

C-5,6,7,8), 54.7 (d; C-10), 40.4 (t; C-9), 36.8 (d; C-1), 31.6 (t; C-4), 29.4 und 21.4 (2 t für C-2 und C-3). – Hydrochlorid: Schmp. 225–228° (Zers.) aus Methanol/Ether. –  $C_{17}H_{18}NO_2Cl$  (255.75) Ber. C 61.1 H 7.09 N 5.5 Gef. C 61.1 H 7.13 N 5.5.

*D,L-3-[5-(5,6,7,8-Tetrahydro)-chinolyl]-alanin (1b)*

Das aus 12 g (69 mmol) Nitril **6b** erhaltene Rohprodukt **7b** (7.5 g) wird sofort nach Erhalt in 8 ml Methanol gelöst und mit 2.67 g Ammoniumchlorid, 2.45 g Natriumcyanid, 5 ml Wasser und 10 ml konz. Ammoniak wie bei **1a** umgesetzt. Nach Hydrolyse mit 50 ml konz. Salzsäure wird filtriert, bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit 50 ml Methanol extrahiert und filtriert. Das Filtrat wird mit Diethylamin bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt und nach 12 h im Eisfäch der Niederschlag abgesaugt, mit wenig Chloroform gewaschen und getrocknet. – Ausb. 0.95 g (13,6 % d.Th.; bez. auf eingesetztes Nitril **6b**: 6,3 % d.Th.). Schmp. 220° (Zers.). –  $^1H$ -NMR ( $CF_3COOD/D_2O$  1 + 1):  $\delta$  (ppm) = 8.5 (breites d; C<sup>2</sup>-H und C<sup>4</sup>-H), 7.8 (m; C<sup>3</sup>-H), 4.4 (m; C<sup>10</sup>-H), 3.6 (m; C<sup>5</sup>-H), 3.2 (m; C<sup>6</sup>-H<sub>2</sub>), 2.5 (m; C<sup>9</sup>-H<sub>2</sub>), 2.1 (m; 4H). –  $^{13}C$ -NMR ( $CF_3COOD/D_2O$  1 + 1):  $\delta$  (ppm) = 171.7 (s; C-11), 154.3 (s; C-8a), 147.5 (d; C-2), 141.3 (s; C-4a), 139.7 (d; C-4), 125.5 (d; C-3), 52.0 (d; C-10), 36.9 (t; C-9), 34.1 (d; C-5), 27.9 (t; C-8), 25.1 und 17.5 (2t; C-6 und C-7). – Hydrochlorid: Schmp. 237° (Zers.) aus Methanol/Ether. –  $C_{12}H_{18}N_2O_2Cl_2$  (293.18) Ber. C 49.2 H 6.19 N 9.6 Gef. C 48.5 H 6.35 N 9.4.

**Literatur**

3. Mitt.: E. Reimann und D. Voss, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 102 (1977).
- E. Reimann und D. Voss, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 2 (1977).
- P.J. Hattersley, I.M. Lockhard und M. Wright, J. Chem. Soc. C, 1969, 217.
- s. z.B.: G.E. Bachers und T. Schaefer, Chem. Rev. 71, 717 (1971).
- Schering AG, Roebke und Heide, U.S. 3.992.403 (1976); C.A. 86, 72648r (1976).
- s. z.B.: E. Winterfeld, Synthesis 1975, 617.
- T. Yokotsuka, J. Agric. Chem. Soc. Jpn. 23, 22 (1949); C.A. 44, 3475f (1950).

[Ph 577]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 302–309 (1983)

**Partialsynthese neuer Ergolinderivate aus Clavinalkaloiden, 2. Mitt.<sup>1)</sup>**

**O-Acyl-8-hydroxymethyl-6-methylergol-8-ene und -ergol-9-ene**

Eckart Eich

Fachbereich Pharmazie der Universität Mainz, Saarstr. 21, D-6500 Mainz  
Eingegangen am 8. März 1982

Die Titelverbindungen sind durch Acylierung von Elymoclavin (**1**) bzw. Lysergol (**2**) mit Säurechloriden, im Fall der Ester von **2** auch durch Isomerisierung von O-Acyl-**1** mit aktiviertem  $Al_2O_3$  darstellbar. Umgekehrt führt die Acylierung von **2** in bestimmten Fällen spontan zur Bildung eines Gemisches der O-Acylderivate von **1** und **2**.

## Partial Synthesis of New Ergoline Derivatives from Clavine Alkaloids, II: O-Acyl-8-(hydroxymethyl)-6-methylergol-8-enes and -ergol-9-enes

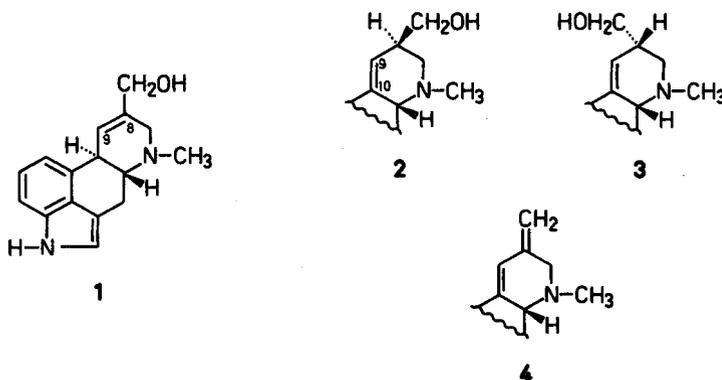
The title compounds can be prepared by acylation of elymoclavine (**1**) and lysergole (**2**), respectively, with acid chlorides or, in the case of the esters of **2**, by isomerization of O-acyl-**1** with activated  $Al_2O_3$ . On the other hand, in certain cases the acylation of **2** leads to the formation of a mixture of the O-acyl derivatives of **1** and **2**.

Das Ergolingrundgerüst ist als Baustein für biologisch wirksame Verbindungen von bemerkenswerter Bedeutung. Das therapeutisch bisher nicht genutzte Mutterkornalkaloid Elymo-clavin (6-Methyl-8-hydroxymethyl-ergol-8-en, **1**), das mit Hilfe bestimmter Stämme verschiedener *Claviceps*-Arten problemlos in saprophytischer Submerskultur gewonnen werden kann, liefert einen solchen Baustein. Er diente ebenso wie sein  $\Delta^9$ -Isomer Lysergol (**2**) als Ausgangsprodukt für die hier beschriebene Partialsynthese von Estern mit mehr oder weniger komplizierten Acylresten, die z.T. den Nichtergolin-Komponenten gängiger Arzneistoffe (z.B. Ergometrin) nachempfunden sind. Ausführlicher wurde hierauf bereits früher im Zusammenhang mit der stereospezifischen Isomerisierung von **1** zu **2** eingegangen<sup>1)</sup>.

Einige der hier beschriebenen Ester des Lysergols zeigten ausgeprägte ocytocische und serotoninantagonistische Eigenschaften, worüber an anderer Stelle berichtet wird.

Die Veresterung von **1** in Pyridin mit Säurechloriden wurde erstmals von *Schreier*<sup>2)</sup> im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Stereochemie von Clavinalkaloiden durchgeführt. Hierbei wurden lediglich das O-Acetyl-, O-4-Nitrobenzoyl- und O-3,5-Dinitrobenzoyl-Derivat beschrieben. Eine pharmakologische Betrachtung dieser Ester wurde von *Schreier* nicht in Erwägung gezogen. O-Acyl-lysergole wurden bisher noch nicht beschrieben.

Bei den in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Acylierungen von **1** wurde so verfahren, daß man – unter Eiskühlung während der Zugabe des Säurechlorids – das Reaktionsgemisch einige Stunden bei Raumtemperatur stehen ließ, bis freies **1** dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war.



Die Isomerisierbarkeit von  $\Delta^8$ -Ergolenen zu  $\Delta^9$ -Ergolenen ist stark abhängig vom Substituenten an C-8. So läßt sich 6-Methyl-ergol-8-en-8-carbonsäure (Paspalsäure) schon mit verdünnter wäßriger Kalilauge bei Raumtemperatur zur Lysergsäure isomerisieren<sup>3)</sup>, während bei dem der Paspalsäure entsprechenden Alkohol **1** eine Verschiebung der isolierten Doppelbindung in die Konjugation mit wesentlich drastischeren Mitteln zu bewerkstelligen ist: mit KOH/ $CH_3OH$  im Bombenrohr bei

140° unter Bildung von Lysergol (2), Isolysergol (3) und Lysergen (4)<sup>2</sup> oder stereospezifisch zu 2 ohne Bildung von 4 an aktiviertem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in Pyridin<sup>1</sup>. Dagegen lagert sich der Methylester der Paspalsäure sogar spontan quantitativ zu Lysergsäuremethylester um<sup>3</sup>.

In der vorliegenden Arbeit wird erstmals über die Isomerisierung der inversen Ester, die O-Acyl-elymoclavine, berichtet. Sie lassen sich, in Benzol oder Dichlormethan gelöst, durch Schütteln mit aktiviertem Aluminiumoxid in die entsprechenden O-Acylderivate von 2 umlagern. Wie schon bei der Isomerisierung von 1 besteht auch bei der seiner Ester die Gefahr der Bildung von 4. Letzteres läßt sich in Benzol bei niedriger Temperatur (40°) weitgehend unterdrücken. Die Reaktion ist nach 20 min beendet. Unterschreitet man allerdings diese Temperatur, werden natürlich längere Reaktionszeiten erforderlich, die wiederum mit stärkerer Bildung von 4 einhergehen. Die Bildung von 4 ist bei 40° in Dichlormethan wesentlich stärker, weil bis zur vollständigen Isomerisierung 90 min benötigt werden.

Setzt man Kristalle von O-Acyl-elymoclavinen drei Wochen der normalen Neonbeleuchtung des Laboratoriums aus, so erweisen sie sich danach als Isomerengemisch aus O-Acyl-elymoclavinen und O-Acyl-lysergolen. UV-Bestrahlung der Kristalle erwies sich wegen der vermehrten Entstehung von Zersetzungsprodukten als nicht vorteilhaft. 1 selbst war durch Bestrahlung nicht zu isomerisieren.

Im Unterschied zur Acylierung von 1, die bei Raumtemperatur durchgeführt werden konnte, war die direkte Acylierung von 2 meist nur bei erhöhter Temperatur möglich. 2 wurde in siedendem Pyridin gelöst und nach dem Abkühlen auf 70° das Säurechlorid hinzugegeben. In der Regel kam es so zu einer vollständigen O-Acylierung. Die erhöhte Temperatur brachte im Vergleich zu den Estern von 1 hinsichtlich der Ausbeuten in den meisten Fällen keine wesentlichen Nachteile.

Nach allen Erfahrungen bei den Isomerenpaaren Paspalsäure/Lysergsäure und O-Acyl-elymoclavine/O-Acyl-lysergole schienen die  $\Delta$ 9-Ergolene jeweils die stabileren Isomere zu sein. Jedenfalls war bisher keine Reaktion bekannt, bei der ein  $\Delta$ 9-Ergolen in ein  $\Delta$ 8-Ergolen umgewandelt wurde. So stand zu erwarten, daß die Veresterung von 2 mit Säurechloriden isomerenfreie O-Acyl-lysergole liefern würde. Diese Annahme erwies sich jedoch als nicht immer richtig, wenn sie auch für die meisten der untersuchten Verbindungen zutrifft (Tab. 2).

Bei der Verwendung einiger Säurechloride wurde aus 2 überraschenderweise neben dem zu erwartenden Ester von 2 unter partieller Isomerisierung ein hoher Anteil an Ester von 1 gebildet. Hierbei handelte es sich um die Chloride der Zimtsäure, 1- und 2-Naphthoësäure, Cumalinsäure und Thiophen-2-carbonsäure. Wie aus Tab. 1 hervorgeht, liegt der Anteil an Ester von 1 bei diesen Verbindungen zwischen 50 und 90 %, d.h. im Fall des 2-Naphthoësäurechlorids kommt es zu einer fast quantitativen Verschiebung der Doppelbindung aus der 9-Stellung in die 8-Stellung. Wie bereits angedeutet, konnte die Isomerisierung eines  $\Delta$ 9-Ergolens unter Verschiebung der konjugierten Doppelbindung in die isolierte Stellung, wie sie bei  $\Delta$ 8-Ergolenen vorliegt, bisher noch nicht beobachtet werden. In allen bisher bekannten Fällen trat nur die umgekehrte Reaktion ein.

O-Acyl-lysergole und analoge O-Acyl-elymoclavine konnten dc nicht getrennt werden. Beide lassen sich mit *van Urk*-Reagens blau anfärben. Der Umstand, daß O-Acyl-lyser-

gole sich wie alle  $\Delta^9$ -Ergolene auf der DC-Platte durch eine starke blauviolette Fluoreszenz im langwelligen UV-Licht zu erkennen geben, die den Derivaten von **1** als  $\Delta^8$ -Ergolenen fehlt, brachte die oben geschilderte Isomerisierung an den Tag: In den genannten Ausnahmefällen war an der entsprechenden Stelle der DC-Platte keine oder nur eine schwache Fluoreszenz zu beobachten, obgleich diese Stelle anschließend mit *van Urk*-Reagens einen großen blauen Fleck ergab. Da die Fluoreszenz der  $\Delta^9$ -Ergolene bei Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze der *van Urk*-Reaktion ansonsten noch deutlich sichtbar ist, konnte daraus geschlossen werden, daß aus **2** zumindest partiell Ester von **1** entstanden war. Zur Absicherung wurden die Acylierungsprodukte isoliert und anschließend alkalisch verseift. So konnten letzte Zweifel beseitigt werden: In den genannten Fällen wurde **1**, das sich im Gegensatz zu den Estern in Chloroform-Ethanol 80:20 (V:V) von **2** dünn-schichtchromatographisch trennen läßt (**2** läuft mit etwas größerem Rf-Wert), mit Anteilen zwischen 50 und 90 % nachgewiesen. Ester von **2** liefern bei der Verseifung hingegen stets reines **2**.

**Tab. 1:** Reaktionsprodukte von **2** in Pyridin mit einigen Säurechloriden. Das prozentuale Verhältnis wurde nach Verseifung der Ester und der Trennung der entstandenen Alkohole **1** bzw. **2** aufgrund der Fleckengröße im DC geschätzt.

<b>2</b> + Säurechlorid der	O-Acyl- <b>1</b>	O-Acyl- <b>2</b>
Crotonsäure	—	100 %
Zimtsäure	70 %	30 %
Hydrozimtsäure	—	100 %
1-Naphthoësäure	50 %	50 %
2-Naphthoësäure	90 %	10 %
Benzoësäuren gemäß Tab. 2	—	100 %
Cumalinsäure	+) )	+) )
Thiophen-(2)-carbonsäure	50 %	50 %
Furan-(2)-carbonsäure	—	100 %

\*) Das Acylierungsprodukt aus Cumalinsäurechlorid und **2** wurde beim Aufarbeiten vollständig zersetzt. Das prozentuale Verhältnis Elymoclavinester: Lysergolester ließ sich deshalb nicht schätzen.

Bei der Veresterung von **2** mit gesättigten Carbonsäuren ist die elektronenanziehende Wirkung der -OOC-R-Gruppierung offenbar nicht stark genug, um die Doppelbindung aus der stabileren zum Benzolkern konjugierten Stellung herauszuverschieben. Das Vorhandensein einer C=C-Doppelbindung in  $\alpha,\beta$ -Stellung, die wiederum in Konjugation zu weiteren  $\Pi$ -Bindungen steht, scheint jedoch die elektronenanziehende Wirkung so zu verstärken, daß es zur Rückverschiebung der Doppelbindung im Ring D in die isolierte Lage kommt.

Die Bedeutung der  $\Pi$ -Bindung in  $\alpha,\beta$ -Stellung für die Isomerisierung zeigt sich beim Vergleich von Zimtsäureester und Hydrozimtsäureester: Der Zimtsäureester besteht zu 70 % aus Elymoclavinester, der Hydrozimtsäureester (**2p**) zu 100 % aus Lysergolester. Dagegen bildet sich aus Crotonsäurechlorid trotz vorhandener  $\Pi$ -Bindung in  $\alpha,\beta$ -Stellung reiner Lysergolester. Die Verstärkung der elektronenanziehenden Wirkung der

-OOC-R-Gruppierung durch die C=C-Doppelbindung wird offenbar durch die elektronenabstoßende Methylgruppe am  $\beta$ -Kohlenstoffatom der Crotonsäure so weit kompensiert, daß die Doppelbindung im Ring D in Konjugation bleibt, während der Phenylrest der Zimtsäure das Gegenteil bewirkt.

Es ist weiterhin bemerkenswert, daß zwar mit 1- bzw. 2-Naphthoësäurechlorid Isomerengemische entstehen, in keinem Fall aber mit Benzoesäure und einer Vielzahl von substituierten Benzoesäuren. Dies kann vielleicht damit erklärt werden, daß die Bindungsverhältnisse des Naphthalinkerns nicht so elastisch sind wie die des Benzols und die  $\Pi$ -Bindungen im substituierten Teil des Moleküls eine gewisse Fixierung erfahren<sup>4)</sup>. Die elektronenanziehende Wirkung des Phenylrestes allein reicht offenbar nicht für einen isomerisierenden Effekt aus.

Insofern war es überraschend, daß der Thiophen-2-carbonsäureester ebenfalls ein Isomerengemisch (50 : 50) darstellt. Schließlich besitzt Thiophen aromatischen Charakter und ist mit Benzol isoelektronisch. Die elektronenanziehende Wirkung der Thiophen-2-carbonsäure muß offenbar größer als die der Benzoesäure sein. Der Furan-2-carbonsäureester (Brenzschleimsäureester) fällt im Gegensatz zum Thiophen-2-carbonsäureester als reiner Lysergolester an. Der deutliche Dien-Charakter des Furanrings führt offensichtlich zu einer Abschwächung des elektronenanziehenden Effektes im Vergleich zum Thiophenanalogen.

Die Doppelbindung im Ring D befindet sich bei bestimmten Clavinalkaloiden (Agroclavin, Elymoclavin, im erweiterten Sinn – offener Ring D – auch Chanoclavin) insofern „zufällig“ in isolierter Stellung, als bei der Biogenese dieser Alkaloide Tryptophan mit Dimethylallylpyrophosphat zu 4-Dimethylallyltryptophan reagiert. Die thermodynamisch begünstigten Formen wären zweifellos die jeweiligen Isomere mit der Doppelbindung in Konjugation zum Benzolkern.

Zwar bedarf es zur Verschiebung der Doppelbindung in die Konjugation bei den oben genannten Clavinen noch relativ drastischer Versuchsbedingungen, aber bei der Paspalsäure und ihren Estern ist diese Reaktion nur unter bestimmten Bedingungen überhaupt noch zu *verhindern*. Die Einführung einer OH-Gruppe am C-Atom 8 von Agro- oder Elymoclavin (**1**) führt zu den  $\Delta^9$ -Ergolenen Seto- bzw. Penniclavin. Auch die besonders begünstigte Lysergenbildung deutet auf die Bevorzugung der 9,10-Stellung hin. Befindet sich die Doppelbindung aber erst einmal in Konjugation, dann ist sie – so schien es bislang – daraus unabhängig von der Oxidationsstufe des C-Atoms 17 nicht mehr in die isolierte Position rückverschiebbar. Es kam daher ziemlich überraschend, als im Rahmen dieser Arbeit erstmals eine derartige Rückverschiebung nachgewiesen werden konnte. Während Elymoclavinester sich normalerweise zu Lysergolestern isomerisieren lassen, tritt bei der Acylierung von *Lysergol* mit bestimmten Carbonsäurechloriden mit einer  $\Pi$ -Bindung in  $\alpha,\beta$ -Stellung und weiteren  $\Pi$ -Bindungen in Konjugation dazu partielle (50–90 %) Isomerisierung zum *Elymoclavinester* ein.

## Experimenteller Teil

### Allg. Arbeitsvorschrift für die O-Acylierung von **2**

5 g (0,02 mol) **2** werden in 200 ml absol. Pyridin in der Siedehitze gelöst. Nach dem Abkühlen auf 70° tropft man portionsweise unter Rühren 0,046 mol des jeweiligen Säurechlorids zu, wobei die Temp. bei 70° gehalten wird. Schließlich wird das Reaktionsgemisch in Natriumhydrogencarbonat-Eiswasser

geschüttet und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Der Extrakt wird zur Trockne eingengt und mit einem jeweils geeigneten Lösungsmittel (z.B. Heptan, Aceton, Methanol) heiß extrahiert. Beim Erkalten der Lösung gewinnt man in der Regel bereits ziemlich reine Kristalle, die aus einem anderen Lösungsmittel umkristallisiert werden.

Bei den Estern mit substituierten Benzoesäuren genügt es in der Regel, das Säurechlorid in die gekühlte Pyridinlösung zu tropfen. Zuweilen fällt der jeweilige Ester als Hydrochlorid in diesen Fällen bereits aus (**2a**, **2c**, **2i**). **2b** fällt bereits als Base aus. **2d** fällt als Base an.

**2e** und **2h**: Säurechlorid in auf 100° erhitze Pyridinlösung eintropfen, Rückstand in siedendem Methanol mit Aktivkohle behandeln, Filtrat einengen. Ester fällt als Hydrochlorid an.

Tab. 2: *O*-Acylderivate von **2**

Verbindung	Schmp. °	Ausb. (%)	Summenformel (Molmasse)	Ber. Gef.			
				C	H	Hal	N
<b>2a</b> O-2-Fluorbenzoyl-2-HCl	238–240 (Ethanol)	40	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ClF (412,9)	66,9	5,37		6,8
				67,1	5,46		6,9
<b>2b</b> O-3-Chlorbenzoyl-2	186–188 (n-Propanol)	77	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl (392,9)	70,3	5,39		7,1
				70,4	5,28		7,0
<b>2c</b> O-4-Chlorbenzoyl-2-HCl	253–255 (Ethanol)	65	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (429,3)	64,3	5,17	16,5	6,5
				64,1	5,26	16,4	6,6
<b>2d</b> O-4-Brombenzoyl-2	246–247 (Ethanol)	75	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Br (437,3)	63,2	4,84	18,3	6,4
				63,2	4,72	18,6	6,2
<b>2e</b> O-2-Methylbenzoyl-2-HCl	231–233 (Ethanol)	31	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl (408,9)	70,5	6,16	8,7	6,9
				70,5	6,18	8,5	6,9
<b>2f</b> O-3-Methylbenzoyl-2-HCl	229–231 (Methanol)	57	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl (408,9)	70,5	6,16	8,7	6,9
				70,5	6,29	8,9	7,2
<b>2g</b> O-4-Methylbenzoyl-2	260–262 (Methanol)	53	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (372,5)	77,4	6,50		7,5
				77,9	6,00		7,6
<b>2h</b> O-3-Methoxybenzoyl-2-HCl	236–238 (Methanol)	63	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Cl (424,9)	67,8	5,93	8,4	6,6
				67,7	5,78	8,5	6,7
<b>2i</b> O-4-Methoxybenzoyl-2-HCl	243–245 (Ethanol)	80	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Cl (424,9)	67,8	5,93	8,4	6,6
				67,5	5,51	8,3	6,4
<b>2j</b> O-3,4,5-Trimethoxybenzoyl-2-HCl	257–259 (Methanol)	69	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl (485,0)	64,4	6,03	7,3	5,8
				63,6	6,14	7,2	5,8
<b>2k</b> O-Caproyl-2	177–178		C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (352,4)	75,0	8,01		8,0
				75,1	7,88		8,2
<b>2l</b> O-Isobutyryl-2	145–147		C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (324,4)	74,0	7,46		8,6
				74,3	7,52		8,4
<b>2m</b> O-DL-2-Methylbutyryl-2	183–185		C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (338,4)	74,5	7,74		8,3
				74,4	7,43		8,3
<b>2n</b> O-Isovaleroyl-2	204–206		C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (338,4)	74,5	7,74		
				74,1	7,49		
<b>2o</b> O-Pivaloyl-2-HCl	176–177		C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl·H <sub>2</sub> O (392,9)	64,2	7,44	9,0	7,1
				64,5	7,06	9,2	7,1
<b>2p</b> O-β-Phenylpropionyl-2	186–188		C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (386,5)	77,7	6,78		7,2
				77,5	6,71		7,3

Verbindung	Schmp.°	Verbindung	Schmp.°
2q O-Acetyl-2	170–173	2z O-Cyclobutanoyl-2	200–202
2r O-Propionyl-2	161–164	2aa O-Cyclopentanoyl-2	207–209
2s O-Butyryl-2	188–189	2ab O-Cyclohexanoyl-2	206–208
2t O-Valeroyl-2	187–189	2ac O-Adamantanoyl-2	221–222
2u O-2-Ethylbutyryl-2	169–170	2ad O-Crotonoyl-2	214–216
2v O-2-Methylvaleroyl-2	134–137	2ae O- $\alpha$ -Phenylbutyryl-2	155–157
2w O-3-Methylvaleroyl-2	188–190	2af O-2-Furoyl-2	227–229
2x O-2-Ethylcaproyl-2	122–123	2ag O-Benzoyl-2	212–214
2y O-Cyclopropanoyl-2	178–180		

2f: Säurechlorid im Überschuß (11,0 g) in auf 100° erhitzte Lösung eintropfen, 1 h rühren bei 100°, Einengen zur Trockne, Ester fällt als Hydrochlorid an.

2g fällt beim Abkühlen der Reaktionslösung als Base aus.

2j: Säurechlorid wird im Überschuß (12,0 g) zur auf 100° erhitzten Lösung gegeben und nach 1 h der Niederschlag (2j-hydrochlorid) abfiltriert.

*Allg. Arbeitsvorschrift für Isomerisierung von O-Acyl-1 zu O-Acyl-2*

Das jeweilige O-Acyl-1 wird in Benzol bei 40° gelöst und anschließend mit der 15-fachen Menge neutralem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> MERCK (Akt. I) versetzt. Es wird sodann 20 min gerührt oder geschüttelt. Anschließend wird das Benzol abfiltriert und durch Ausrühren des Sorbens mit Methanol das O-Acyl-2 eluiert.

*Allg. Arbeitsvorschrift für O-Acyl-1*

5 g (0,02 mol) **1** werden in 200 ml absol. Pyridin in der Siedehitze gelöst und in die auf Raumtemp. abgekühlte Lösung tropfenweise unter Rühren und Kühlen 0,046 mol Säurechlorid gegeben. Bei **1g** ist die Lösung jedoch beim Eintropfen auf 70° und bei **1j** auf 100° zu halten. Nach in der Regel mehrstdg. Stehen wird aufgearbeitet: in den Fällen **1c** und **1i** wird hierzu der sich abscheidende

**Tab. 3:** O-Acylderivate von **1**

Verbindung	Schmp.°	Ausb. (%)	Summenformel (Molmasse)	Ber. Gef.			
				C	H	Cl	N
<b>1b</b> O-3-Chlorbenzoyl-1-HCl	207–209 (Ethanol)	77	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (429,3)	64,3	5,17	16,5	6,5
				64,3	5,15	16,7	6,6
<b>1c</b> O-4-Chlorbenzoyl-1-HCl	234–236 (Zers.) (Methanol)	69	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (429,3)	64,3	5,17	16,5	6,5
				63,5	4,90	16,4	6,5
<b>1g</b> O-4-Methylbenzoyl-1-HCl	241–242 (Methanol)	62	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl (408,9)	70,5	6,16	8,7	6,8
				70,7	6,18	8,4	6,6
<b>1i</b> O-4-Methoxybenzoyl-1-HCl	239–242 (Methanol)	63	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Cl (424,9)	67,8	5,93	8,3	6,6
				67,8	5,91	8,2	6,5
<b>1j</b> O-3,4,5-Trimethoxybenzoyl-1-HCl	225–228 (Methanol)	62	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl (485,0)	64,4	6,03	7,3	5,8
				63,5	6,08	7,3	6,1

Niederschlag (das jeweilige O-Acyl-1-hydrochlorid) abgetrennt und aus Methanol umkristallisiert. In den übrigen Fällen wird das Reaktionsgemisch bei Raumtemp. zur Trockne eingeengt. Zur Entfernung verbliebener Pyridinreste wird mit heißem Aceton gewaschen und der Rückstand aus Methanol bzw. Ethanol umkristallisiert. Alle Ester fallen als Hydrochloride an. Bei **1j** ist es erforderlich, den Trockenrückstand mit Aktivkohle in siedendem Methanol zu reinigen; hier kristallisiert nach Einengung der filtrierten Lösung beim Erkalten der Ester ebenfalls als Hydrochlorid aus.

#### Literatur

1. Mitt.: E. Eich, *Pharmazie* **30**, 516 (1975).
2. E. Schreier, *Helv. Chim. Acta* **41**, 1984 (1958).
3. H. Kobel, E. Schreier und J. Rutschmann, *Helv. Chim. Acta* **47**, 1052 (1964).
4. L.F. Fieser und M. Fieser, *Lehrbuch der Organ. Chemie*, 4. Aufl., S. 859, Verlag Chemie, Weinheim 1960.

[Ph 578]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 309–315 (1983)

## Synthesis and Antiinflammatory Activities of Some 2,3-Dihydro-1H-benz[e]indene-1- and -3-carboxylic Acids<sup>†)</sup>

Paola Roveri, Vanni Cavrini\*, Rita Gatti, Maria R. Cesaroni

Institute of Pharmaceutical Chemistry, University of Bologna, Via Belmeloro 6, 40126 Bologna, Italy

Maria S. Pappalardo

Institute of Pharmacology and Pharmacognosy, University of Catania, Via Andrea Doria, 95125 Catania, Italy

and Sanzio Candeletti

Cattedra di Farmacologia e Farmacognosia, University of Bologna, Via Irnerio 48, 40126 Bologna, Italy

Eingegangen am 8. März 1982

---

As conformationally rigid analogues of 1- and 2-naphthylacetic acids, some 2,3-dihydro-1H-benz[e]indene-1- and -3-carboxylic acids were synthesized and tested for antiinflammatory activity by the carrageenin-induced edema method in rats. Compound ( $\pm$ )**8** was the most active in this series.

---

<sup>†)</sup> Dedicated to Prof. *Michele Amorosa* on the occasion of his 70th birthday.