

73. Chemische und pharmakologische Studien über Derivate des Benzo[de]chinolins (I)

8. Mitteilung über natürliche und synthetische Isochinolinderivate¹⁾

von **Fernand Schneider, M. Gerold** und **Karl Bernauer**

Forschungsabteilung der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel

(28. XII. 72)

Summary. Synthesis and cardiovascular evaluation of ketones **10**, **11** and **12** and of their derivatives **14** to **35** are described.

Die Aporphin-Alkaloide D-(–)-Nuciferin (**1**), D-(–)-1-Hydroxy-2-methoxy-aporphin (**2**), D-(–)-Anonain (**3**) und D-(–)-Roemerin (**4**)²⁾ wirken an der narkotisierten Katze hypotensiv. Diese Befunde [2] waren der Ausgangspunkt für die chemische Bearbeitung von Derivaten des 2,3,7,8,9,9a-Hexahydro-5,6-dihydro-1*H*-benzo[de]-chinolins (**5**), das hinsichtlich der Ringe A, B und C mit den genannten Alkaloiden übereinstimmt.

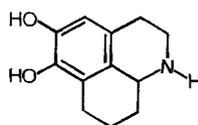
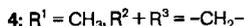
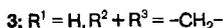
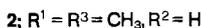
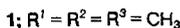
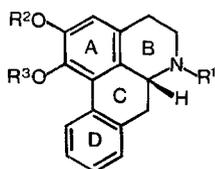
Nachstehend berichten wir über die Synthese der Ketone **10**, **11**, **12** und einiger ihrer Derivate mit gleichem Kohlenstoffskelett sowie über die wichtigsten pharmakologischen Untersuchungen dieser Verbindungen.

1. Chemischer Teil. – Aus Homoveratrylamin und Bernsteinsäureanhydrid entsteht in etwa 90proz. Ausbeute die Säure **6**. Der entsprechende Methylester **7** lässt sich mit Phosphorpentachlorid in Methylenchloridlösung in das nicht in reiner Form isolierte 3,4-Dihydroisochinolin-Derivat **8** verwandeln (ca. 100%). Methylierung mit Methyljodid, Natriumborhydrid-Reduktion des Methojodids und Verseifung mit 1*N*-Salzsäure liefert 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methyl-isochinolin-1-propionsäure-hydrochlorid (**9** · HCl) in 29proz. Ausbeute bezogen auf Homoveratrylamin. **9**-Hydrochlorid wird durch fünfminütiges Erhitzen mit Schwefelsäure-Oleum-Gemisch zu **10** cyclisiert (ca. 70%). Auch durch dreitägige Reaktion in flüssiger, wasserfreier Fluorwasserstoffsäure kann der gleiche Ringschluss erzielt werden (60%). Kurzes Erhitzen von **9**-Hydrochlorid mit Polyphosphorsäure auf 80° liefert **10** nur in ca. 20%. Cyclisierung des Äthylesters von **9** mit Schwefelsäure/Oleum gab nur ca. 10proz. Ausbeute an **10**. Durch kurzes Erhitzen mit Polyphosphorsäure auf 190° wird **9**-Hydrochlorid in das 6-Hydroxy-5-methoxy-keton **11** übergeführt (30 bis 40%)³⁾; als Nebenprodukt entsteht die Dihydroverbindung **12**, die man präparativ durch Behandlung von **10** oder **11** mit siedender wässriger Bromwasserstoffsäure erhält [6]. Mit Acetanhydrid/Pyridin gibt **11** das Monoacetat **13**. Die Strukturen der Ketone **10**, **11** und **12** folgen aus den im experimentellen Teil angegebenen analyti-

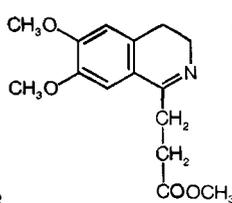
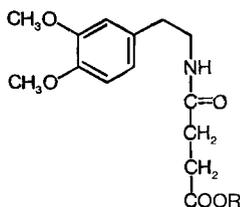
¹⁾ 7. Mitteilung: [1].

²⁾ Über diese Alkaloide vgl. man die Zusammenfassungen [3] [4] [5].

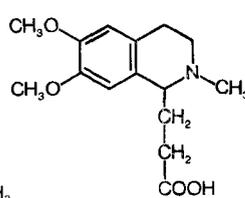
³⁾ Eine Synthese von **11**, ähnlich wie die hier angegebene, ist von *G. C. Morrison & J. Shavel, Jr.* beschrieben worden [7].

Schema 1⁴⁾

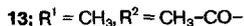
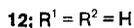
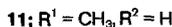
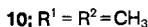
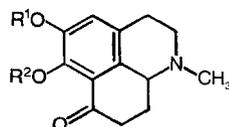
5



8



9



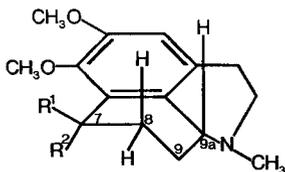
schen und spektroskopischen Daten. **11** und **12** geben, mit Eisen(III)-chlorid in Methanol wie für *o*-Acylphenole zu erwarten, eine (blaugrüne) Farbreaktion.

Ausgehend von den Ketonen **10** und **11** wurden die Verbindungen **13** bis **35** hergestellt.

Katalytische Hydrierung in methanolischer Lösung bei 100° und 80 Atü mit Palladium/Kohle führt **11** direkt in das Desoxoderivat **14** über, das als Hydrochlorid isoliert wird. Bei der Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion des Ketons **10** entstehen die epimeren Alkohole **16** und **17** im Verhältnis von *ca.* 3:1. Die angegebenen Konfigurationen gehen aus den Kopplungskonstanten des Protons an C(7) hervor (vgl. untenstehende Konfigurationsformel):

⁴⁾ In den Formelschemata wird nicht berücksichtigt, dass einige Verbindungen nur als Salze isoliert wurden. Alle chiralen Verbindungen liegen als Racemate vor; gezeichnet ist jedoch immer nur ein Antipode.

Für **16** ist $J_{7,8\beta} \approx 10$ Hz, $J_{7,8\alpha} \approx 6$ Hz; für **17** ist $J_{7,8\beta} \approx J_{7,8\alpha} \approx 2$ Hz.

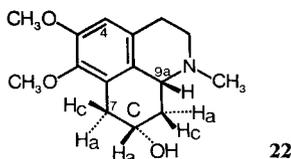


16; $R^1 = OH, R^2 = H$

17; $R^1 = H, R^2 = OH$

Beide Alkohole werden durch Säure leicht zu **18** dehydratisiert. Katalytische Hydrierung von **18** liefert **15**. Wenn Verbindung **18** in siedendem Xylol mit Palladium/Kohle behandelt wird, erhält man das Dehydroderivat **19**.

Das «Styrol» **18** liefert mit N-Bromacetamid in Ameisensäure/Natriumformiat das Formylbromhydrin **20**. Die angegebene Konfiguration folgt aus den NMR.-Daten, da Br und O-CHO *trans*-ständig angeordnet sind: $J_{7,8} \approx 2$ Hz; $J_{8,9\alpha} = 2,5$ Hz; $J_{8,9\beta} \approx 4$ Hz; $J_{9\alpha,9\beta} = 11,5$ Hz; $J_{9\beta,9\alpha\beta} = 4,5$ Hz. Unter basischen Bedingungen geht **20** in das Epoxid **21** über. Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von **21** führt zu dem Alkohol **22**. Konstitution und Konfiguration dieser Verbindung lassen sich aus NMR.-Daten ableiten (vgl. nachstehende Konfigurationsformel). Im normalen 100-MHz-Spektrum ($CDCl_3$) ist allerdings ausser den Singulettten von H(4) (6,50 ppm), der N-Methylgruppe (2,40 ppm) und der O-Methylgruppen (3,75, 3,80 ppm) nur ein quartettartiges Signal bei 1,46 ppm (Gesamtaufspaltung ca. 33 Hz) klar ersichtlich, das dem axialen H(9 α) zugeordnet werden kann ($J_{9\alpha,9\beta} \approx J_{8\beta,9\alpha} \approx J_{9\alpha,9\alpha\beta} \approx 11$ Hz). Die Signale der übrigen Protonen am Ring C können erst nach Zusatz von Tris-(2,2,6,6-tetramethylhepten-3,5-dionato)europium(III) ($Eu(DMP)_3$) unterschieden werden. Die Ergebnisse dieser Messung sind in Tab. 1 zusammengestellt. Die Doppel-

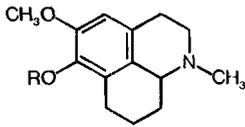
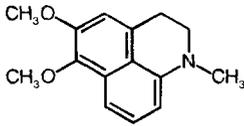
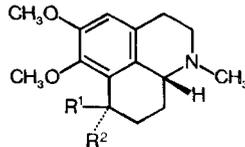
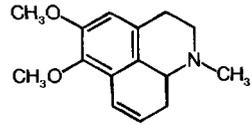
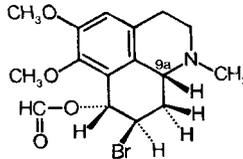
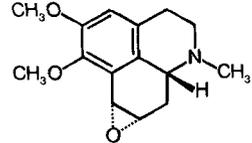
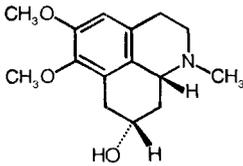
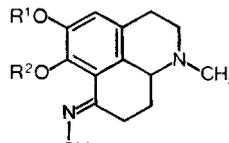
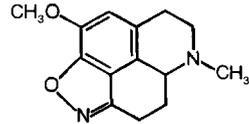
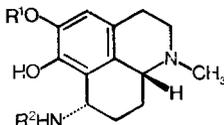
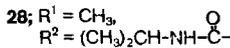
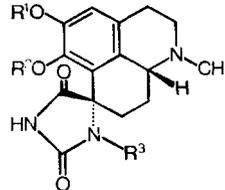
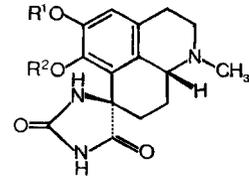


22

Tabelle 1. NMR.-Spektrum von **22** (in Chloroform unter Zusatz von $Eu(DPM)_3$)

(Die Pfeile weisen auf Spinnettkopplungsversuche hin; die Pfeile gehen aus den Signalen, die sich dabei verändern, zu der eingestrahlenen Frequenz)

Proton	J (ppm)	Multiplizität (Signalform)	J (Hz)
7 β (a)	7,17	q	7 $\alpha, 7\beta \sim 17$
7 α (c)	6,58	q	.
8 β (a)	10,48	m (unscharf)	7 $\alpha, 8\beta \sim 10$ 7 $\beta, 8\alpha \sim 6$ 8 $\beta, 9\alpha \sim 11$
9 β (c)	6,4	m	9 $\alpha, 9\beta \sim 11$
9 α (a)	5,83	(q)	9 $\beta, 9\alpha\beta \sim 4$
9 $\alpha\beta$ (a)	5,08	q	9 $\alpha, 9\alpha\beta \sim 11$

Schema 2⁴⁾**14**; R = H**15**; R = CH₃**19****16**; R¹ = OH, R² = H**17**; R¹ = H, R² = OH**18****20****21****22****23**; R¹ = R² = CH₃**24**; R¹ = CH₃, R² = H**25****26**; R¹ = CH₃, R² = H**27**; R¹ = R² = H**28**; R¹ = CH₃,
R² = (CH₃)₂CH-NH-C(=O)-**29**; R¹ = R² = CH₃, R³ = H**30**; R¹ = CH₃, R² = R³ = H**31**; R¹ = R² = R³ = H**32**; R¹ = R² = R³ = CH₃-C(=O)-**33**; R¹ = R² = R³ = CH₃-CH₂-C(=O)-**34**; R¹ = R² = CH₃**35**; R¹ = R² = H

resonanzversuche und die ermittelten Kopplungskonstanten beweisen zwingend die 8α -Anordnung der Hydroxylgruppe.

Mit Hydroxylamin-hydrochlorid entstehen aus den Ketonen **10** und **11** die Hydrochloride der Oxime **23** und **24**; auch die entsprechenden Basen wurden in reiner Form isoliert. Die angegebene Konfiguration am Oxim-N-Atom folgt aus Modellbetrachtungen⁵⁾. **24** wird beim Behandeln mit Tosylchlorid und Natronlauge in das Benz-

⁵⁾ Bei umgekehrter Konfiguration würden das Oxim-O und O₍₆₎ einen Abstand von ca. 1,5 Å haben (*Dreiding*-Modell); d.h. **23** und **24** sind thermodynamisch sicher wesentlich stabiler als die entsprechenden geometrischen Isomeren. Ein Grund für eine kinetisch kontrollierte Bildung der letzteren ist nicht ersichtlich.

isoxazol **25** übergeführt (34%). Dieselbe Verbindung wird bemerkenswerterweise auch aus dem Oxim **23**, d. h. unter Abspaltung einer Äthermethylgruppe, gebildet.

Reduktion von **24** mit Zinkstaub in Eisessig führt zu dem Amin **26**. Von zahlreichen Folgeprodukten dieser Verbindung seien **27**-Hydrobromid und **28** erwähnt, die nach Standardmethoden dargestellt wurden. Bei **28** liess sich $|J_{6\alpha,7}| + |J_{6\beta,7}|$ zu 12 Hz ermitteln, woraus in Anlehnung an die Befunde bei den Verbindungen **16** und **18** für H(7) α -Anordnung folgt.

Aus den Ketonen **10** und **11** entstehen in wässriger Kaliumcyanid-Ammoniumcarbonat-Lösung bei 80°/20–25 Atü je zwei diastereomere Hydantoine, von welchen **29**, **30** und **34** in reiner Form isoliert wurden. Die Konfiguration von **29** ist durch Röntgen-Strukturanalyse ermittelt worden [8]. Durch Ätherspaltung erhielt man die Dihydroxyverbindungen **31** und **35**. **29** und **30** sind über **31** miteinander korreliert. Die Acetylderivate **32** und **33** sind nach Standardmethoden dargestellt worden.

2. Pharmakologischer Teil. – Die Ketone **10**, **11** und **12** und ihre Folgeprodukte wurden pharmakologisch speziell auf Kreislaufwirkungen untersucht, über welche nachfolgend zusammenfassend berichtet wird.

2.1. Versuchsanordnung und Methodik. Die Präparate wurden nach Ausführung einer orientierenden Toxizitätsprüfung (Maus) an drei Tierspezies auf ihre Kreislaufwirksamkeit untersucht:

a) An Katzen: Es wurden Katzen beiderlei Geschlechts im Gewicht von 2,5–4 kg in Numalarkose verwendet. Die Registrierung des Blutdruckes in der *A. carotis* erfolgte durch eine eingeführte Arterienkanüle über ein Quecksilbermanometer auf ein Kymographion. Die Substanzen wurden durch die *V. jugularis* appliziert. Pro Präparat wurde 1 Versuchstier eingesetzt.

b) An Ratten: Wir verwendeten männliche Füllinsdorfer Albino-Ratten aus einer randomisierten Auszucht im Gewicht von 180–220 g. Zur Messung des systolischen Blutdruckes und der Herzfrequenz kam die unblutige Methode zur Anwendung. Vergleichbare Werte konnten durch Standardisierung der Faktoren, welche die Blutdruckmessung an der wachen Ratte beeinflussen, erreicht werden [9]. Dabei wurde eine zur Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz am Rattenschwanz konstruierte Apparatur verwendet [10]. Die Breite der Kompressionsmanschetten mit optimaler Reproduzierbarkeit betrug 20 mm [11]. Die Applikation der Substanzen erfolgte mit der Schlundsonde. Pro Präparat wurden 6 Ratten eingesetzt. Ausgewertet wurden jeweils die maximale Blutdruck- und Herzfrequenzveränderung von einem stabilen Ausgangswert. Diesen ermittelten wir durch Messungen an drei dem Versuch vorausgehenden Tagen.

c) An Hunden: Eine vertiefte Prüfung der Substanzen führten wir an weiblichen trainierten Hunden im Gewicht von 8–14 kg durch. Der Blutdruck und die Herzfrequenz wurden oscillogrammisch und palpatorisch an einer modifizierten Karotisschlinge nach *van Leersum* [12] gemessen. Die Applikation erfolgte sowohl *i.v.* in eine Kubitalvene als auch *per os* durch die Magensonde. Pro Präparat setzten wir 1–5 Hunde pro Applikationsart ein. Bewertet wurde die maximale Blutdruckabweichung von einem vorgängig ermittelten Ausgangswert (Wirkungsintensität) und die integrierte Fläche der Blutdruck- resp. Herzfrequenz-Kurve über der Zeit (Wirkungsdauer).

2.2. Resultate. a) An narkotisierten Katzen (Tab. 2) wurden 13 Derivate orientierend auf ihre Blutdruckwirksamkeit geprüft. Obwohl ein Teil der hypotensiven Wirksamkeit auf hohe Toxizität der Präparate zurückzuführen sein dürfte, ist doch ein depressorischer Effekt in der ganzen Substanzklasse ersichtlich. Dies führte zur Prüfung der Präparate an weiteren Tierspezies.

b) An wachen Ratten (Tab. 3) war die Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz eher schwach. Die maximale hypotensive Wirkung trat in der Regel 3 Std. nach Applikation auf. Der Ausgangsblutdruck war vor Ablauf von 16 Std. wieder erreicht. Den stärksten Blutdruckabfall an der Ratte (12%) verursachte das Hydantoin **29**. Die Herzfrequenz wurde in allen diesen Versuchen nur unwesentlich und uneinheitlich beeinflusst.

c) An wachen Hunden (Tab. 4) führten wir mit den wirksamsten Präparaten eine vertiefte Prüfung durch. Die Derivate **26** bis **28** führten zu einem initialen Blutdruckanstieg und zu einer

Tabelle 2 (s. Text S. 763)

No.	DL ₅₀ Maus mg/kg				Applikation mg/kg	Max. Δ Blutdruck %
	<i>i.v.</i>	<i>s.c.</i>	<i>p.o.</i>	<i>i.p.</i>		
10	12	45			1 <i>i.v.</i>	0
11	1,5		900		3 <i>i.v.</i>	-12
12	1,5				1 <i>i.v.</i>	-27
14	187	225	900		1 <i>i.v.</i>	-7
25	3	37			0,3 <i>i.v.</i>	0
26	187	3000			3 <i>i.v.</i>	-7
27	60	250			10 <i>i.v.</i>	-36
28			1875		3 <i>i.v.</i>	-32
30	75	625			1 <i>i.v.</i>	-10
					3 <i>i.v.</i>	-41
					10 <i>i.v.</i>	-32
31	375		>5000		1 <i>i.v.</i>	-15
					3 <i>i.v.</i>	-23
33	60	375			1 <i>i.v.</i>	-10
					3 <i>i.v.</i>	-9
34	107	>2000	>5000		0,3 <i>i.v.</i>	0
					1 <i>i.v.</i>	-51
					3 <i>i.v.</i>	-52
35	125		4000		1 <i>i.v.</i>	0
					3 <i>i.v.</i>	0
					10 <i>i.v.</i>	-9

Tabelle 3 (s. Text S. 763)

No.	DL ₅₀ Maus mg/kg				mg/kg <i>p.o.</i>	Δ -BP in %			Δ -HF in %		
	<i>i.v.</i>	<i>s.c.</i>	<i>p.o.</i>	<i>i.p.</i>		1h	3h	~16h	1h	3h	~16h
14	187	225	900		100	-5	-6	-8	+2	-2	-5
19			900		80	+3	+1	+3	-3	-18	-3
21			450		75	-3	-6	-	+4	-2	-
22			450		100	+2	-7	0	+18	-1	-7
23	90		180		10	-5	-7	-6	-8	-7	-4
24			225		10	-8	-6	-2	-5	-4	-3
26	187	3000			100	-7	-4	+2	-8	-1	-15
27	60	250			30	-7	-10	-4	0	-4	+1
28			1875		100	-9	-7	-7	-6	-2	+14
29	375	3000	5000		100	-3	-12	-3	-5	-6	-5
					100	-2	-11	-4	-1	-10	-4
31	375		5000		100	-6	-7	+2	+3	-8	+2
32	375		1500		100	-8	-4	-3	+3	+3	+5
33	90	375			100	-4	-2	-5	-2	+6	-3
34	107	>2000	>5000		100	0	+4	+5	+10	+9	+9
35	125		4000		100	+1	-4	+1	+2	+2	+5

Tabelle 4 (s. Text S. 763)

No.	Dosierung mg/kg	Max. Abw. BP %		Fläche BP/T		Max. Abw. HF %		Fläche HF/T	
		+	-	+	-	+	-	+	-
26	10 i.v.	+24	-	+ 59	-	+ 8	-20	+ 2	- 69
	10 i.v.	+15	- 2	+ 46	-	0	-16	0	- 44
	\bar{x} (n = 2)	+19,5	- 1	+ 52,5	-	+ 4	-18	+ 1	- 56,5
27	3 i.v.	+ 5	-	+ 6	-	+ 3	-11	+ 1	- 39
	3 i.v.	+ 9	-	+ 17	-	+ 6	-14	+ 4	- 24
	\bar{x} (n = 2)	+ 7	-	+ 12,5	-	+ 4,5	-12,5	+ 2,3	- 31,5
	10 p.o.	+ 4	-12	+ 2	- 21	+ 5	-12	+ 2	- 22
28	30 p.o.	+ 8	-12	+ 1	- 23	0	-28	0	-103
	30 p.o.	+ 8	-12	+ 5	- 15	-	-39	0	-126
	\bar{x} (n = 2)	+ 8	-12	+ 3	- 19	0	-33,5	0	-114,5
29	100 p.o.	+ 7,4	-15	0	- 62	+104	-	+ 458	0
	100 p.o.	-	-11	0	- 34	+ 41	-	+ 149	0
	100 p.o.	-	-13	0	- 50	-102	-	+ 448	0
	100 p.o.	-	-13	0	- 60	+ 36	- 1	+ 134	0
	100 p.o.	-	-10	0	- 44	+ 94	-	+ 433	0
	\bar{x} (n = 5)	-	-12,4	0	- 50	+ 75,4	-	+ 324,4	0
	3 i.v.	+ 5	- 4	+ 1	- 12	-	20	0	- 48
	10 i.v.	-	-38	0	- 50	+184	-	+ 630	-
30 i.v.	-	-44	0	-148	+209	-	+1063	-	
30	100 p.o.	-	-23	0	- 60	+ 34	- 3	+ 64	0
	100 p.o.	-	-20	0	- 56	+ 27	-	+ 84	0
	100 p.o.	+ 4	-17	+ 2	- 29	+ 30	- 1	+ 78	0
	100 p.o.	-	-16	0	- 52	+ 64	-	+ 222	0
	100 p.o.	-	-14	0	- 45	+119	-	+ 411	0
	\bar{x} (n = 5)	-	-18	-	- 48,4	+ 54,8	-	+ 171,8	0
31	5 i.v.	0	-24	0	- 52	+ 32	- 4	+ 40	- 2
	5 i.v.	+ 7	-12	+ 3	- 34	+ 29	-	+ 77	0
	5 i.v.	-	-26	0	-126	+ 90	-	+ 345	0
	5 i.v.	+ 1	-16	+ 1	- 22	+ 15	- 6	+ 27	- 3
	\bar{x} (n = 4)	-	-15,6	-	- 46,8	+ 33,2	-	+ 97,8	-
	100 p.o.	-	-17	0	- 60	+ 45	-	+ 186	0
	100 p.o.	+ 2	-15	+ 3	- 19	+ 54	-	+ 179	0
\bar{x} (n = 2)	+ 1	-16	+ 1,5	- 39,5	+ 49,5	-	+ 182,5	-	
32	100 p.o.	+11	- 9	0	- 31	+ 12	-10	+ 22	- 5
	100 p.o.	+ 4	- 5	+ 2	- 11	+ 28	-	+ 114	0
	\bar{x} (n = 2)	+ 7,5	- 7	+ 1	- 21	+ 20	- 5	+ 68	- 2,5
34	1 i.v.	+11	- 5	+ 20	- 3	+ 31	- 9	+ 39	- 9
	1 i.v.	+ 7	- 5	+ 19	- 1	+ 8	-21	+ 9	- 14
	\bar{x} (n = 2)	+ 9	- 5	+ 19,5	- 2	+ 19,5	-15	+ 24	- 11,5
	100 p.o.	+30	- 2	+ 61	- 1	+124	-	+ 605	0
	100 p.o.	+34	-	+121	0	+ 84	-	+ 403	0
	\bar{x} (n = 2)	+32	- 1	+ 91	-	+104	-	+ 504	0
35	100 p.o.	+ 7	- 3	+ 5	- 5	+ 5	-16	+ 2	- 43

leichten und langandauernden Bradykardie. Die Hydantoine **29** und **30**, sowie die Dihydroxyverbindung **31** verursachten sowohl nach oraler wie nach intravenöser Applikation eine Hypotension und starke Tachykardie. Letztere betrug meist mehr als 100% des Ausgangswertes. Das Acylderivat **32** sowie das Hydantoin **34** wirken nur noch schwach hypotensiv, jedoch noch deutlich resp. stark tachycard. Die Verbindung **35** war praktisch unwirksam.

2.3. Diskussion und Zusammenfassung. Obwohl die Blutdruckabnahme im akuten Versuch an der Katze teilweise durch toxische Effekte bedingt sein dürfte (kleine therapeutische Breite), ist doch aus der Gesamtheit der Versuche eine hypotensive Wirkung der Substanzklasse ersichtlich (Tab. 2). An wachen Ratten wurden nur schwache depressorische Wirkungen festgestellt. Auffallend und im Gegensatz zum Hund, trat in keinem Rattenversuch eine Tachykardie auf (Tab. 3). Ob es sich hier um eine echte Speziesdifferenz handelt oder ob die Substanzen sehr rasch resorbiert und metabolisiert werden – so dass sie in der gewählten Versuchsordnung nicht erfasst werden können – lässt sich den vorliegenden Resultaten nicht entnehmen. Die vertiefte Prüfung am Hund zeigte die hypotensive und stark tachycarde Wirkung der Substanzklasse deutlich. Am stärksten blutdrucksenkend wirkten die Hydantoine **29**, **30** und **31**. Die Amine **26** und **27**, das Acetylderivat **32** und das Hydantoin **34** führten zu einem schwachen initialen Blutdruckanstieg mit nur schwacher und kurzdauernder hypotensiver Nachphase. Eine sehr starke Tachykardie verursachten die Hydantoine **29**, **30**, **31** und **34**. Es ist fraglich, ob diese Tachykardie ausschliesslich reflektorisch bedingt ist.

Die Verfasser danken für die Ausführung der Versuche den Herren *W. Bade*, *B. Kuny*, *A. Schierling*, *F. Schneider* und *H. Stricker*; für Aufnahme und Interpretation der IR-, NMR- und Massenspektren *Frl. Dr. M. Grosjean* und den Herren *Drs. W. Arnold*, *G. Englert* & *W. Vetter*; für eine Röntgen-Strukturanalyse Herrn *Dr. W. Oberhänsli*, sowie dem Mikroanalytischen Laboratorium ihrer Firma für die Analysen. Die akuten Toxizitäten der Verbindungen wurden dankenswerterweise von Herrn *Dr. Pellmont* ermittelt.

Experimenteller Teil

*Allgemeines*⁶⁾. Basen werden aus den wässrigen Lösungen ihrer Salze durch Ammoniak freigesetzt und direkt oder durch Ausschütteln mit Methylenchlorid isoliert. Alle Reinsubstanzen bei 50–80°/ <0,01 Torr über P₂O₅ getrocknet. Schmelzpunkte der getrockneten Substanzen mit dem Smp.-Mikroskop bestimmt und nicht korrigiert. UV.-Spektren in Äthanol; Angaben der Extremwerte in nm (log *e*). IR.-Spektren in KBr; Angaben in cm⁻¹. 60-MHz-NMR.-Spektren in CDCl₃; chem. Verschiebung (Bereiche oder Signalzentren) in ppm; interner Standard Tetramethylsilan = 0; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *q* = Quartett, *m* = Multiplett, DR. = Doppelresonanzversuch. Massenspektren (MS.) mit *A.E.I.*-Gerät, Typ MS 9; Angaben in *m/e*. Dünnschichtchromatogramme (DC.) auf Kieselgel-HF₂₅₄-Platten (*Merck*).

1. *Bernsteinsäure-homoveratrylamid* (**6**). 362 g (2 mol) Homoveratrylamin werden mit 200 g (2 mol) Bernsteinsäureanhydrid verrührt, wobei die Temperatur des Gemisches bis etwa 115° ansteigt. Sobald ein völlig homogenes Öl entstanden ist (Temp. noch etwa 100°), gibt man 1 l Butylacetat heiss zu, lässt über Nacht bei 20° stehen, stellt noch 2 Std. ins Eisbad ein, wäscht mit Butylacetat nach und trocknet bei 50° i.V.: 500 g (89%) farblose Kristalle, Smp. 96–99°. Eine Analysenprobe wird 3mal aus Butylacetat umkristallisiert, Smp. 108–109°. IR.: 3314 (NH), 3630 (breit, Carboxyl-OH), 1699 (Carboxyl-CO), 1639 (Amid-CO).

C₁₄H₁₉NO₅ (281,31) Ber. C 59,77 H 6,81 N 4,98% Gef. C 59,55 H 6,76 N 5,04%

2. *Bernsteinsäuremethylester-homoveratrylamid* (**7**). Zu einer Lösung von 335 g (1,19 mol) in 750 ml Chloroform tropft man bei –5–0° 43,4 ml (0,5 mol) Phosphortrichlorid. Man hält anschliessend während 3 Std. auf 0°, kühlt dann auf –10° ab und versetzt langsam mit 1000 ml abs. Methanol. Nach 1 Std. Rühren bei 0° wird die Reaktionslösung mit 750 ml Chloroform verdünnt, nacheinander 1mal mit 1 l Eiswasser, 2mal mit je 1 l Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 1mal wieder mit 1 l Wasser gewaschen. Die wässrigen Phasen werden zusammen 2mal mit je 500 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten und mit wenig Aktivkohle behandelten Chloroformphasen dampft man i.V. weitgehend, aber nicht vollständig

⁶⁾ Gültig, wenn nicht anders angegeben.

ein, worauf man 750 ml Dibutyläther zufügt. Das erhaltene Gemisch wird i.V. bis zu beginnender Kristallisation eingengt. Man lässt im Eisschrank vollständig auskristallisieren, nutschet und wäscht mit Dibutyläther/Petroläther (tiefsiedend) nach. Ausbeute: 286 g (81,4%), Smp. 71–73°).

3. *3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-isochinolin-1-propionsäure-methylester (8) und 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methyl-isochinolin-1-propionsäure-hydrochlorid (9 · HCl)*. Zur Lösung von 29,5 g (0,1 mol) **7** in 125 ml Methylenchlorid gibt man in Portionen 31,3 g (0,15 mol) Phosphor-pentachlorid, wobei man mit einem Eisbad kühlt. Anschliessend rührt man 3 Std. bei 20°. Das Gemisch giesst man auf 125 g Eis, stellt unter Eiskühlung mit 150 ml 50proz. wässriger Kalium-carbonatlösung alkalisch und trennt die Phasen. Die Wasserphase wird noch 3mal mit je 125 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Auszüge werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Man nimmt in Benzol auf, dampft wieder i.V. ein und wiederholt diesen Prozess: 27,7 g (100%) rohes **8**. Diese Substanz wird in 125 ml abs. Benzol gelöst und mit 28,4 g (0,2 mol) Methyljodid 5 Std. unter Rückfluss gekocht, das Benzol von dem entstandenen Niederschlag abgegossen und der Brei i.V. eingedampft: 27,5 g (66%) rohes Methojodid (dunkelblau!). Dieses wird in 60 ml abs. Äthanol gelöst und portionenweise mit 4,9 g (0,13 mol) Natriumbor-hydrid unter zeitweiliger Kühlung versetzt. Nach 30 Min. bei 20° dampft man i.V. ein. Der Rückstand wird in 150 ml Methylenchlorid gelöst und auf die Mischung von 50 g Eis und 50 ml 50proz. Kaliumcarbonatlösung gegossen. Man trennt die Phasen und schüttelt die Wasser-phase 3mal mit je 100 ml Methylenchlorid aus. Die vereinigten Auszüge trocknet man über Natriumsulfat und dampft dann i.V. ein: 17,5 g (~60%) **9-Methylester**. Dieser wird in 200 ml 1N Salzsäure gelöst und die Lösung durch ein Kohlefilter genutscht, das mit Aceton nachgewaschen wird. Nach Einengen kristallisieren 12,6 g (40% bezogen auf **7**) farbloses **9-Hydrochlorid** aus; Zers. ab 250°. IR.: Carbonylbande bei 1722.

$C_{15}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ (315,81) Ber. C 57,05 H 7,02 Cl 11,23% Gef. C 57,18 H 7,01 Cl 11,21%

4. *2,3,7,8,9,9a-Hexahydro-5,6-dimethoxy-1-methyl-1H-benzo[de]chinolin-7-on (10) aus 9 · HCl*. a) In eine Mischung aus 390 g konz. Schwefelsäure (ca. 96proz.) und 100 g rauchender Schwefel-säure (ca. 60% SO_3) werden 124,2 g (0,39 mol) 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methyl-iso-chinolin-1-propionsäure-hydrochlorid portionsweise eingerührt. Das Reaktionsgemisch wird wäh-rend 5 Min. auf 80° erhitzt und anschliessend auf 3 kg Eis und 6 l H_2O gegossen. Die wässrige Lösung wird mit 1200 ml 28proz. Natronlauge alkalisch gestellt und 3mal mit je 3 l Methylen-chlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Rotations-verdampfer eingengt: 106 g öliges Rohprodukt, das in 200 ml Äther gelöst und bei Trockeneis-temperatur auskristallisiert wird: 81 g (79,2%), Smp. 72–75°, für weitere Umsetzungen hin-reichend rein. Zur Analyse kristallisiert man erneut aus Äther um: Smp. 78–80°. UV.-Maxima: 221 (4,33), 262 (3,84), 329 (3,52). IR.: Carbonylbande: 1684. 100-MHz-NMR.: s 2,5 (~3H, N- CH_3); $2s$ 3,83, 3,84 (6H, 2 OCH_3); s 6,82 (1H, H arom.). MS.: 261 (M^+), 260 ($M-1$), 232, 204, 190 (100%), 174, 159, 44.

$C_{15}H_{19}NO_3$ (261,31) Ber. C 68,94 H 7,33 N 5,36% Gef. C 69,17 H 7,41 N 5,25%

b) 100 g (0,32 mol) **9-Hydrochlorid** werden unter Eiskühlung in 1 l flüssige, wasserfreie Fluor-wasserstoffsäure eingetragen (Polyäthylengefäss mit Magnetrührer, durchbohrter, mit einem in den Abzugsschacht führenden Teflon- oder Polyäthylen-Schlauch versehenen Schraubdeckel). Man hält 2 Tage bei 0° und 3 Tage bei 20°, stellt sodann in ein Wasserbad von ca. 30° ein, dampft unter Rühren die Fluorwasserstoffsäure ab und giesst auf eine mit Eis-Kochsalz gekühlte Mis-chung von 500 g Eis und 1 l konz. Ammoniak. Nun schüttelt man 8mal mit je 250 ml Methylen-chlorid aus, wäscht die vereinigten Auszüge 2mal mit je 200 ml Wasser, und zieht die Wasser-phasen einzeln 2mal mit je 100 ml Methylenchlorid aus. Alle Methylenchloridphasen werden ver-einigt, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft: der Rückstand (60–70 g) wird in 300 ml abs. Äther gelöst, die Lösung mit Carboraffin, behandelt, filtriert und bis zur beginnenden Kristallisation eingengt: 50–52 g (60–62,5% d. Th.), farblose Kristalle, Smp. 78–80°.

c) 5,0 g (~0,016 mol) **9-Hydrochlorid** werden unter Rühren portionsweise innert 3 Min. in 50,0 g auf 80° erhitzte Polyphosphorsäure eingetragen, das Reaktionsgemisch weitere 5 Min. auf 80° erhitzt und anschliessend auf 500 ml H_2O gegossen. Das Reaktionsgefäss wird mit 100 ml Eis-

7) Smp. Lit. [13]: 66–67,5°.

wasser nachgewaschen. Die wässrige Lösung wird mit 28proz. Natronlauge alkalisch gestellt und 3mal mit je 150 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und i.V. eingengt: 3,5 g Rohrprodukt. Aus 8 ml Äther kristallisieren 2,3 g Substanz vom Smp. 68–70°. Nach 2maligem Umkristallisieren erhält man 0,7 g (17%) Substanz, Smp. 72–75°, identisch mit dem unter a) beschriebenen Präparat.

5. 2,3,7,8,9,9a-Hexahydro-6-hydroxy-5-methoxy-1-methyl-1H-benzo[de]chinolin-7-on (**11**). Unter Rühren und Eiskühlung trägt man über eine Schlauchverbindung 425 g Phosphorpentoxid in 1125g Phosphorsäure (85proz. *p.a.*) ein. Anschliessend rührt man 4 Std. bei 170°. Sodann erhöht man die Temperatur auf 190° und trägt 316 g (1 mol) **9**-Hydrochlorid über eine Schlauchverbindung rasch in die Polyphosphorsäure ein, wobei die Temperatur auf 170° sinkt. Man hält 6 Min. auf 170° und giesst dann auf 3 kg Eis. Das Gemisch wird unter Eiskühlung langsam mit 1,5 l konz. Ammoniak versetzt und unter Rühren zu einem Gemisch von 1,5 l konz. Ammoniak, 2 kg Eis und 1,5 l Methylenchlorid gegossen. Man verdünnt mit 10 l Wasser, rührt durch und trennt die Methylenchloridphase ab. Die wässrige Lösung wird noch 5mal mit je 1,5 l Methylenchlorid ausgerührt. Die vereinigten organischen Phasen werden zur Entfernung von **12** 3mal mit je 1 l 0,1N Natronlauge ausgerührt, sodann mit Natriumsulfat getrocknet, mit Entfärbungskohle behandelt und i.V. eingedampft: 147,5 g Rückstand. Kristallisation aus 200 ml Äthanol liefert 97,6 g (39,3%) reines **11**, Smp. 107–108°. Eine Analysenprobe wird aus Isopropyläther umgelöst: Smp. 108–109°. IR.: 3200 (sehr breit, OH), 1640 (CO), UV.-Maxima: 227 (4,22), 271 (3,92), 361 (3,57). NMR.: δ 2,50 (N—CH₃), δ 3,90 (OCH₃), δ 6,81 (H arom.), δ 8,69 (OH).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247,29) Ber. C 67,99 H 6,93 N 5,66% Gef. C 68,13 H 6,89 N 5,54%

6. 2,3,7,8,9,9a-Hexahydro-5,6-dihydroxy-1-methyl-1H-benzo[de]chinolin-7-on-hydrochlorid (**12**·HCl). In 300 g wie unter 5 angegeben bereitete Polyphosphorsäure trägt man unter Rühren bei 165° 31,6 g (0,1 mol) **9**-Hydrochlorid ein, hält 20 Min. auf 165° und giesst dann auf 200 g Eis. Man stellt unter Eiskühlung mit konz. Ammoniak alkalisch und zieht 10mal mit 50 ml Methylenchlorid aus. Nach Trocknen und Eindampfen der organischen Phasen erhält man 21 g Rückstand, dessen Lösung in 60 ml Äthanol über ein Kohlefilter genutscht und dann mit äthanolischer Salzsäure angesäuert wird. Man versetzt bis zur beginnenden Kristallisation mit Äther. Nach Aufarbeiten der Mutterlauge isoliert man 13,5 g Hydrochlorid, aus welchem durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol/Methanol 2:3 4,1 g (15,2%) reines **12**-Hydrochlorid gewonnen wird: Zers. unscharf ab ca. 270°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\cdot\text{HCl}$ Ber. C 57,85 H 5,98 N 5,20 Cl 13,15%
(269,72) Gef. „ 58,15 „ 6,11 „ 4,81 „ 13,10%

Die freie Base, aus Äthanol oder Methanol kristallisiert, zeigt Zers. ab ca. 180°. IR.: Carbonylbande bei 1636. UV.-Maxima: 225 (4,11), 275 (3,94), 363 (3,51).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (233,26) Ber. C 66,93 H 6,48 N 6,01% Gef. C 67,02 H 6,44 N 5,94%

7. 6-Acetoxy-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-5-methoxy-1-methyl-1H-benzo[de]chinolin-7-on (**13**). 37 g (0,15 mol) **11** werden in 300 ml Acetanhydrid + 75 ml Pyridin zunächst 4 Std. bei 20°, dann 7 Std. bei 65–70° gehalten. Man engt dann i.V. ein. Die Lösung des Rückstandes in Methylenchlorid wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und mit Carboraffin genutscht. Nach Eindampfen i.V. und Kristallisation des Rückstandes aus 40 ml Äthanol erhält man 34,8 g (80,5%) **13**, Smp. 156–157°. IR.: Ketocarbonylbande bei 1675, Phenolesterbande bei 1764. UV.-Maxima: 255 (3,88) und 325 (3,54). NMR. (CDCl_3): 2,26 (Acetyl), 2,47 (N—CH₃), 3,80 (OCH₃).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ Ber. C 66,42 H 6,62 N 4,84 CH₃CO 14,88%
(289,32) Gef. „ 66,53 „ 6,58 „ 4,72 „ 14,60%

8. 2,3,7,8,9,9a-Hexahydro-6-hydroxy-5-methoxy-1-methyl-1H-benzo[de]chinolin-hydrochlorid (**14**·HCl). 49,4 g (0,2 mol) des Ketons **11** werden in 1 l Methanol gelöst und während 6 Std. bei 100° und 100 Atm Wasserstoffdruck in Gegenwart von 10 g Palladium/Kohle-Katalysator (5proz.) hydriert. Die filtrierte Reaktionslösung wird i.V. eingedampft. Den Rückstand löst man in abs. Äthanol; die Lösung macht man mit äthanolischer Salzsäure sauer, worauf man bis zur beginnenden Trübung mit abs. Äther versetzt. Beim Stehen in der Kälte scheiden sich 46,6 g (86,6%) kristallisiertes Hydrochlorid aus. Das Präparat schmilzt, wenn man es in den auf 225° vorgeheizten

Smp.-Apparat bringt und rasch aufheizt bei 230°, kristallisiert dann wieder, um endgültig bei 240–242° zu schmelzen. IR.: 3401 (OH), 2532 ($\text{>N}^{\oplus}\text{H}$), 1608, 1490 (Aromatenbanden).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ (269,78) Ber. C 62,31 H 7,48 Cl 13,14% Gef. C 62,19 H 7,65 Cl 13,20%

9. 2,3,7,8,9,9a-Hexahydro-5,6-dimethoxy-1-methyl-1H-benzo[de]chinolin-hydrochlorid (**15**·HCl). 11,0 g (~0,04 mol) **18**-Hydrochlorid werden in 400 ml Methanol (*Merck*) gelöst und nach Zusatz von 1,1 g PtO_2 unter Normaldruck bei Zimmertemperatur hydriert. Hierauf filtriert man vom Katalysator ab, wäscht mit Methanol und dampft ein. Rohausbeute: 10 g. Mit äthanolischer Salzsäure stellt man das Hydrochlorid her, welches durch Zugabe von Äther zur Kristallisation gebracht wird. Umkristallisieren aus Äthanol/Äther liefert 6,4 g (56%) **15**·HCl, Smp. 240–240,5°. MS.: 247 (M^+). NMR. der Base (CDCl_3): δ 2,42 (N- CH_3), δ 2,378 und 3,82 (2 OCH_3), δ 6,5 (1H arom.). IR.: 2550 ($\text{>N}^{\oplus}\text{H}$), 1605, 1495 (Aromatenbanden).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ (283,80) Ber. C 63,49 H 7,81 N 4,49% Gef. C 63,43 H 7,72 N 4,86%

10. 2,3,7,8,9,9a-Hexahydro-7 β -hydroxy-5,6-dimethoxy-1-methyl-1H-benzo[de]chinolin (**16**) und 2,3,7,8,9,9a-Hexahydro-7 α -hydroxy-5,6-dimethoxy-1-methyl-1H-benzo[de]chinolin (**17**). Zu 0,056 g (2 mmol) LiAlH_4 in 4 ml abs. Äther wird unter Rühren eine Lösung von 1,04 g (4 mmol) **10** in 20 ml abs. Äther langsam getropft und lässt noch eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen. Dann tropft man solange 3N NaOH ein, bis sich kein Gas mehr entwickelt. Man nutsch und wäscht 3mal mit heissem Äthylacetat. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über Na_2SO_4 und dampft i.V. ein. Ausbeute: 900 mg. Man chromatographiert über 50 g Kieselgel (*Merck*; 0,05–0,2 mm) mit Cyclohexan/Chloroform/Diäthylamin 60:40:15 und nimmt Fraktionen von 20 ml. Die Fraktionen 4 bis 6 werden vereinigt. Nach Umkristallisieren aus Äther erhält man 560 mg (53%) der Verbindung **16**. Smp. 125–128°. IR.: OH-Bande bei 3086. MS.: 263 (M^+).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (263,32) Ber. C 68,41 H 8,04 N 5,32% Gef. C 68,45 H 8,02 N 5,42%

Die Fraktionen 8 bis 10 ergeben nach Kristallisieren aus Äther 150 mg (14%) der Verbindung **17**. Smp. 119–122°. IR.: OH-Bande bei 3216. MS.: 263 (M^+).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (263,32) Ber. C 68,41 H 8,04 N 5,32% Gef. C 68,16 H 7,77 N 5,40%

11. 2,3,9,9a-Tetrahydro-5,6-dimethoxy-1-methyl-1H-benzo[de]chinolin-hydrochlorid (**18**·HCl). 12,5 g (0,048 mol) des Gemisches der beiden epimeren Alkohole **16** und **17** werden mit 150 ml gesättigter äthanolischer Salzsäure $1\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen und Ätherzusatz kristallisieren 11 g (81%) farbloses **18**-Hydrochlorid, Smp. 248–250° aus. UV.-Maxima: 230 (4,60), 266 (3,95), 305 (3,28). MS.: 245 (M^+). NMR. (Base): δ 2,45 (N- CH_3), δ 2 s 3,80, 3,85 (2 OCH_3), δ 6,55 (H arom.), δ 6,84 (H $_{(7)}$; $J_{7,8} = 10$ ppm; $J_{7,9} \approx 3$ Hz), δ 6,10 (H $_{(8)}$). IR.: 2538 ($\text{>N}^{\oplus}\text{H}$), 1591, 1488 (Aromatenbanden).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ (281,77) Ber. C 63,94 H 7,15 N 4,97% Gef. C 64,00 H 7,19 N 5,13%

12. 2,3-Dihydro-5,6-dimethoxy-1-methyl-1H-benzo[de]chinolin-hydrochlorid (**19**·HCl). 4,8 g (0,02 mol) der Base **18** werden in 50 ml Xylol mit 2 g 5proz. Pd/C während $1\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Man filtriert und dampft i.V. ein. Der Rückstand wird mit gesättigter äthanolischer Salzsäure und anschliessend mit Äther versetzt. Es kristallisieren 4 g (71%) **19**-Hydrochlorid, Smp. 146–148,5°, aus. UV.-Maxima: 230 (4,68), 266 (3,96), 350 (3,87). MS.: 243 (M^+). IR.: starke Aromatenbande bei 1610. NMR. (Base): δ 3,25 (N- CH_3), δ 2 s 3,98 und 4,02 (2 OCH_3), δ 7,28 (H $_{(4)}$), δ 7,49 (H $_{(8)}$); $J_{7,8} \approx J_{8,9} \approx 7,5$ Hz), δ 2 d 7,86 und 8,22 (H $_{(7)}$, H $_{(9)}$); $J_{7,9} \approx 1$ Hz).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ (279,74) Ber. C 64,40 H 6,48 N 5,01% Gef. C 64,55 H 6,55 N 4,95%

13. 8 β -Brom-7 α -formyloxy-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-5,6-dimethoxy-1-methyl-1H-benzo[de]chinolin (**20**). 562 mg (2 mmol) **18**·HCl und 1,6 g (~0,024 mol) Natriumformiat werden in 16 ml Ameisensäure verrührt, und im Abstand von je 30 Min. mit 4 Portionen à 138 mg (1 mmol) Bromacetamid versetzt. Nach insgesamt $2\frac{1}{2}$ Std. verdünnt man mit 50 ml Wasser und stellt unter Eiskühlung durch Zugeben von 50proz. wässriger Kaliumcarbonatlösung pH 8–8,5 ein. Man extrahiert 3mal mit je 70 ml Äthylacetat, wäscht die vereinigten organischen Phasen 3mal mit je 10 ml Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft i.V. ein. Kristallisation des Rückstandes aus Isopropyläther liefert 530 mg (71,7%) **20**, Smp. 149–150°. IR.: Ester-carbonylbande bei 1737. MS.: 369 (M^+); 290 M - Br). 100 MHz-NMR.: $q \sim 3,6$ (H $_{9a\beta}$; $J_{9a\beta,9a} = 11,5$ Hz; $J_{9a\beta,9\beta} =$

4,5 Hz); $m \sim 2,1$ ($H_{9\alpha}$ (axial); $J_{9\alpha,9\beta} \approx 13$ Hz; $J_{9\alpha,8\alpha} \approx 3$ Hz); s 2,39 (N-CH₃); $2s$ 3,81 und 3,85 (2 OCH₃); m 4,6 ($H_{8\alpha}$; $J_{8\alpha,9\beta} = 2,5$ Hz (DR.)); m 6,4 ($H_{7\beta}$; $J_{7\beta,8\alpha} \approx 2$ Hz (DR.), $J_{7\beta,H-Formyl} \approx 1$ Hz (DR.)).

$C_{16}H_{20}BrNO_4$ (370,26) Ber. C 51,91 H 5,45 N 3,78% Gef. C 52,08 H 5,43 N 3,73%

14. $7\alpha,8\alpha$ -Epoxy-2,3,7,8,9,9 β -hexahydro-5,6-dimethoxy-1-methyl-1H-benzo[de]-chinolin (**21**). 20,25 g (0,055 mol) **20** in 60 ml Äthanol und 300 ml Wasser werden mit 80 g K₂CO₃ 30 Min. bei 50° gerührt, hierauf die Lösung mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt, 4mal mit je 200 ml Benzol extrahiert, die organische Phase 2mal mit je 100 ml H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand (16 g) wird in Äthylacetat gelöst und über 50 g Alox (Camag, Akt. I) filtriert. Man erhält nach Kristallisieren aus Isopropyläther 7,7 g (54%) **21**, Smp. 99–102°. MS.: 261 (M^+). NMR.: s 2,43 (N-CH₃), $2s$ 3,82 und 3,92 (2 OCH₃), s 6,62 (H arom.). IR.: 2788, 2764 (N-Alkyl-CH), 1607, 1499 (Aromatenbanden).

$C_{15}H_{13}NO_3$ (261,33) Ber. C 68,94 H 7,33 N 5,36% Gef. C 68,94 H 7,11 N 5,11%

15. 2,3,7,8,9,9 β -Hexahydro-8 α -hydroxy-5,6-dimethoxy-1-methyl-1H-benzo[de]-chinolin (**22**). Zu 3,5 g (0,092 mol) LiAlH₄ in 120 ml abs. Äther wird unter Rühren eine Lösung von 19,0 g (0,072 mol) **21** in 300 ml Äther langsam getropft. Man rührt während 3 Std. bei Zimmertemperatur und tropft anschliessend 3N Natronlauge hinzu, bis sich kein Gas mehr entwickelt. Nach Abnutschen kocht man das Nutschgut mehrmals mit Äthylacetat aus. Die vereinigten, über Na₂SO₄ getrockneten, organischen Phasen werden i.V. eindampft. Das Rohprodukt (14 g) wird aus Äthylacetat umkristallisiert: 11,5 g (60%) **22**, Smp. 141,5–143°. IR.: OH-Bande bei 3130. MS.: 263 (M^+). NMR.: vergl. theor. Teil.

$C_{15}H_{21}NO_3$ (263,32) Ber. C 68,41 H 8,04 N 5,32% Gef. C 68,34 H 8,01 N 5,05%

16. 2,3,7,8,9,9 α -Hexahydro-7-hydroxyimino-5,6-dimethoxy-1-methyl-1H-benzo[de]chinolin-hydrochlorid (**23**·HCl). Die Lösung von 13 g (0,05 mol) **10** in 50 ml Pyridin wird mit der heissen Lösung von 3,45 g (0,05 mol) Hydroxylamin-hydrochlorid in 50 ml Pyridin versetzt und kurz auf 55° erwärmt, wobei die Kristallisation des Oxim-hydrochlorids beginnt. Man hält über Nacht im Eisschrank. Das ausgeschiedene Kristallinat wird aus Äthanol/Methanol umgelöst: 12,5 g (80%) farbloses **24**-Hydrochlorid, Zers. ab 210°. Aus der Mutterlauge kann man nach Einengen noch 1,8 g etwas weniger reinen Materials isolieren.

$C_{15}H_{20}N_2O_3 \cdot HCl$ Ber. C 57,60 H 6,77 N 8,96 Cl 11,33%
(312,81) Gef. ,, 57,30 ,, 7,17 ,, 8,79 ,, 10,68%

Die aus Methanol/Wasser kristallisierte Base schmilzt bei 167–168°. IR. (CHCl₃): 3260 (OH), 2806 (N-Alkyl-CH), 1591, 1482, 1462 (Aromatenbanden).

17. 2,3,7,8,9,9 α -Hexahydro-6-hydroxy-7-hydroxyimino-5-methoxy-1-methyl-1H-benzo[de]chinolin-hydrochlorid (**24**·HCl). 24,7 g (0,1 mol) des Ketons **11** gibt man zur Lösung von 6,95 g (0,1 mol) Hydroxylamin-hydrochlorid in 200 ml Pyridin und erwärmt das Gemisch 3 Std. auf 60°. Man kühlt dann im Eisschrank und nutsch. Das Kristallinat wird aus 1,1 l Wasser umgelöst: 19 g farbloser Kristalle, Zers. unscharf ab 210°. Durch Einengen der Mutterlauge erhält man weitere 2,6 g Kristallinat; Gesamtausbeute also 21,6 g (72%).

$C_{14}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$ Ber. C 56,28 H 6,41 N 9,38 Cl 11,87%
(298,77) Gef. ,, 56,63 ,, 6,51 ,, 9,25 ,, 11,84%

Smp. der aus Methanol/Wasser kristallisierten Base: 178–180°. IR.: sehr breite Bande bei ca. 2800; 1640 (—C=N), 1592 (Aromatenbande).

18. 3,4,4 α ,5,6,7-Hexahydro-9-methoxy-5-methyl-1,2-benzisoxazolo[5,4,3 α ,3-dcf]-chinolin (**25**) aus **24**·HCl. 14,9 g (0,05 mol) **24**·HCl werden während 15 Min. bei 0° mit 100 ml 1N Natronlauge und 10 g Tosylchlorid verrührt, wobei ein pH von etwa 8 erreicht wird; man fügt konz. Ammoniaklösung hinzu und schüttelt 4mal mit Methylenchlorid aus. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid + 5% Methanol an 200 g Kieselgel chromatographiert. Die Fraktionen, die gemäss DC. die Hauptsubstanz enthalten, werden zusammengefasst. Eine Probe wird aus Äther kristallisiert: blassgelbe Kristalle, Smp. 73–76°. Im MS. findet man starke Signale bei 244 (M^+), 243, 227, 215, 201 und 199.

$C_{14}H_{16}N_2O_2$ (244,29) Ber. C 68,83 H 6,60 N 11,47% Gef. C 68,74 H 6,79 N 10,92%

Die Hauptmenge der Substanz wird aus ätherischer Lösung mit ätherischer Salzsäure als Hydrochlorid ausgefällt und als solches aus Methanol/Äther umkristallisiert. Ausbeute 4,8 g (34%); Zersetzung unscharf ab 210°.

$C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ (280,76) Ber. C 59,71 H 6,11 Cl 12,63% Gef. C 59,85 H 6,39 Cl 12,70%

19. 3,4,4a,5,6,7-Hexahydro-9-methoxy-5-methyl-1,2-benzisoxazolo[5,4,3a,3-def]-chinolin (25) aus 23·HCl. 3,1 g (0,01 mol) 23·HCl werden bei 0° mit 30 ml 1N-Natronlauge verrührt. In die Suspension trägt man innert einiger Min. 2,75 g (0,015 mol) Tosylchlorid in kleinen Portionen ein, und rührt noch 2 Std. Das Reaktionsgemisch wird nach Zusatz von konz. Ammoniaklösung mit Methylenchlorid ausgeschüttelt.

Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Den Rückstand chromatographiert man mit Methylenchlorid+5% Methanol an 75 g Kieselgel (Merck, 0,05–0,2 mm). Man fängt Fraktionen à 100 ml auf. Die Fraktionen 6–11 werden vereinigt und erneut an 70 g Kieselgel mit Methylenchlorid+2% Methanol chromatographiert: Die Fraktionen 15–17 (à 50 ml) enthalten die Verbindung 25, die aus einer mit Carboraffin behandelten ätherischen Lösung kristallisiert, Smp. 73–76°. Die Substanz ist mit der unter 21. beschriebenen identisch.

20. 7-Amino-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-6-hydroxy-5-methoxy-1-methyl-1H-benzo[de]chinolin-dihydrochlorid (26·2HCl). Ein Gemisch von 78,6 g (0,26 mol) des Hydrochlorids von 24, 150 g Zinkstaub und 600 ml Eisessig wird 3 Std. bei 60° gerührt, sodann genutscht und gut mit Eisessig nachgewaschen. Das Filtrat wird i.V. eingedampft. Den Rückstand löst man in Wasser, worauf man stark ammoniakalisch macht und 3mal mit Methylenchlorid ausschüttelt. Die vereinigten Methylenchloridauszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wird in abs. Äthanol gelöst. Die Lösung säuert man mit abs. äthanolischer Salzsäure an und versetzt dann bis zur beginnenden Trübung mit abs. Äther. Es kristallisieren in der Kälte 65,6 g (75%) 26·2HCl aus. Smp. 183–184°. Eine Probe wird 2mal aus Methanol/Äther umkristallisiert: Smp. 185–186°.

$C_{14}H_{20}N_2O_2 \cdot 2HCl, H_2O$ Ber. C 49,58 H 7,12 N 8,26 Cl 20,90 H_2O 5,31%
(339,28) Gef. „ 49,76 „ 7,28 „ 8,24 „ 20,65 „ 5,26%

Smp. der aus Diisopropyläther/Methylenchlorid kristallisierten Base: 134–136°. IR. ($CHCl_3$): 3546 (OH), 3386, 3322 ($-NH_2$), 1596, 1578, 1489 (Aromatenbande).

21. 7-Amino-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-5,6-dihydroxy-1-methyl-1H-benzo[de]chinolin-dihydrobromid (27·2HBr). 12,4 g (0,05 mol) des Amins 26 werden mit 70 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure während 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Sodann dampft man i.V. vollständig ein. Den Rückstand löst man in 200 ml Methanol, behandelt mit Entfärbungskohle und versetzt dann bis zur beginnenden Kristallisation mit abs. Äther. Es scheiden sich 12,5 g (63%) bräunliche Kristalle vom Smp. 219–222° ab. Durch Umkristallisation aus Methanol/Äther wird der Smp. nicht verändert.

$C_{13}H_{18}N_2O_2 \cdot 2HBr$ (396,15) Ber. C 39,42 H 5,09 Br 40,35% Gef. C 39,38 H 5,34 Br 39,85%

22. 2,3,7,8,9,9a-Hexahydro-6-hydroxy-7-(N'-isopropylureido)-1H-benzo[de]chinolin (28). 24,8 g (0,1 mol) des Amins 26 werden in 20 ml Toluol gelöst und mit 8,5 g (0,01 mol) Isopropylisocyanat versetzt. Das Gemisch wird 16 Std. bei 20° gehalten und dann i.V. eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man 2mal aus Äthanol/Petroläther um: 14,6 g (43%) farblose Kristalle, Smp. 192–193°. IR.: 3356 (NH), 1626 (Amidcarbonyl); 1567, 1508 (Aromatenbanden). 100-MHz-NMR.: 2 d 1,02 und 1,1 (2 Isopropyl- CH_3); s 2,34 (N- CH_3); s 3,74 (OCH₃); m 3,62–3,92 (Isopropyl-CH); m 4,9–5,15 (H₍₇₎, nach D₂O-Behandlung der Lösung gut erkennbar); 2 d 5,17 und 5,40 (2 N-H); s 6,29 (H₍₄₎).

$C_{18}H_{27}N_3O_3$ (333,42) Ber. C 64,84 H 8,16 N 12,60% Gef. C 65,03 H 7,96 N 12,41%

23. 1, 2, 3, 8, 9, 9aβ-Hexahydro-5, 6-dimethoxy-1-methyl-spiro[7H-benzo[de]chinolin-7(α-3'), 4'-imidazolidin]-2', 5'-dion (29) und 1, 2, 3, 8, 9, 9aβ-Hexahydro-5, 6-dimethoxy-1-methyl-spiro[7H-benzo[de]chinolin-7(β-3'), 4'-imidazolidin]-2', 5'-dion (34). Die Mischung von 96 g (0,37 Mol) 10, 1, 2 1 55proz. Äthanol, 28,6 g (0,47 mol) Kaliumcyanid und 115 g (1,2 mol) Ammoniumcarbonat wird im Autoklav bei ca. 25 Atm CO₂-Druck 36 Std. auf 80° erhitzt. Nach dem Abkühlen nutschts man. Der Niederschlag (Verarbeitung des Filtrats s.u.) wird in 200 ml siedendem Wasser aufgeschlämmt und durch Zugabe von 250 ml 3N Salzsäure in Lösung gebracht. Man behandelt mit 10 g Carbo-

raffin, nutscht, macht die geklärte Lösung mit konz. Ammoniak alkalisch und lässt kristallisieren: 54,6 g (44,7%) **29**, Smp. 299–300°

$C_{17}H_{21}N_3O_4$ (331,36) Ber. C 61,62 H 6,39 N 12,68% Gef. C 61,65 H 6,28 N 12,70%

Um das Hydrochlorid zu erhalten, löst man 15,3 g (48 mmol) **29** in 46 ml 0,1N Salzsäure und dampft i.V. ein. Die Lösung des Rückstandes in ganz wenig Wasser wird bis zur Trübung mit Aceton versetzt. Man lässt im Eisschrank kristallisieren und kristallisiert nochmals aus Aceton/Wasser 6:1 um: 11,5 g (68%) **29-Hydrochlorid**, Smp. 270° (Zers.). IR.: 3528, 3388 (NH), 2572 (>N-H), 1764, 1719 (Amidcarbonyl), 1600, 1489 (Aromatenbanden).

$C_{17}H_{21}N_3O_4 \cdot HCl$ (367,85) Ber. C 55,60 H 6,02 Cl 9,64% Gef. C 55,51 H 6,09 Cl 9,79%⁸⁾

Das oben erwähnte Filtrat wird bis zur beginnenden Kristallisation i.V. eingengt. Man lässt im Eisschrank auskristallisieren und reinigt wie für **29** angegeben durch Umfällen: 39,7 g (32,5%) **34**. Analysiert wurde **34-Hydrochlorid**, Zers. ab 250° (Herstellung analog **29**·HCl). IR.: 3508, 3356

(NH), 2542 (>N-H); 1766, 1710 (Amidcarbonyl); 1597, 1488 (Aromatenbanden).

$C_{17}H_{21}N_3O_4 \cdot HCl$ Ber. C 55,79 H 6,09 N 11,53 Cl 9,77%
(367,83) Gef. „ 55,51 „ 6,03 „ 11,42 „ 9,64%⁸⁾

24. 1, 2, 3, 8, 9, 9 α -Hexahydro-5-methoxy-6-hydroxy-1-methyl-spiro[7H-benzo[de]-chinolin-7(α -3'), 4'-imidazolidin]-2',5'-dion (**30**). 6,17 g (25 mmol) **11**, 75 ml 55-proz. Äthanol, 2,44 g (375 mmol) Kaliumcyanid und 7,2 g (750 mmol) Kaliumcarbonat werden zusammen im Autoklav während 48 Std. bei ca. 25 Atm CO_2 -Druck auf 80° erwärmt. Anschliessend engt man etwas ein, nutscht und wäscht mit Äthanol. Das Kristallinat wird mit Wasser verrieben, erneut genutscht und dann in 3N Essigsäure gelöst. Man macht dann ammoniakalisch, worauf sich die Base langsam ausscheidet: 3,2 g (40,6%) farblose Kristalle von **30**, Smp. 312°. IR.: 3534, 3394 (NH), 3206 (OH), 2782 (N-Alkyl-CH), 1765, 1732 (Amidcarbonyl), 1610, 1488 (Aromatenbanden).

$C_{16}H_{19}N_3O_4$ (317,34) Ber. C 60,55 H 6,04 N 13,24% Gef. C 60,13 H 5,97 N 13,19%

Säuert man eine Suspension der Base in heissem Wasser mit 1N Salzsäure an, so erhält man zunächst eine klare Lösung, aus welcher beim Abkühlen **30**·HCl auskristallisiert, Smp. 307–310°.

$C_{16}H_{19}N_3O_4 \cdot HCl$ (353,82) Ber. C 54,32 H 5,69 Cl 10,02% Gef. C 54,54 H 5,79 Cl 9,88%

25. 1, 2, 3, 8, 9, 9 α -Hexahydro-5, 6-dihydroxy-1-methyl-spiro[7H-benzo[de]chinolin-7(α -3'), 4'-imidazolidin]-2',5'-dion-hydrobromid (**31**·HBr). 20 g (60 mmol) der Base **29** werden mit 200 ml konst. siedender Bromwasserstoffsäure 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Man dampft dann i.V. völlig ein und kristallisiert den Rückstand aus 300 ml Wasser: 21 g (90,5%) **31**·HBr, Smp. 295–296°

(Verfärbung ab 290°). IR.: 3426 (NH), 3242 (breit; OH, NH), 2698 (>N-H); 1794, 1693 (Amidcarbonyl); 1611, 1508 (Aromatenbanden).

$C_{15}H_{17}N_3O_4 \cdot HBr$ Ber. C 46,89 H 4,72 N 10,94 Br 20,80%
(384,28) Gef. „ 47,15 „ 4,66 „ 10,93 „ 21,05%

Die gleiche Substanz erhält man in ähnlicher Weise aus **30**.

26. 5, 6-Diacetoxy-3'-acetyl-1, 2, 3, 8, 9, 9 α -hexahydro-1-methyl-2', 5'-dioxo-spiro[7H-benzo[de]-chinolin-7(α -3'), 4'-imidazolidin]-hydrochlorid (**32**·HCl). 1 g (3,2 mmol) **31**·HBr, in 30 ml Wasser gelöst, wird mittels Amberlit IRA 400 (Cl[⊖]-Form) in das Hydrochlorid umgewandelt. Die Lösung dampft man i.V. ein. Den Rückstand löst man mit 15 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid. Man hält 20 Std. bei 20°, wobei das Acetylierungsprodukt teilweise auskristallisiert. Man dampft i.V. ein, verrührt den Rückstand gründlich mit Äther und nutscht. Das Kristallinat wird aus Methanol/Äthanol umgelöst: 800 mg (53,5%) farbloses **32**·HCl, Zers. unscharf oberhalb 240°.

IR.: 3238 (NH), 2568 (>NH), Carbonylbanden bei 1775 und 1730.

$C_{21}H_{23}N_3O_7 \cdot HCl$ (465,90) Ber. C 54,14 H 5,40 Cl 7,61% Gef. C 54,03 H 5,32 Cl 7,82%⁸⁾

27. 5, 6-Dipropionyloxy-3'-propionyl-1, 2, 3, 8, 9, 9 α -hexahydro-1-methyl-2', 5'-dioxo-spiro[7H-benzo[de]chinolin-7(α -3'), 4'-imidazolidin]-hydrochlorid (**33**·HCl). 10 g (26,3 mmol) **31**·HBr werden wie unter 26. angegeben in das Hydrochlorid umgewandelt, das man während 16 Std. mit 150 ml

⁸⁾ Analysensubstanz enthielt Kristallwasser. Werte auf wasserfreie Substanz umgerechnet.

Pyridin und 50 ml Propionsäureanhydrid bei 20° hält. Man dampft i.V. zur Trockene, löst den Rückstand in 300 ml abs. Methanol, filtriert, versetzt mit 100 ml abs. Äthanol und engt bis zur beginnenden Kristallisation ein: 8 g (60%) farblose Kristalle, Smp. 250–251° (Zers.). IR.: 3110

(NH), 2532 (\geq N–H)[⊕], 1808, 1773, 1758 (Carbonylbanden).

$C_{24}H_{29}N_3O_7, HCl$ Ber. C 56,75 H 5,95 N 8,27 Cl 6,98%
 (508,98) Gef. „ 56,96 „ 6,13 „ 8,30 „ 7,06%

28. 1, 2, 3, 8, 9 β -Hexahydro-5, 6-dihydroxy-1-methyl-spiro[7H-benzo[de]chinolin-7(β -3'), 4'-imidazolidin]-2', 5'-dion-hydrobromid (**35**·HBr). 20 g (60 mmol) der Base **34** werden wie unter 24. angegeben mit wässriger Bromwasserstoffsäure verseift: 18,1 g (78%) **35**·HBr, Smp. 312–315°.

IR.: 3524, 3088 (breit) (NH, OH); 2720 (\geq N–H)[⊕]; 1763, 1716 (Amidcarbonyl); 1605, 1504 (Aromatenbanden).

$C_{15}H_{17}N_3O_4, HBr$ Ber. C 46,89 H 4,72 N 10,94 Br 20,80%
 (384,28) Gef. „ 47,07 „ 4,77 „ 10,98 „ 20,99%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] F. Schneider & K. Bernauer, Helv. 53, 938 (1970).
- [2] H. Besendorf, unveröffentlicht.
- [3] M. Shamma & W. A. Slusarchyk, Chem. Reviews 64, 59 (1964).
- [4] M. Shamma in «The Alkaloids» (Ed. R. H. F. Manske), Academic Press 1967, 9, 1.
- [5] T. Kametani: «The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids», Hirokawa Publ. Comp., Elsevier Publ. Comp. 1969.
- [6] K. Bernauer, Chimia 18, 407 (1964).
- [7] G. C. Morrison & J. Shavel, Jr., J. org. Chemistry 29, 2486 (1964).
- [8] W. Oberhänsli, unveröffentlicht.
- [9] M. Gerold, A. Hürlimann & K. v. Planta, Helv. physiol. Acta 24, 58 (1966).
- [10] M. Gerold & H. Tschirky, Arzneimittelforsch. 18, 1285 (1968).
- [11] M. Gerold & H. Fünfschilling, Arzneimittelforsch. 21, 2071 (1971).
- [12] E. C. van Leersum, Pflügers Arch. Ges. Physiol. 142, 377 (1911).
- [13] M. R. Amin, W. H. Linnel & L. K. Sharp, J. Pharm. Pharmacol. 9, 588 (1957).

74. Contribution à la phytochimie du genre *Gentiana*. II.Etude des cyclitols dans les feuilles de *Gentiana lutea* L.par Günter Bellmann¹⁾ et André Jacot-Guillarmod

Institut de chimie de l'Université de Neuchâtel

(14. II. 73)

Summary. L-(+)-bornesitol has been isolated from the leaves of *G. lutea* L. in the proportion of 1,6% by weight of dried material. *Meso*-inositol has also been detected by chromatography. Distribution of L-(+)-bornesitol and its taxonomic interest are discussed.

Le L-(+)-bornésitol, contrairement à son antipode, n'est que peu répandu chez les végétaux. Il n'a été décelé jusqu'à présent que dans deux familles, notamment

¹⁾ Adresse présente: *Battelle Memorial Institute*, centre de recherche de Genève, 7, Route de Drize, CH-1227, Carouge-Genève.