter den angewendeten Reaktionsbedingungen nur wenig stabil sind, was mit den zahlreichen erhaltenen, im Dünnschichtchromatogramm erkennbaren Substanzen in Einklang stände.

Wegen der unerwartet aufgetretenen Schwierigkeiten hinsichtlich der Darstellung der  $\alpha$ -Ketosäuren **12** mußten wir die Synthese der Titelverbindungen **13** zunächst zurückstellen. Wir überprüfen z. Zeit weitere Möglichkeiten zur Gewinnung von **12**, über die dann gesondert berichtet werden soll.

4 E.S. Gould, Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie, S. 382, Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1962.

5 S. Sakurai, J. Biochem. (Tokyo) **44**, 47 (1957); C.A. **51**, 8185e.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit durch wertvolle Sachmittel.

## Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Tottoli-Gerät. – DC: Kieselgel-DC-Karten SI/F „Riedel-de-Haen“. –  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian A 60-A gegen TMS als inneren Standard. – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn.

### *Äthoxycarbonylmethylphosphonsäureäthylester (5) durch Michaelis-Arbuzow-Reaktion*

Genauere Darstellungsvorschrift gegenüber Lit.<sup>6)</sup>: In einem Rundkolben mit Steigrohr wird eine Mischung aus 167,1 g (1 mol) Bromessigsäureäthylester und 332,4 g (2 mol) Triäthylphosphit langsam auf 160–170° erhitzt. Bei etwa 130° setzt starkes Sieden der Reaktionsmischung ein, das nach 20–30 min wieder abflaut. Man erhitzt weitere 2 h auf 160°, läßt abkühlen, dampft das überschüss. Triäthylphosphit auf dem Wasserbad i. Vak. ab und destilliert den dunklen Rückstand. Man erhält 173 g (76 % d. Th.) farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>7</sub> 126–128° (Lit.<sup>7)</sup>: Sdp.<sub>10</sub> 140–143° und  $n_{\text{D}}^{20} = 1,4302$  (Lit.<sup>8)</sup>;  $n_{\text{D}}^{30} = 1,4280$ .

### *3,4-Dihydro-1-naphthylessigsäureäthylester (7a)*

67,2 g (0,3 mol) **5** werden tropfenweise zu einer Suspension von 14,4 g (0,3 mol) 50 proz. Natriumhydrid in 450 ml trockenem 1,2-Dimethoxyäthan gegeben, wobei sich die Mischung violett färbt. Man rührt noch 1 h bei Raumtemp. weiter bis die Gasentwicklung aufgehört hat und fügt 43,8 g (0,3 mol) 1-Tetralon (**4a**) in der Weise zu, daß die Reaktionstemp. unter 30° bleibt. Nach beendeter Zugabe erhitzt man die Lösung 5 h unter Rückfluß. Nach 12stdg. Stehen der Mischung bei Raumtemp. hat sich eine halb feste, viskose Masse gebildet, die in 500 ml Wasser aufgenommen und sechsmal mit je 150 ml Äther extrahiert wird. Nach Trocknen der vereinigten Ätherextrakte mit Magnesiumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels bleibt ein gelbes, zähflüssiges Öl zurück, das im Ölpumpenvak. destilliert wird. Man erhält 48,6 g (76 % d. Th.) farbloses Öl vom Sdp.<sub>0,01</sub> 99–108° und  $n_{\text{D}}^{20} = 1,5528$ . –  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tau = 2,70$ – $3,00$  (m, aromat. H),  $4,15$  ( $t_{\text{C}}^{\text{H}}$ ),  $5,90$  (q, aliph.  $>\text{CH}_2$ ),  $6,55$ – $6,88$  (s, aliph.  $>\text{CH}_2$ ),  $7,05$ – $7,45$  (m, cycl.  $>\text{CH}_2$ ),  $7,55$ – $8,00$  (m, cycl.  $>\text{CH}_2$ ),  $8,85$  (t,  $-\text{CH}_3$ ) im Verhältnis 4 : 1 : 2 : 2 : 2 : 2 : 3.  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$  (216,3) Ber.: C 77,74 H 7,45 O 14,79; Gef.: C 77,73 H 7,39 O 15,05.

### *7,8-Dihydrochinolyl-5-essigsäureäthylester (7b)*

Darstellung wie voranstehend aus 18,5 g (0,38 mol) 50 proz. Natriumhydrid, 450 ml trockenem 1,2-Dimethoxyäthan, 86 g (0,38 mol) **5** und 55,9 g (0,38 mol) frisch destilliertem 5-Aza-1-tetralon (**4b**)<sup>9)</sup>. Das erhaltene Rohprodukt (67,0 g) wird i. Hochvak. destilliert, wobei die Badtemp. 150° nicht übersteigen darf; Sdp.<sub>0,001</sub> 128–130°, Ausbeute 63 g braungelbes Öl. Die Hauptfraktion ist auch nach Redestillation nicht einheitlich; DC ( $\text{CHCl}_3/\text{Aceton } 9 : 1$ ): Zwei mit Dragendorffs Reagens detektierbare Substanzen, deren  $R_{\text{F}}$ -Werte sich nur wenig unterscheiden. Reini-

6 W.S. Wadsworth und W.D. Emmons, J. Am. Chem. Soc. 83, 1736 (1960).

7 G.M. Kosolapoff, J. Am. Chem. Soc. 68, 1103 (1946).

8 G.M. Kosolapoff und J.S. Powell, J. Am. Chem. Soc. 72, 4198 (1950).

9 H.J. Rimek und F. Zymalkowski, Arch. Pharm. (Weinheim) 294, 759 (1961).

gung durch SC: Auf eine mit 400 g MN-Kieselgel (Fa. Macherey & Nagel) gepackte Säule (Durchm. 4 cm, Füllhöhe 130 cm) gibt man die Lösung von 14 g des erhaltenen destillierten Öles in 10 ml  $\text{CHCl}_3/\text{Aceton}$ -Gemisch (9 : 1) und eluiert mit 3 Liter derselben Lösungsmittelmischung. Es werden Einzelfractionen von jeweils 6 ml aufgefangen und der Trennvorgang durch DC kontrolliert. Die das Hauptprodukt enthaltenden Fractionen werden vereinigt und das Lösungsmittelmischung i. Vak. abdestilliert, woraufhin 12,6 g gelboranges Öl zurückbleiben. Gesamtausbeute: 56,7 g (68 % d. Th.) mit  $n_D^{20} = 1,5485$ . –  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tau = 1,78$  (q, heteroaromat. H), 2,57 (q, heteroaromat. H), 3,10 (m, heteroaromat. H), 4,05 (t,  $\text{>C}^2\text{-H}$ ), 5,90 (q, aliph.  $\text{>CH}_2$ ), 6,55–6,72 (s, aliph.  $\text{>CH}_2$ ), 6,85–7,25 (m, cycl.  $\text{>CH}_2$ ), 7,40–7,70 (m, cycl.  $\text{>CH}_2$ ), 8,85 (t,  $\text{-CH}_3$ ) im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 1 : 2 : 2 : 2 : 2 : 3.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  (217,3) Ber.: C 71,86 H 6,95 N 6,44; Gef.: C 71,20 H 6,92 N 6,34.

#### 2-(1-Tetralyl)-essigsäureäthylester (8a)

54,7 g (0,26 mol) **7a** werden in 180 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 7,0 g  $\text{Pd}/\text{BaSO}_4$  (5 % Pd) hydriert. Nach 6 h ist die berechnete Wasserstoffmenge (5,92 l entspr. 0,26 mol) aufgenommen. Man zentrifugiert den Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und destilliert das zurückbleibende rötlichgelbe Öl. Ausbeute: 53,0 g (97 % d. Th.) vom Sdp.<sub>0,01</sub> 102–110° und  $n_D^{20} = 1,5257$ . –  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tau = 2,95$ –3,18 (m, aromat. H), 5,93 (q, aliph.  $\text{>CH}_2$ ), 6,50–7,00 (m, cycl.  $\text{>CH}$ ), 7,10–7,40 (m, cycl.  $\text{>CH}_2$ ), 7,54 (2d, cycl.  $\text{>CH}_2$ ), 8,05–8,40 (m, aliph. u. cycl.  $\text{>CH}_2$ ), 8,73 (t,  $\text{-CH}_3$ ) im Verhältnis 4 : 2 : 1 : 2 : 2 : 4 : 3.  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$  (218,3) Ber.: C 77,03 H 8,31 O 14,60; Gef.: C 77,13 H 8,33 O 14,15.

#### 5,6,7,8-Tetrahydrochinolyl-5-essigsäureäthylester (8b)

56,7 g (0,26 mol) **7b** werden wie vorstehend mit 6,0 g  $\text{Pd}/\text{BaSO}_4$  hydriert und aufgearbeitet. Nach Redestillation erhält man 51,7 g (91 % d. Th.) farbloses Öl vom Sdp.<sub>0,01</sub> 100–104° und  $n_D^{20} = 1,5200$ . –  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tau = 1,70$ –3,10 (heteroaromat. H), 5,93 (q, aliph.  $\text{>CH}_2$ ), 6,50–7,00 (m,  $\text{>CH}$ ), 7,10–7,40 (m, cycl.  $\text{>CH}_2$ ), 7,48–7,55 (m, cycl.  $\text{>CH}_2$ ), 8,05–8,40 (m, aliph. u. cycl.  $\text{>CH}_2$ ), 8,75 (t,  $\text{-CH}_3$ ) im Verhältnis 3 : 2 : 1 : 2 : 2 : 4 : 3.  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  (219,3) Ber.: C 71,20 H 7,81 N 6,39; Gef.: C 72,02 H 7,95 N 5,81.

#### 2-Oxo-3-(1-tetralyl)-3-äthoxycarbonylpropionsäureäthylester (10a)

Methode A: Die Lösung von 53,0 g (0,24 mol) **8a** und 37,8 g (0,26 mol) Oxalsäurediäthylester in 250 ml absol. Äther versetzt man mit einer Lösung von 14,2 g (0,36 g-Ät.) Kalium in 28,9 g (0,65 mol) absol. Äthanol und 150 ml absol. Äther. Die braunrote Lösung wird 48 h bei Raumtemp. gerührt, bis sich das Kaliumsalz von **10a** in Form eines braunen, kristallinen Niederschlages abgeschieden hat. 53,0 g dieses Salzes werden in 150 ml Wasser gelöst und zur Entfernung unveränderter Ausgangsstoffe zweimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die wäsr. Phase säuert man nunmehr unter Kühlen mit 20 proz. Schwefelsäure an und extrahiert viermal mit je 100 ml Äther. Nach Trocknen der vereinigten Ätherextrakte mit Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. verdampft. (maxim. Wasserbadtemp. 60°), woraufhin man ein dunkelrotes Öl erhält; dieses nimmt man zwecks Reinigung wieder in 100 ml Äther auf, fügt 0,5 g Aktivkohle hinzu, erwärmt 1 h unter Rückfluß und dampft das Filtrat i. Vak. ein. Es bleiben 49,0 g (53 % d. Th.) dickflüssiges, klares, hellgelbes, nicht destillierbares Öl mit  $n_D^{20} = 1,5142$  zurück, das dc ( $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  99 : 1) einheitlich ist;  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion positiv. –  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tau = 1,90$ –2,05 (verbr. s, Enol-OH, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar), 2,90–3,20 (m, aromat. H), 5,30–5,55 (m,  $\text{>CH}$ ), 5,88 (q, aliph.  $\text{>CH}_2$ ), 6,45 (q, aliph.  $\text{>CH}_2$ ), 7,10–7,50 (m, cycl.  $\text{>CH}_2$ ), 8,00–8,50 (m, cycl.  $\text{>CH}_2$ ), 8,90 (t,  $\text{-CH}_3$ ), 9,25 (t,  $\text{-CH}_3$ ) im Verhältnis 1 : 4 : 1 : 2 : 2 : 2 : 4 : 3 : 3.  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$  (318,3) Ber.: C 67,94 H 6,96 O 25,12; Gef.: C 67,20 H 6,57 O 25,50.

**2-Oxo-3-[5-(5,6,7,8-tetrahydro)-chinolyl]-3-äthoxycarbonylpropionsäureäthylester (10b)**

Methode A: Zur Lösung von 44,0 g (0,2 mol) **8b** und 29,2 g (0,2 mol) Oxalsäurediäthylester in 220 ml absol. Äther tropft man unter Rühren im Verlauf von etwa 3 min eine abgekühlte Lösung von 11,7 g (0,3 g-At.) Kalium in 23,5 g (0,51 mol) absol. Äthanol und 130 ml absol. Äther. Der Tropftrichter wird mit 20 ml absol. Äther nachgespült. Man erwärmt kurz auf 45°, wobei sich die Lösung über Gelb nach Hellrot verfärbt, läßt noch 4 h bei Raumtemp. weiterrühren, hydrolysiert das Reaktionsgemisch mit Eis/Wasser, trennt die organische Schicht ab und äthert die wäsr. Phase noch zweimal mit je 100 ml Lösungsmittel aus. Die vereinigten Ätherextrakte werden dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, die wäsr. Extrakte der wäsr. Phase zugefügt und diese Mischung unter Eiskühlung und Rühren mit kalter 10proz. Schwefelsäure auf pH = 6–6,5 eingestellt, wobei sich die Lösung stark trübt. Nach 1 Stdg. Stehen im Kühlschrank scheidet sich **10b** in Form gelber Kristalle ab. Nach Absaugen und zweimaligem Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff erhält man 36,5 g (58 % d. Th.) weiße feine Nadeln vom Schmp. 149°. – <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (d<sub>6</sub>-DMSO): τ = 1,70–3,10 (heteroaromat. H u. Enol-OH, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 5,20–5,60 (m, >CH), 5,88 (q, aliphat. >CH<sub>2</sub>), 6,45 (q, aliphat. >CH<sub>2</sub>), 7,10–7,40 (m, cycl. >CH<sub>2</sub>), 7,90–8,50 (m, cycl. >CH<sub>2</sub>), 8,80 (t, -CH<sub>3</sub>), 9,15 (t, -CH<sub>3</sub>) im Verhältnis 4 : 1 : 2 : 2 : 2 : 4 : 3 : 3. C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> (319,4) Ber.: C 63,93 H 6,63 N 4,39; Gef.: C 63,66 H 6,72 N 3,63.

**2-Oxo-3-[1-(3,4-dihydro)-naphthyl]-3-äthoxycarbonylpropionsäureäthylester (9a)**

Zur Lösung von 27,0 g (128 mmol) **7a** und 19,5 g (134 mmol) Oxalsäurediäthylester in 135 ml absol. Äther tropft man unter Rühren die Lösung von 7,2 g (0,18 g-At.) Kalium in 14,4 g (0,32 mol) absol. Äthanol und 75 ml absol. Äther, wobei sich das Gemisch dunkelrot färbt. Man läßt ca. 3 h weiterrühren, wonach der Kolbeninhalt zu einer dunkelgelben Masse erstarrt ist. Man läßt noch 2 h bei Raumtemp. stehen und arbeitet wie unter **10a** auf. Man erhält 30,3 g (78 % d. Th.) **9a** als nicht destillierbares, dunkelrotes, dc reines Öl vom n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,5493. – <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CCl<sub>4</sub>): τ = 2,83–3,10 (m, arom. H), 4,15 (t, >C<sup>2</sup>-H), 4,70 (s, Enol-OH, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 5,72 (q, aliphat. >CH<sub>2</sub>), 6,00 (q, aliphat. >CH<sub>2</sub>), 7,00–7,40 (m, cycl. >CH<sub>2</sub>), 7,55–8,00 (m, cycl. >CH<sub>2</sub>), 8,80 (t, -CH<sub>3</sub>), 9,05 (t, -CH<sub>3</sub>) im Verhältnis 4 : 1 : 1 : 2 : 2 : 2 : 2 : 3 : 3. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (316,4) Ber.: C 68,34 H 6,37 O 25,28; Gef.: C 67,55 H 6,30 O 25,65.

**2-Oxo-3-[5-(7,8-dihydro)-chinolyl]-3-äthoxycarbonylpropionsäureäthylester (9b)**

11,8 g (54,5 mmol) **7b** und 9,29 g (63 mmol) Oxalsäurediäthylester werden in Gegenwart von 8,41 g (100 mmol) Kaliumäthylat wie unter **10b** kondensiert. Nach Ansäuern der wäsr. Phase auf pH 6–6,5 wird sechsmal mit je 30 ml Äther extrahiert, die vereinigten Ätherextrakte 0,5 h mit wenig Aktivkohle unter Rückfluß erwärmt und das Filtrat mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel destilliert man i. Vak. bei 40° Badtemp. ab, wonach man 13,2 g (75 % d. Th.) nicht destillierbares, dickflüssiges, tiefrotes Öl vom n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,5578 erhält, das eine starke FeCl<sub>3</sub>-Reaktion zeigt. – <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CCl<sub>4</sub>): τ = 1,70–3,10 (heteroaromat. H; Enol-OH, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 4,15 (t, >C<sup>2</sup>-H), 5,72 (q, aliphat. >CH<sub>2</sub>), 6,00 (q, aliphat. >CH<sub>2</sub>), 6,90–7,30 (m, cycl. >CH<sub>2</sub>), 7,40–7,83 (m, cycl. >CH<sub>2</sub>), 8,88 (t, -CH<sub>3</sub>), 9,05 (t, -CH<sub>3</sub>) im Verhältnis 4 : 1 : 2 : 2 : 2 : 2 : 3 : 3. C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> (317,4) Ber.: C 64,36 H 6,03 N 4,43; Gef.: C 64,22 H 6,22 N 4,29.

**2-Oxo-3-(1-tetralyl)-3-äthoxycarbonylpropionsäureäthylester (10a)**

Methode B: 36,2 g (115 mmol) **9a** löst man in 115 ml Methanol und hydriert in Gegenwart von 3,8 g Pd/BaSO<sub>4</sub>-Katalysator. Die theoretische Wasserstoffmenge (2,5 l) ist nach 36 h aufgenom-

men. Nach Abzentrifugieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein gelbliches Öl, das bezüglich DC, Brechungsindex und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit dem nach Methode A gewonnenen **10a** identisch ist. Ausbeute: 34,0 g (94 % d. Th.) mit  $n_D^{20} = 1,5142$ .

**2-Oxo-3-[5-(5,6,7,8-tetrahydro)-chinolyl]-3-äthoxycarbonylpropionsäureäthylester (10b)**

Methode B: 3,6 g (11,3 mmol) **9b** werden wie vorstehend in Gegenwart von 0,38 g  $\text{Pd/BaSO}_4$  hydriert (Dauer 56 h). Man erhält 3,4 g (95 % d. Th.) **10b**, das bezüglich DC, Schmp. und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit dem nach Methode A hergestellten **10b** identisch ist. Schmp.  $149^\circ$ , Mischschmp. mit einer Probe nach Meth. A keine Depression.

Anschrift: Prof. Dr. E. Reimann, 53 Bonn 1, Kreuzbergweg 26.

[Ph 673]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 9–15 (1977)

Jochen Ziegenmeyer und Friedrich Meyer

## Die percutane Aufnahme von Diphenhydramin und Doxylamin, zwei Antihistaminica mit lokalanästhetischer Wirkung

Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig  
(Eingegangen am 13. Februar 1976).

---

Mit Hilfe von Penetrationsvermittlern (Cyclohexan, Hexadecan, Dimethylsulfoxid) werden die Antihistaminica Diphenhydramin und Doxylamin percutan aufgenommen. Diphenhydramin beeinflusst die lokale Schmerzschwelle für nociceptive elektrische Stimuli deutlicher als Doxylamin. Beide sind als Base lokalanästhetisch wirksamer als in ihrer Salzform. Intensität und Dauer der Anästhesie werden zudem durch die Wahl des Penetrationsvermittlers beeinflusst.

### Percutaneous Absorption of Diphenhydramine and Doxylamine, two Antihistamines with Local Anesthetic Effects.

Percutaneous absorption of diphenhydramine and doxylamine is enhanced by sorption promoters like cyclohexane, hexadecane and dimethyl sulfoxide. Diphenhydramine has a greater anesthetic potency than doxylamine. Both bases produce a much deeper and longer anesthesia than solutions of their salts. With cyclohexane or hexadecane as penetrants significant differences in duration and intensity of anesthesia result.

---

Als Haupthindernis für die Aufnahme äußerlich verabfolgter Arzneistoffe ins Corium wird das Stratum corneum mit seinen vornehmlich aus dem Keratinisierungsprozeß stammenden Zellstrukturen angesehen. Hierin sind polare hydratisierbare Bereiche enthalten und stark lipophile. Gemeinsam versetzen sie die Hornschicht in die Lage,