

Von **7g**, **7r**, **7t**, **10b**, **10f**, **11p**, **11q**, **11s**, **12e**, **12h** wurden Massenspektren (70 eV) aufgenommen; alle zeigen **10** als Bruchstück und belegen den von **7** über **11** und **12** zu **10** formulierten Reaktionsverlauf.

Literatur und Bemerkungen

- 1 G. Zinner, *Naturwissenschaften* **46**, 14 (1959); *Arch. Pharm. (Weinheim)* **294**, 765 (1961).
- 2 I. Murakoshi, F. Kato, J. Haginiwa und T. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **22**, 473 (1974); T. Takemoto, K. Koike, T. Nakajima und S. Arihari, *Yakugaku Zasshi* **95**, 448 (1975).
- 3 R. H. Evans, A. A. Francis, K. Hunt, M. R. Martin und J. C. Watkins, *J. Pharm. Pharmacol.* **30**, 364 (1978).
- 4 G. Zinner und R. Stoffel, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **302**, 691 (1969).
- 5 G. Zinner und M. Hitze, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **303**, 139 (1970).
- 6 G. Zinner und R.-O. Weber, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **298**, 580 (1965).
- 7 s. auch dessen Verwendung bei ⁸⁾ [dort nach der Halbtrivialnomenklatur als (2-Tetrahydropyran-yl)isocyanat bezeichnet]; die Hantzsch-Widman-Benennung lautet nach den vorläufigen Empfehlungen für eine Revision dieses Nomenklatur-Systems⁹⁾ (2-Oxixanyl)isocyanat.
- 8 G. Zinner, M. Menzel und G. Isensee, *Chem.-Ztg.* **103**, 18 (1979).
- 9 *Pure Appl. Chem.* **51**, 1996 (1979).
- 10 Die frühere Interpretation über N-carbamoylierte Derivate **6** beruhte auf dem Eisen(III)-Test des Reaktionsansatzes⁵⁾.
- 11 Bei der früheren Versuchsdurchführung⁵⁾ erhält man eine erheblich bessere Ausbeute durch Erhöhung des Alkalizusatzes von den dort angegebenen insgesamt 2 auf 3, besser 4 Val.
- 12 Die anderen Derivate **10** weisen nur zwei [C=O]-Banden auf. Das Auftreten einer dritten Bande bei **10f** läßt sich durch teilweises Vorliegen eines [C-3/N-2]-Lactim-Tautomers erklären (Methylierungsverhalten⁶⁾); Festlegung der Lactam-Form durch N-2-Substitution führt zu Derivaten mit nur 2 [C=O]-Absorptionen. Nach Methode b) kann **10f** jedoch auch in einer Form gewonnen werden, der die Bande bei 1715 cm⁻¹ fehlt.

[Ph 276]

Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 302–307 (1981)

Intramolekulare Aromatenalkylierungen, **11. Mitt.**¹⁾

Synthese von 4-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydro-5,10b-butanobenzo[f]chinolinen

Wolf Dammertz²⁾ und Eberhard Reimann*

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität, Sophienstr. 10, D-8000 München 2

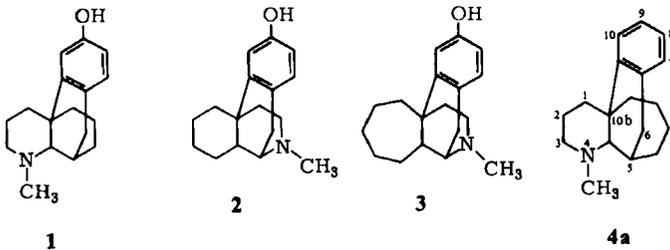
Eingegangen am 2. Juni 1980

Die Titel-Verbindungen **4a–c** sind durch intramolekulare Cyclisierung der Benzyl-octahydrocyclohepta-pyridine **9a**, **b** darstellbar, die ihrerseits durch die Stufenfolge **5** → **9** erhältlich sind. Die Strukturen von **4** werden ¹H- und ¹³C-spektroskopisch abgesichert.

Intramolecular Alkylations of Aromatic Compounds, XI¹⁾: Syntheses of 4-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydro-5,10b-butanobenzo[*f*]quinolines

The title compounds **4a–c** are prepared by intramolecular cyclisation of the benzyloctahydrocycloheptenopyridines **9a, b**, which in turn are available by the reaction sequence **5**→**9**. The structures of **4a–c** are proved by ¹H- and ¹³C-NMR spectroscopy.

In einer vorausgegangenen Mitt.³⁾ dieser Reihe haben wir u. a. über Versuche berichtet, das ebenfalls analgetisch wirksame N-Stellungsisomer **1** des Morphinans **2** auf einfacherem Wege als dem bisherigen⁴⁾, beispielsweise durch intramolekulare Cyclisierung des Benzyloctahydrochinolins **9c** darzustellen. Im Gegensatz zu einigen positiv verlaufenen Modellreaktionen⁵⁾ blieben alle diesbezüglichen Bemühungen bis jetzt jedoch ohne Erfolg.



Die Annahme, daß dafür möglicherweise eine nicht ausreichende konformative Beweglichkeit der Vorstufe **9c** verantwortlich sei, veranlaßte uns zur Synthese niederer¹⁾ und höherer⁶⁾ Homologer von **9c**, wie zum Beispiel **9d, e** bzw. **9b**, die zur Überprüfung unserer Konformationshypothese geeignet schienen. So fanden wir, daß sich die Hexahydropyridin-Derivate **9d, e**¹⁾ dem beabsichtigten Ringschluß ebenso widersetzen wie das Octahydrochinolin **9c**.

In Fortführung dieser Untersuchungen beschreiben wir nunmehr die Synthese des Octahydro-5*H*-cyclohepta(b)pyridins **9a** sowie die Cyclisierungsversuche von **9a** und **9b**.

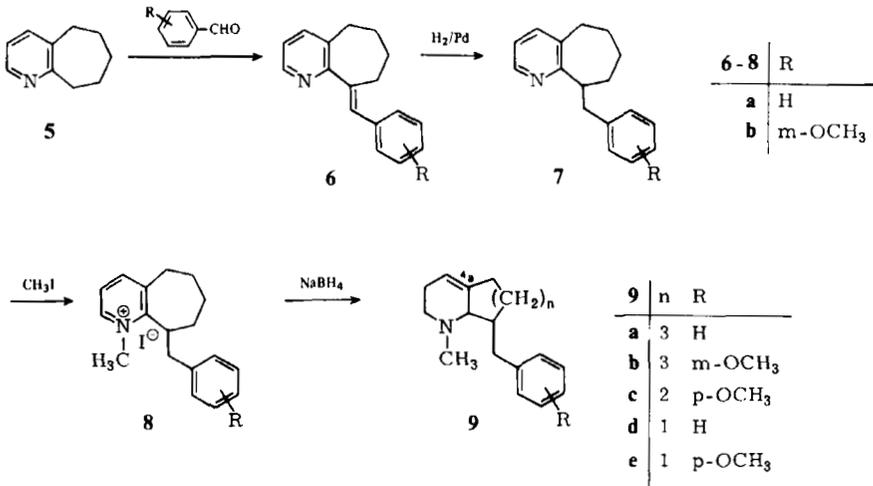
Vorstufe **9a**

Die Darstellung gelingt, wie für **9b** bereits angegeben⁶⁾, auf dem in Formelbild 2 skizzierten Wege, wonach 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-cyclohepta(b)pyridin (**5**) mit Benzaldehyd zum 9-Benzylidenderivat **6a** kondensiert wird. Nach katalytischer Hydrierung zur Benzylverbindung **7a** und Quaternierung mit Methyljodid zum Pyridiniumsalz **8a** ergibt die Natriumborhydrid-Reduktion das benötigte Octahydrocycloheptapyridin **9a**.

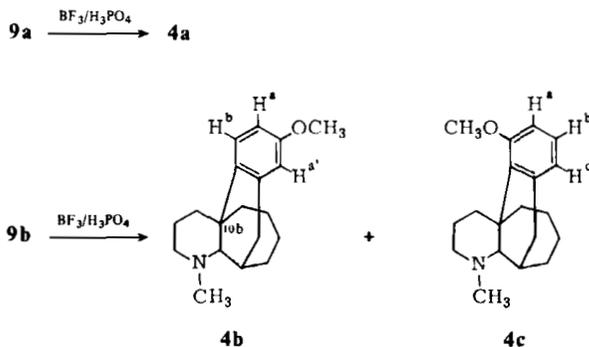
(Formelbild siehe Seite 304.)

Cyclisierungen **9a, b** → **4** und Strukturbeweis

Im Gegensatz zu **9d, e** und **9c** konnten die Homologen **9a, b** mit Bortrifluorid/Phosphorsäure zu den gewünschten Octahydro-butanobenzochinolin **4a–c** cyclisiert werden. Dabei hatte sich **4a** in zufriedenstellender Ausbeute (50 % d. Th.) gebildet.



Bei der Umsetzung von **9b** mußte wegen des meta-ständigen Substituenten im Aromaten grundsätzlich mit einem Gemisch der beiden isomeren Cyclisierungsprodukte **4b** und **4c** gerechnet werden. Tatsächlich ließen sich beide Isomere aus dem mindestens sieben Komponenten enthaltenden Reaktionsgemisch abtrennen, wobei das Verhältnis von 8- zu 10-substituiertem Produkt etwa 3 : 1 betrug und die Gesamtausbeute mit 35 % deutlich unter der der Stammverbindung **4a** lag.



Die Struktur der erhaltenen Verbindungen **4** konnte außer durch elementaranalytische und massenspektrometrische Daten auch durch Kernresonanzspektroskopie sichergestellt werden.

So zeigen die ¹H-NMR-Spektren von **4a-c** im Gegensatz zu den Vorstufen **9a, b** kein Signal mehr für ein olefinisches Proton; auch steht das Integrationsverhältnis von aromatischen (4H bei **4a** bzw. 3H bei **4b, c**) zu aliphatischen Protonen (22- bzw. 24H) mit der erwarteten Struktur in Einklang. Des weiteren lassen sich die beiden möglichen Isomere aus **9b** aufgrund des unterschiedlichen Substitutionsmusters im Aromaten (1,2,4 in **4b** bzw. 1,2,3 in **4c**) eindeutig zuordnen. Im Spektrum

von **4c** sind zunächst zwei Signalgruppen erkennbar: Ein Triplet bei $\delta = 7,15$ ppm für das Proton H^b und ein weiteres tripletähnliches Signal im Bereich von $\delta = 6,5\text{--}6,9$ ppm mit einer zwei Protonen äquivalenten Integration. Nach selektiver Entkopplung des Protons H^b wird jedoch deutlich, daß dieses Signal aus der Überlagerung zweier durch meta-Kopplung verbreiteter Dubletts von H^a und H^c resultiert. Da auch nach Entkopplung der Protonen H^a bzw. H^c jeweils ein Dublett als Signal für H^b erhalten wird, ist die vorliegende Verbindung eindeutig dem Isomer **4c** mit drei vicinalen aromatischen Protonen zuzuordnen. Beim Isomer **4b** spaltet das zur Methoxy-Gruppe meta-ständige Proton H^b in ein Dublett bei $\delta = 7,10$ ppm auf, während die beiden ortho-ständigen Protonen H^a bzw. H^c ein komplexes Signal bei $\delta = 6,48\text{--}6,88$ ppm ergeben.

Darüber hinaus stehen auch die ^{13}C -NMR-Spektren von **4a–c** bezüglich der Anzahl der Signale, der chemischen Verschiebungen sowie der Aufspaltungen im off-resonance-entkoppelten Spektrum mit der erwarteten Struktur der Cyclisierungsprodukte in Einklang. Strukturbeweisend ist hier vor allem das Singulett eines quartären C-Atoms im aliphatischen Bereich bei $\delta \sim 41$ ppm, bei dem es sich jeweils um das Atom C^{10b} der Verbindungen **4a–c** handelt. Damit ist bewiesen, daß der Ringschluß am vorgesehenen Kohlenstoffatom C-4a der Vorstufen **9a, b** eingetreten ist; die Struktur der Octahydrobutanobenzo[*f*]chinoline **4** darf somit als gesichert gelten. –

Die Titelverbindungen **4** sind Isomere der bereits bekannten, analgetisch wirksamen Morphinanholomologen **3**⁷⁾.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben und Geräte vgl. ^{1),6)}. *Spektren*: ^1H - und ^{13}C -NMR: Varian CFT 20 und Bruker WH 90 bzw. WP 80, TMS bzw. CDCl_3 als inn. Stand.; *MS*: AEI MS 50 u. Varian CH 7. –

Chromatographie: DC-Plastikfolien Kieselgel 60 F 254 (Merck) und DC-Mikrokarten SI/F (Riedel de Haen)/Detektion mit Dragendorffs Reagens; SC: 200 g Kieselgel 100 (0,063–0,2 mm, Merck), Säule: $100 \times 2,5$ cm, Detektion LKB-Uvicord III und A; Fließmittel (DC und SC): Fl. 1 Ethylacetat, Fl. 2 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{konz. NH}_4\text{OH}$ 96+4+0,15, Fl. 3 $\text{CHCl}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{konz. NH}_4\text{OH}$ 90+1+5+0,3, Fl. 4 wie Fl. 3, jedoch 96+0,3+3,5+0,17.

*Darstellung von 6b–9b s. Lit.*⁶⁾

9-Benzyliden-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[*b*]pyridin (**6a**)

14,7 g (0,1 mol) **5**⁶⁾ werden mit 21,2 g (0,2 mol) Benzaldehyd und 50 g Acetanhydrid 124 h unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Acetanhydrid wird i. Vak. abgezogen und der dunkel gefärbte Rückstand fraktioniert. Ausb.: 9,5 g (40 % d. Th.) sehr zähes, gelbliches Öl von $\text{Sdp}_{0,03}$ 160–162° und $n_{\text{D}}^{22,5} = 1,6232$. – ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 8,5 (dd, $J = 5$ bzw. 2 Hz, 1 H), 7,0–7,6 (m, 8 H), 2,6–3,0 (m, 4 H), 1,7–2,0 (m, 4 H). – Methoiodid: Schmp. 158–159° (Ethanol). – $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}$ (377,3) Ber.: C 57,3 H 5,34 N 3,7; Gef.: C 57,4 H 5,29 N 3,7.

9-Benzyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[*b*]pyridin (**7a**)

13 g (55 mmol) **6a** werden in 100 ml Ethanol gelöst und unter Zusatz von 1 g Pd/C (5 % Pd) bei Raumtemp./1 bar hydriert (H_2 -Aufnahme ca. 1,3 l in 7 h). Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Ethanol i. Vak. abgezogen und der Rückstand 24 h i. Vak. über Blaugel getrocknet. Ausb. 12,6 g (97 % d. Th.) mit $R_f = 0,63$ (Fl. 1). – ^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm) = 8,45 (dd, $J = 5$ bzw. 2 Hz, 1 H), 6,9–7,5 (m, 7 H), 3,0–3,6 (m, 2 H), 2,6–3,0 (m, 3 H), 1,25–2,0 (m, 6 H).

1-Methyl-9-benzyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridiniumiodid (8a)
s. Allg. Darstellungsvorschrift Lit.⁶⁾.

1-Methyl-9-benzyl-1,2,3,6,7,8,9,9a-octahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin (9a)

Zu einer Lösung von 2,7 g (70 mmol) Natriumborhydrid in 60 ml Ethanol und 40 ml Wasser läßt man unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 11,43 g (30 mmol) **8a** in 100 ml Ethanol und 50 ml Wasser langsam zutropfen und rührt noch 2 h bei Eiskühlung, dann 15 h bei Raumtemp. weiter. Nach Ansäuern des Reaktionsgemisches mit 2 N-HCl zieht man das Ethanol i. Vak. ab, wäscht den wäbr. Rückstand mehrmals mit Ether und extrahiert nach Alkalisieren mit 2 N-NaOH wiederum mehrfach mit Ether. Man trocknet mit Kaliumkarbonat, verdampft das Lösungsmittel i. Vak. und erhält 6,5 g gelbes, öliges Rohprodukt, das sc gereinigt wird (Fl. 1, aufgetragene Substanzmenge 1,6 g pro Trennung). Ausb. 3,9 g (51 % d. Th.) gelbliches Öl mit $R_f = 0,33$ (Fl. 2). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,20 (s, 5 H), 5,65 (s, 1 H), 2,60–3,26 (m, 3 H), 1,90–2,60 (m, 9 H), 1,0–1,9 (m, 7 H). – Methoiodid: Schmp. 169–174° (Ethanol). – $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}$ (397,4) Ber.: C 57,4 H 7,10 N 3,5; Gef.: C 57,3 H 7,13 N 3,6.

4-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydro-5,10b-butanobenzo[ff]chinolin (4a)

1,1 g (4,3 mmol) **9a** werden mit 20 g Bortrifluorid/Phosphorsäure⁶⁾ 20 h unter Feuchtigkeitsausschluß auf 100° (Badtemp.) erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 50 g Eis versetzt, mit 6 N-NaOH alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen mit Kaliumkarbonat wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der dunkle, ölige Rückstand (1,1 g) sc gereinigt (Fl. 2); die erhaltene Hauptfraktion wird unter gleichen Bedingungen nochmals chromatographiert. Ausb. 0,52 g (47 % d. Th.) halbfestes, schwach gelbliches Öl mit $R_f = 0,23$ (Fl. 2). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 6,9–7,3 (m, 4 H), 2,45–3,45 (m, 3 H), 1,85–2,45 (m, 6 H, bei 2,3 s für N-CH₃), 0,65–1,85 (m, 12 H), – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 140,97 (s, C-10a), 137,07 (s, C-6a), 128,93, 125,41, 125,36 und 125,27 (jeweils d, Aromaten-CH), 73,92 (d, C-4a), 57,97 (t, C-3), 43,87 (q, N-CH₃), 41,42 (t, CH₂), 40,96 (s, C-10b), 39,22 (t, CH₂), 31,54 (d, C-5), 30,11, 29,84, 22,74, 22,09 und 19,03 (jeweils t, je 1 CH₂). – MS (70 eV): $m/e = 255$ (53 % M⁺). – Methoiodid: Schmp. 281–283° (Ethanol). – $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}$ (397,4) Ber.: C 57,4 H 7,10 N 3,5; Gef.: C 57,8 H 7,17 N 3,5.

Gemisch 8-Methoxy- und 10-Methoxy-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydro-5,10b-butanobenzo[ff]chinolin (4b/4c)

1,9 g (6,66 mmol) **9b** werden mit 27 g $\text{BF}_3/\text{H}_3\text{PO}_4$ wie vorstehend umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 1,8 g dunkel gefärbtes, zähes Rohprodukt, dessen DC mindestens 7 Komponenten erkennen läßt (Fl. 3). Durch SC (Fl. 4) erhält man nach zwei kleineren Vorfractionen die in 130 Einzelfractionen à 10 ml gesammelte Hauptfraktion. Die Fractionen 1–45 ergeben 500 mg **4b**, das noch durch Komponenten mit größerem R_f -Wert verunreinigt ist. Nach nochmaliger SC resultieren schließlich 160 mg dc-reines **4b** mit $R_f = 0,46$ (Fl. 3). Die Fractionen 46–75 enthalten 40 mg nicht aufgetrenntes Gemisch **4b/4c**. Die Fractionen 76–130 liefern 170 mg dc-reines **4c** mit $R_f = 0,42$ (Fl. 3) bzw. 0,12 (Fl. 2), das bei Aufbewahren i. Vak. nach einigen Tagen durchkristallisiert ist.

4b: Sehr zähes, trübes Öl. – MS (70 eV): $m/e = 285$ (70 % M⁺), 142,5 (4 % M⁺⁺). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,1 (d, $J = 9$ Hz, arom. H, 1 H), 6,48–6,88 (m, arom. H, 2 H), 3,75 (s, -OCH₃), 2,45–3,45 (m, 4 H), 2,38 (s, N-CH₃), 0,65–2,32 (m, 14 H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 157,06 (s, C-8), 138,39 und 133,23 (jeweils s, C-6a und C-10a), 126,37 (d, C-10), 113,50 und 111,78 (jeweils d, C-9 und C-7), 74,26 (d, C-4a), 58,04 (t, C-3), 54,97 (q, -OCH₃), 43,89 (q, N-CH₃), 41,35 (t, CH₂), 40,50 (s, C-10b), 39,27 (t, CH₂), 31,62 (d, C-5), 30,40, 29,84, 22,74, 22,06 und 19,89 (jeweils t, 5 CH₂).

4c: Schmp. 83–88°. – MS (70 eV): $m/e = 285$ (75 % M^+). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,15 (t, $J = 8$ Hz, arom. H, 1 H), 6,8 (d, $J = 8$ Hz, arom. H, 1 H), 6,68 (d, $J = 8$ Hz, arom. H, 1 H), 3,80 (s, $-\text{OCH}_3$), 3,2 (d, $J = 7$ Hz, alicycl. H, 1 H), 2,5–3,1 (m, 4 H), 2,4 (s, N-CH_3), 0,75–2,31 (m, 13 H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 159,25 (s, C-10), 140,18 (s, C-6a), 129,47 (s, C-10a), 126,71 (d, C-8), 122,15 (d, C-7), 108,46 (d, C-9), 76,09 (d, C-4a), 58,39 (t, C-3), 55,22 (q, $-\text{OCH}_3$), 44,18 (q, N-CH_3), 42,04 (s, C-10b), 37,51 (t, CH_2), 37,38 (t, CH_2), 31,59 (d, C-5), 30,81, 29,71, 23,44, 22,78 und 20,05 (jeweils t, 5 CH_2). – Methoiodid: Schmp. 276–278° (Zers.; Ethanol). – $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{INO}$ (427,4) Ber.: C 56,2 H 7,07 N 3,3; Gef.: C 55,3 H 7,07 N 3,3.

Literatur

10. Mitt.: W. Dammertz und E. Reimann, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 375 (1980).
- Zum Teil Ergebnisse der Dissertation W. Dammertz, Bonn 1978.
- M. Kothari, E. Reimann und F. Zymalkowski, Justus Liebigs Ann. Chem. 1975, 1065.
- S. Ohshiro, Tetrahedron 10, 175 (1960).
- E. Reimann, I. Schwaetzer und F. Zymalkowski, Justus Liebigs Ann. Chem. 1975, 1070.
- W. Dammertz und E. Reimann, Arch. Pharm. (Weinheim), 313, 826 (1980).
- S. Sugawara und S. Saito, Chem. Pharm. Bull. 4, 237 (1956); s. auch H. Henecka, Angew. Chem. 69, 68 (1957).
- N. Lodde und E. Reimann, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 951 (1980).

[Ph 278]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 307–310 (1981)

Potential Biologically Active Agents, XXVIII¹⁾

Synthesis of Substituted Indophenazines

Rajendra S. Varma^{*)} and Rajnish K. Pandey

Department of Chemistry, Lucknow University, Lucknow-226007, India
Eingegangen am 2. Juni 1980

5-Fluoroisatin was condensed with various *o*-phenylenediamines to yield substituted 9-fluoroindophenazines **1**. A similar reaction of 1-methyl-5-fluoroisatin with *o*-phenylenediamines furnished 6-methyl-9-fluoroindophenazines **2**. The Mannich reaction of **1** with secondary amines gave rise to substituted 6-aminomethyl-9-fluoroindophenazines **3**. Compounds **1–3** have been tested for their insecticidal and antibacterial activity.

Potentiell biologisch aktive Substanzen, 28. Mitt.: Synthese von substituierten Indophenazinen

5-Fluoroisatin wurde mit verschiedenen *o*-Phenylenediaminen zu substituierten 9-Fluoroindophenazinen **1** kondensiert. Bei gleicher Behandlung erhält man mit 1-Methyl-5-fluoroisatin die 6-Methyl-9-flu-

^{*)} Senior Alexander von Humboldt Research Fellow, Fakultät für Chemie der Universität Konstanz, 7750 Konstanz, Germany.