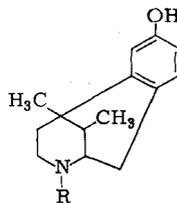
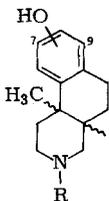


Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 027-032 (1982)

Isomere des Benzomorphans, 2. Mitt.<sup>1)</sup>Synthese von  
9-Hydroxy-10-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]isochinolin, eines Pentazocin-IsomersWolf Dammertz und Eberhard Reimann<sup>\*)\*\*)</sup>Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstr. 10,  
8000 München 2

Eingegangen am 20. Februar 1981

Die Titelverbindung **1c** wird über die Stufenfolge **3** → **7** → **1c** synthetisiert und auf ihre analgetische Wirkung geprüft.Isomers of Benzomorphan, II<sup>1)</sup>: Synthesis of  
9-Hydroxy-10-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]isoquinoline, an  
Isomer of PentazocineThe title compound **1c** is obtained by the reactions **3** → **7** → **1c**. It was tested for its analgesic activity.Vor einiger Zeit haben wir die Synthese von Octahydrobenzo(f)-isochinolinen beschrieben<sup>1,2)</sup>, die wegen ihrer Isomerie sowie ihrer strukturellen und sterisch-konformativen Ähnlichkeiten mit 6,7-Benzomorphanen von pharmakologischem Interesse sind.**1a:** 7-OH R: = CH<sub>3</sub>**b:** 9-OH R: = CH<sub>3</sub>**c:** 7-OH, R: = CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**2a:** R = CH<sub>3</sub>; Benzomorphan**b:** R = CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

Pentazocin

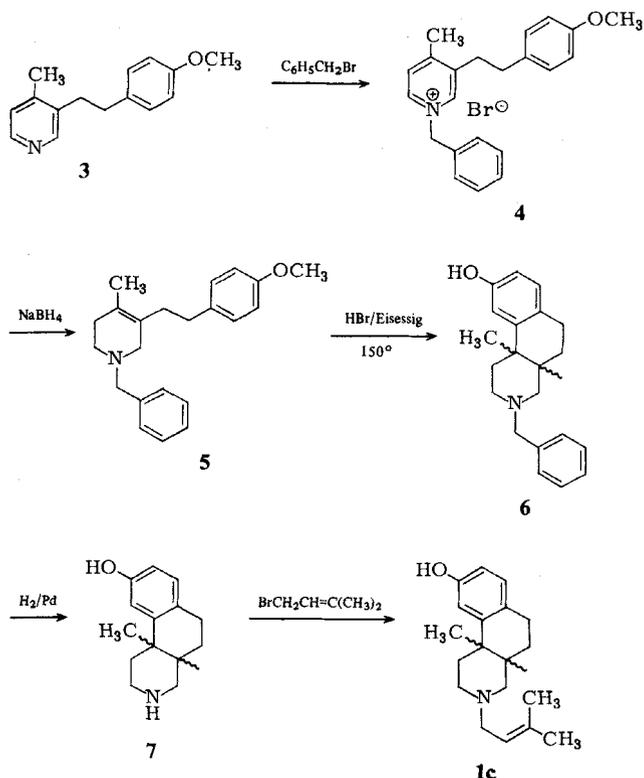
Erste orientierende Tierversuche haben ergeben, daß die Verbindungen **1a** und **1b** bei auffallend geringer akuter Toxizität analgetische Eigenschaften besitzen und bei den Versuchstieren das bekannte *Straub*-Phänomen hervorrufen.<sup>\*\*</sup> Herrn Prof. Dr. H. Oelschläger mit besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

0365-6233/82/0101-0027 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1982

Eine gängige Abwandlung morphinähnlicher Analgetika besteht bekanntermaßen in der Variation des N-Alkylrestes, was Wirkungssteigerungen oder -abschwächungen bis zu totaler Inaktivität oder Wirkungsantagonismen zur Folge haben kann. Im Rahmen unserer Untersuchungen über Octahydrobenzo(f)isochinoline war es deshalb naheliegend, die N-Methylgruppe in **1a** beispielsweise gegen den Isopentenylrest auszutauschen. Dabei resultiert die dem Pentazocin (= Fortral®) **2b** isomere Titelverbindung **1c**, deren Synthese und pharmakologische Prüfung Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist.

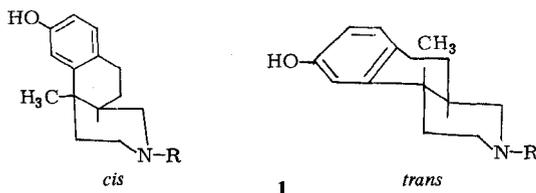
Schlüsselverbindung für die Darstellung von **1c** ist die sekundäre Base **7**, 9-Hydroxy-10-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo(f)isochinolin, die am einfachsten durch *v. Braun*-Abbau der N-Methylverbindung **1a** zugänglich sein sollte. Die Behandlung von **1a** mit Bromcyan/Salzsäure führte jedoch nicht zum gewünschten Ergebnis; es trat erhebliche Verharzung ein. Auf schonenderem Wege läßt sich dagegen **1c** gewinnen, wenn man von vornherein N-Benzylderivate einsetzt und die Synthese dann nach folgendem Schema durchführt:



Demnach erhält man aus dem Phenylethylpyridin-Derivat **3**<sup>1)</sup> mit Benzylbromid praktisch quantitativ das quartäre Pyridiniumsalz **4**, das mit Natriumborhydrid ebenfalls quantitativ zur Tetrahydroverbindung **5** reduziert werden kann. Die Cyclisierung zum Octahydrobenzo(f)isochinolin **6** erfolgt sehr leicht mit Bromwasserstoff in Eisessig unter

gleichzeitiger Etherspaltung. Die katalytische Debenzylierung führt zur sekundären Base **7**, die mit 3-Methyl-2-butenylbromid („Isopentenylbromid“) zur Titelverbindung **1c** alkyliert wird.

Über die Art der Ringverknüpfung lassen sich noch keine Angaben machen; ob stereoselektiv das *cis*-Isomer wie im Fall der Sauerstoff-freien Stammverbindung (**1**, R = CH<sub>3</sub>)<sup>2)</sup> oder ein Isomerengemisch entstanden ist, wird z.Zeit noch untersucht.



Nach einer ersten pharmakologischen Prüfung hat die Titelverbindung **1c** keine analgetische Wirkung. Im hot-plate-Test zeigen die Versuchstiere nach oraler Gabe bis maximal 50 mg/kg keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den Kontrolltieren. Auch die akute Toxizität ist vergleichsweise sehr gering.

Frau Dr. H. Buchborn vom hiesigen Institut danken wir für die pharmakologischen Untersuchungen sowie dem Fonds der Chemie für die Bereitstellung von Sachmitteln.

## Experimenteller Teil

*Schmp.* (unkorr.): Opfer-Schaum-Gerät. – *DC*: DC-Mikrokarten SI/F (Riedel de Haen). – *SC*: a) Lobar®-Fertigsäule Größe C/LiChroprep® Si 60 (63–125 µm, Merck)/CfG-Duramat®-Pumpe; b) 900 g Kieselgel 100 (0,063–0,200 mm) Merck, Säule 4,7 × 150 cm. <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: Bruker WP 80, in CDCl<sub>3</sub>/RMS inn. Stand. wenn nicht anders angegeben. – *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn.

### 4-Methyl-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]pyridin (**3**)

Darstellung s. Lit.<sup>1)</sup>

### 4-Methyl-1-benzyl-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]pyridiniumbromid (**4**)

Zur Lösung von 12,2 g (53,7 mmol) **3** in 80 ml Aceton gibt man 11,9 g (70 mmol) Benzylbromid. Das Reaktionsgemisch wird zunächst 15 h bei Raumtemp., anschließend 5 h im Kühlschrank aufbewahrt. Der abgeschiedene farblose Kristallkuchen wird mit wenig Aceton gewaschen; die Substanz ist zur weiteren Verarbeitung rein genug. Zur Analyse kristallisiert man aus wenig (!) Methanol/Aceton um. Ausb.: 20,6 g (97 % d. Th.) große, derbe Kristalle mit Schmp. 175–177°. – C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>BrNO (398,3) Ber.: C 66,4 H 6,07 N 3,5; Gef.: C 66,5 H 6,08 N 3,5.

### 4-Methyl-1-benzyl-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin (**5**)

Die Lösung von 20,5 g (0,052 mol) **4** in 87 ml Methanol versetzt man unter Rühren mit 10,4 g (0,26 mol) Natriumhydroxid in 24 ml Wasser, wobei sich die Mischung dunkelbraun oder blauviolett färbt. Man gibt portionsweise 19,7 g (0,52 mol) Natriumborhydrid zu und erwärmt das orangefarbene

Reaktionsgemisch im Wasserbad 30 min unter schwachem Rückfluß. Das Methanol wird i.Vak. verdampft, der wäßrige Rückstand mit 100 ml Wasser verdünnt und die Mischung dreimal mit je 60 ml Ether extrahiert. Die vereinigten orangenen Etherextrakte trocknet man 2 h mit Natriumcarbonat und erhält nach Verdampfen des Lösungsmittels 17 g (theoret. 16,69 g) orange-gelbes, leicht trübes Öl, das sich nach einigen Std. grün verfärben kann. – DC (Essigester): Rf = 0,46 (Hauptprodukt), weitere schwache Flecke bei Rf = 0,24, 0,56 und 0,61. –  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ (ppm) = 7,29 (s, arom. H), 6,91 (q, AB-System, arom. H), 3,73 (s, -OCH<sub>3</sub>), 3,54 (s, -CH<sub>2</sub>-Aryl), 1,55–3,13 (m, >CH<sub>2</sub>, ≡C-CH<sub>3</sub>) im Verhältnis 5 : 4 : 3 : 2 : 13. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>/Stand. Lösungsm. C = 77,0 ppm):

Signal-Nr.	$\delta$ (ppm)	Aufsp. im off-reson.	Art des C-Atoms (s. 5)
1	157,7	s	aromat.
2	138,4	s	aromat.
3	134,3	s	aromat.
4	129,1	–	2 aromat. CH
5	129,0	–	2 aromat. CH
6	128,1	–	2 aromat.
7	127,6	s	olefin.
8	126,8	d	aromat.
9	125,5	s	olefin.
10	113,6	dd	2 aromat.
11	62,8	t	Aryl-CH <sub>2</sub>
12	56,6	t	alicycl. CH <sub>2</sub>
13	55,1	q	O-CH <sub>3</sub>
14	50,1	t	alicycl. CH <sub>2</sub>
15	33,7	t	aliph. CH <sub>2</sub>
16	33,6	t	aliph. CH <sub>2</sub>
17	32,0	t	alicycl. CH <sub>2</sub>
18	18,0	q	C-CH <sub>3</sub>

Methoiodid: Schmp. 172–174° (Sintern ab ca. 155°). – C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>INO (463,4) Ber.: C 59,6 H 6,53 I 27,4 N 3,0; Gef.: C 59,4 H 6,49 I 27,9 N 3,0.

#### 9-Hydroxy-10-methyl-3-benzyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo(f)isochinolin (6)

16,7 g (53 mmol) **5** löst man in 50 ml Eisessig, gibt 130 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure hinzu und erhitzt die Mischung 12 h unter schwachem Rückfluß (Ölbadtemp. 140–150°). Das Lösungsmittelgemisch wird möglichst vollständig i.Vak. abdestilliert und der dunkelrotbraune, zähe Rückstand unter Rühren in 50 ml Wasser/130 ml 2N-NaOH aufgenommen (Dauer ca. 2,5 h). Die schwach getrübe, braune Lösung verdünnt man mit Wasser auf ein Gesamtv. von etwa 700 ml und leitet 30 min unter Rühren einen raschen Kohlendioxidstrom ein. Der Niederschlag wird i.Vak. über Kaliumhydroxid bei 45–50° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (Dauer ca. 20 h). Ausb.: 14,9 g (92 % d.Th.) hellbraunes Rohprodukt. – DC (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 27+3+3 Tropfen konz. NH<sub>3</sub>) Rf = 0,50 (Hauptprodukt, mit Phenolreagens detektierbar), mit größeren Rf-Werten 4 Nebenprodukte in sehr geringer Menge. – Reinigung durch SC (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/konz. NH<sub>3</sub> 930+70+2). Typische Trennungen: a) 2,5 g Rohprodukt geben an einer Lobar®-Säule mit Duramat®-Pumpe 0,2 g nicht identifizierte Vorfraktion, 0,3 g Mischfraktion und 1,6 g rötliche, ölige Hauptfraktion oder b) 12,4 g Rohprodukt liefern nach Trennung an 900 g Kieselgel mit demselben Elutionsmittel entsprechend 0,9 g, 3,0 g und 8,3 g. Aus den beiden Mischfraktionen (3,3 g) können noch 1,6 g

Hauptprodukt gewonnen werden. Gesamtausb.: 11,5 g (71 % d. Th.) rötliches, zähes Öl, das nach 1–3 Wochen praktisch durchkristallisiert ist; Schmp. 175–177° (Ethanol), farblose, körnige Kristalle, die sich bei ca. 150° trüben. –  $^1\text{H-NMR}$   $\delta(\text{ppm}) = 7,27$  (s, arom. H), 6,72 (q, arom. H), ca. 5 (breites, flaches, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschb. Signal, -OH), 3,41 (s, Aryl- $\text{CH}_2$ ), 1,33–3,05 (m, alicycl.  $>\text{CH}_2$ ), 1,20 (s,  $\equiv\text{C-CH}_3$ ) im Verhältnis 5 : 3 : 1 : 2 : 11 : 3. – hydrochlorid: Schmp. 258–260° (Ethanol), Sintern ab 200–215°. –  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClNO}$  (343,9) Ber.: C 73,3 H 7,62 N 4,1; Gef.: C 72,9 H 7,72 N 4,1.

*9-Hydroxy-10-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo(f)isochinolin (7)*

Zu 3,5 g vorhydrierter Pd/Kohle (10 % Pd) in 50 ml absol. Ethanol gibt man die Lösung von 6,1 g (19,9 mmol) öligem **6** in 18 ml Ethanol und 6 ml halbkonz. Salzsäure p.a. und schüttelt die Mischung bei Raumtemp./1 bar mit Wasserstoff. Nach 1 h sind 490 ml  $\text{H}_2$  (theoret. 445,1 ml bei N.B.) aufgenommen. (Bei Einsatz von verunreinigtem **6** und größeren Chargen kann die  $\text{H}_2$ -Aufnahme bis zu 96 h dauern). Der Katalysator wird abzentrifugiert und die klare farblose Lösung i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand ist nach 5–10 d zu einer festen Masse durchkristallisiert. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Ethanol erhält man 4,2 g (83 % d. Th.) farbloses **7** · HCl mit einem Schmelzintervall zwischen 250 und 260° (Sintern ab 210–220°). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ /Stand. Acetonitril)  $\delta(\text{ppm}) = 6,70$  (q, arom. H), 1,28–3,83 (m, alicycl.  $>\text{CH}_2$ ), 1,28 (s,  $\equiv\text{C-CH}_3$ ) im Verhältnis 3 : 11 : 3. –  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}$  (253,8) Ber.: C 66,2 H 7,94 N 5,5; Gef.: C 66,1 H 8,00 N 5,5. – Aufarbeitung zur freien Base **7**: Das ölige Rohprodukt nimmt man in 50 ml Wasser auf und versetzt die schwach getrübe Lösung zunächst tropfenweise-, dann mit insgesamt 20 ml halbkonz. Ammoniak. Der leicht rötliche, körnige Niederschlag wird i. Vak. über Natriumhydroxid getrocknet. Ausb.: 3,4 g (79 % d. Th.) mit Schmp. 248–254° (bei 170° Umwandlung zu kleinen blättchenartigen Kristallen, bei 230° Sintern unter Braunfärbung).

*9-Hydroxy-10-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo(f)isochinolin(1e)*

5,6 g (25,8 mmol) **7** und 3,26 g (38,8 mmol) Natriumhydrogenkarbonat werden in 80 ml frisch dest. Dimethylformamid suspendiert. Man gibt 3,9 g (26,2 mmol) 3-Methyl-2-butenylbromid<sup>9)</sup> hinzu, wobei unter schwacher Wärmetönung Lösung eintritt. Die Mischung wird 4 h unter Rühren und schwachem Rückfluß auf 165° (Badtemp.) erhitzt, nach Abkühlen der grauweiße Niederschlag (ca. 1 g) abfiltriert und das braune Filtrat i. Vak. zur Trockne eingedampft. Restliches DMF entfernt man durch Zugabe von Methanol und erneutem Abdampfen i. Vak. Der Rückstand wird in Wasser suspendiert, die feste Phase 15 h bei 55° i. Vak. über Natriumhydroxid getrocknet; 6,75 g hellbraunes, kristallines Rohprodukt, das durch Umkristallisieren aus Methanol gereinigt wird. Aus den Mutterlaugen kann jeweils noch etwas **1e** gewonnen werden. Gesamtausb.: 4,1 g (55 % d. Th.) fast farblose Nadelbüschel vom Schmp. 188–191° (Sintern ab 165°). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$ /Stand. TMS)  $\delta(\text{ppm}) = 7,03$  (q, arom. H), 5,30 (t,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 3,25–3,94 (m,  $-\text{CH}_2$ -Aryl und alicycl.  $>\text{CH}_2$ ), 2,02–3,25 (m, alicycl.  $>\text{CH}_2$ ), 1,88 und 1,75 (jeweils s,  $-\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,38 (s, angul.  $-\text{CH}_3$ ) im Verhältnis 3 : 1 : 4 : 9 : 3 : 3 : 3. –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$ /Stand. Lösungsm.  $\underline{\text{C}}^2 = 115,7$  ppm):

Signal-Nr.	$\delta$ (ppm)	Aufsp. im off-reson.	Art des C-Atoms (s. 1c)
1	153,4	s	} arom. u. olefinisch
2	148,9	s	
3	140,5	s	
4	132,5	d	
5	129,3	s	
6	115,7	d	

Signal-Nr.	$\delta$ (ppm)	Aufsp. im off-reson.	Art des C-Atoms (s. 1c)
7	112,6	d	} arom. u. olefinisch
8	111,1	d	
9	56,9	t	alicycl. CH <sub>2</sub>
10	55,0	t	alicycl. CH <sub>2</sub>
11	51,0	t	alicycl. CH <sub>2</sub>
12	39,9	d	alicycl. CH
13	36,6	s	quart. aliph.
14	35,8	t	alicycl. CH <sub>2</sub>
15	31,5	q	angul.-CH <sub>3</sub>
16	25,3	q	=C-CH <sub>3</sub>
17	23,7	t	alicycl. CH <sub>2</sub>
18	21,0	t	alicycl. CH <sub>2</sub>
19	17,6	q	=C-CH <sub>3</sub>

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO (285,4) Ber.: C 79,9 H 9,53 N 4,9; Gef.: C 79,5 H 9,46 N 4,8. – Hydrochlorid: Schmp. 175–178° (Ethanol/Ether).

#### Literatur

1. Mitt.: E. Reimann, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 772 (1979).
2. E. Reimann, Justus Liebigs Ann. Chem. 1978, 163.
3. R. Köster, A. Bußmann und G. Schroth, Justus Liebigs Ann. Chem. 1975, 2150. [Ph 392]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 032–040 (1982)

## Homobenzoisochinuclidine, 1. Mitt.

Woldemar Schneider\* und Ulrich Quast\*\*)

Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg, Hermann-Herder-Str. 9, 7800 Freiburg  
Eingegangen am 20. Februar 1981

Als Zugang zum Homobenzoisochinuclidin-System (6,7-Benzo-2-azabicyclo[3.2.2]nonen) wird die Synthese der Lactame **5** und **7** beschrieben. Beide weisen eine hohe Amidmesomeriefähigkeit auf, wie die IR-Daten zeigen. Deshalb scheidet auch die Umsetzung von **7** mit lithiumorganischen Verbindungen.

### Homobenzoisochinuclidines, I

As an approach to the homobenzoisochinuclidine system (6,7-benzo-2-azabicyclo[3.2.2]nonene) the synthesis of the lactames **5** and **7** is described. The IR data of both products show a high capacity of amid mesomerism. For this reason reactions of **7** with lithiumorganic compounds fail.