

### Reduktion des Odulins

300 mg Odulin werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst mit 200 mg  $\text{LiAlH}_4$  in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt und 1 Std. erhitzt. Das überschüssige  $\text{LiAlH}_4$  wird mit wasser-gesättigtem Äthylacetat zersetzt, das Aluminiumhydroxid abfiltriert, die Lösung zur Trockne eingedampft und die Base mit Chloroform extrahiert. Nach dem Einengen werden 220 mg mikroskopisch kleine Nadeln isoliert, die bei 189—192° schmelzen.  $[\alpha]_D^{20}$  — 127° ( $c = 0,4$ , Methanol).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (303,4)	Ber.: C 67,31	H 6,98	N 4,62
	Gef.: C 67,62	H 6,80	N 4,50

Die Substanz stimmte in ihrem spektralen Verhalten mit Tetrahydromasonin überein.

### Umlagerung des Tetrahydromasonins

200 mg Tetrahydromasonin und 140 mg p-Toluolsulfochlorid werden in 5 ml trockenem, frisch dest. Pyridin gelöst und das Reaktionsgemisch etwa 20 Std. bei Raumtemp. aufbewahrt. Anschließend wird noch 1 Std. auf etwa 80—90° erwärmt, und dann i. Vak. zur Trockne eingedampft. Das Reaktionsprodukt wird in 20 ml Wasser aufgenommen, 2mal mit Chloroform ausgeschüttelt, auf den Ionenaustauscher Amberlit IRA-400 (OH-Form) aufgetragen und mit Wasser nachgewaschen. Das Waschwasser und Eluat werden vereinigt, das Pyridin durch Umschütteln mit Äther entfernt und die Lösung mit frisch über Cu-Spänen dest. HJ angesäuert. Beim Stehen über Nacht scheiden sich aus dem Reaktionsgemisch 75 mg derbe Prismen ab, die, aus Methanol umkristallisiert, bei 312—314° schmelzen.

Anschrift: Doz. Dr. W. Döpke, 104 Berlin, Hessische Str. 1—2.

[Ph 304]

Woldemar Schneider und K. Schilken

## Zur Kenntnis cyclischer N,O-Acetale des ( $\pm$ )-Calycotomins und ( $\pm$ )-Homocalycotomins

Aus dem Pharmaz.-chem. Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe

(Eingegangen am 14. April 1966)

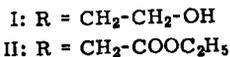
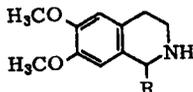
( $\pm$ )-Homocalycotomin liefert mit Carbonylverbindungen Tetrahydro-1,3-oxazine, die wie die aus ( $\pm$ )-Calycotomin erhältlichen Oxazolidine durch Reaktion mit Nucleophilen zu 1,2-substituierten Py-Tetrahydro-isochinolininen führen.

In einer früheren Arbeit<sup>1)</sup> wurde über Oxazolidine und Spiro-oxazolidine aus ( $\pm$ )-Calycotomin berichtet. Im Zusammenhang mit Untersuchungen an anderen Tetrahydro-1,3-oxazinen der Py-Tetrahydro-isochinolinreihe<sup>2)</sup> wurde ( $\pm$ )-Homo-

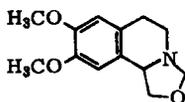
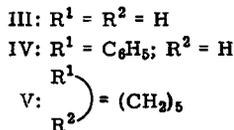
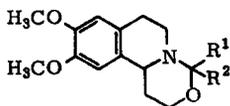
<sup>1)</sup> W. Schneider und K. Schilken, Arch. Pharmaz. 296, 389 (1963).

<sup>2)</sup> W. Schneider und E. Kämmerer, Arch. Pharmaz. 299, 817 (1966).

calycotomin (I) als sekundäres  $\gamma$ -Hydroxyamin zur Synthese entsprechender 1,3-Oxazine eingesetzt, da von diesen tricyclischen Isochinolinderivaten andere Eigenschaften zu erwarten waren. Eine Synthese von I wurde von *Dúbravková et al.*<sup>3)</sup> beschrieben. Wir erhielten I durch Reduktion des bekannten<sup>4)</sup> Esters II mit Lithiumalanat. Über die Vorstufe von II wurde bereits berichtet<sup>1)</sup> 5).



I zeigte im IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>) eine konzentrationsunabhängige Bande bei 3195/cm, so daß wie bei ( $\pm$ )-Calycotomin<sup>1)</sup> eine innere Wasserstoffbrücke der OH-Gruppe zum Stickstoff vorliegt. Aus I wurden die Tetrahydro-1,3-oxazine III-V durch Kondensation mit den entsprechenden Carbonylverbindungen in Ausbeuten von 97—91% d. Th. gewonnen.



VI

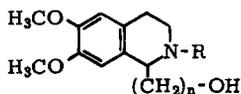
Wie die bereits beschriebenen Oxazolidine des Typs VI<sup>1)</sup> gehören die Verbindungen III-V zu solchen cyclischen N,O-Acetalen, die durch Säure irreversibel in Hydroxyamin und Carbonylverbindung gespalten werden<sup>1)</sup>. Als weitere Beispiele für die Ringspaltung seien die nachstehenden Reaktionen angeführt.

III lieferte bei der Lithiumalanatreduktion ( $\pm$ )-N-Methyl-homocalycotomin (VII). Auf diese Weise lassen sich beliebig substituierte N-tertiäre Basen des ( $\pm$ )-Calycotomins und dessen Homoverbindung über die entsprechenden 5- bzw. 6-Ring-N,O-acetale herstellen, z. B. VIII und IX. Die VII entsprechende N-Methylverbindung des ( $\pm$ )-Calycotomins wurde bereits beschrieben<sup>1)</sup>. IX wurde durch Grignardierung von VI mit Phenylmagnesiumbromid erhalten.

<sup>3)</sup> L. *Dúbravková*, J. *Ježo*, P. *Šejtovič* und Z. *Votický*, Chem. Zvesti 13, 16 (1959); C. 1952, 5299.

<sup>4)</sup> A. R. *Battersby*, H. T. *Openshaw* und H. C. S. *Wood*, J. chem. Soc. (London) 1953, 2463.

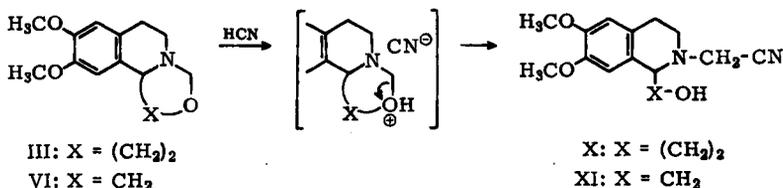
<sup>5)</sup> H. T. *Openshaw* und N. *Whittaker*, J. chem. Soc. (London) 1961, 4939.



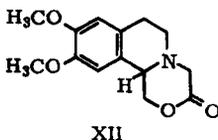
- VII: R = CH<sub>3</sub>; n = 2  
 VIII: R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>; n = 1  
 IX: R = CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; n = 1

Wie bereits ausgeführt<sup>1)</sup>, verläuft die Spaltung von VI mit Chlorwasserstoff über das Chlorid des N-Halbacetals, welches durch Wasser in bekannter Weise hydrolysiert wird. Dagegen ist das homologe 1,3-Oxazin III wesentlich hydrolysebeständiger. Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde in absol. Äthanol das Hydrochlorid von III erhalten, das längere Zeit an der Luft ohne Zersetzung aufbewahrt werden kann. Das Salz wird erst beim Erwärmen mit Wasser zum Hydrochlorid von I und Formaldehyd hydrolysiert. Die 4-Phenylverbindung IV hingegen bildet kein Hydrochlorid, sondern wird sofort in die Komponenten gespalten.

Der Mechanismus zur Ringöffnung vorstehender N,O-Acetale konnte durch Darstellung der entsprechenden Intermediärprodukte in Form der N-Methylcyanide X und XI gesichert werden, da Cyanidionen die ausreichende Nucleophilie besitzen (Formelschema 1).



Aus III bzw. VI entstanden mit Cyanwasserstoff in rund 95proz. Ausbeute die Nitrile X bzw. XI als gut kristallisierende, beständige Verbindungen. Bei der Verseifung und Veresterung der Nitrilgruppe in XI resultierte eine Verbindung, die im IR-Spektrum keine Bande der OH-Gruppe im 3- $\mu$ -Bereich zeigte, wohl aber bei 1736/cm eine starke Carbonylabsorption. Aus der Elementaranalyse und den NMR-Spektrum ergab sich, daß in der neuen Verbindung Ringschluß zum Lacton XII eingetreten war.

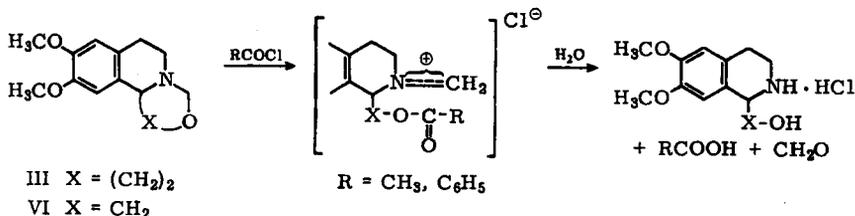


Für das Proton am C-11b trat im NMR-Spektrum ein Niedrigfeldsignal bei 5,3  $\tau$  als 1:1:1:1-Quartett (J<sub>ae</sub> = 4, J<sub>aa</sub> = 12) auf, so daß im Lacton XII die Ringe B und C cis verknüpft sind, wobei das 11bH-Atom pseudoäquatorial zu Ring B und axial zu Ring C orientiert ist<sup>6)</sup>.

<sup>6)</sup> M. Uskoković, H. Bruderer, C. von Planta, T. Williams und A. Bossi, J. Amer. chem. Soc. 86, 3364 (1964).

Die N,O-Acetale III und VI erwiesen sich beständig gegenüber Eisessig und verhielten sich indifferent gegenüber Phenol. Da die Umsetzung cyclischer N,O-Acetale, die sich von pseudobasischen Py-Tetrahydro-isochinolininen ableiten, mit Carbonsäurechloriden zu Produkten unterschiedlicher Stabilität führen<sup>2) 7)</sup>, interessierte das Verhalten der Verbindungen III und VI gegenüber Acylchloriden und Anhydriden<sup>8) 9)</sup>.

Bei Versuchen, III bzw. VI mit Acetyl- bzw. Benzoylchlorid in die O-Acylderivate des ( $\pm$ )-Calycotomins bzw. der Homoverbindung zu überführen, entstanden stets die Hydrochloride dieser Hydroxyamine (Formelschema 2).



Als Ursache für die leicht verlaufende Esterhydrolyse sind daher die gleichen, bei <sup>2)</sup> aufgezeigten Faktoren verantwortlich. Bemerkenswert ist, daß im Gegensatz zu den Tetrahydro-1,3-oxazinen mit pseudobasischer Sauerstofffunktion<sup>2)</sup> der um eine CH<sub>2</sub>-Gruppe vergrößerte Abstand der Estergruppierung zum Stickstoff im Zwischenprodukt aus III nicht zur Stabilität ausreicht. Versuche, II bzw. VI mit Acetanhydrid zu spalten, führten zu keinen verwertbaren Ergebnissen. Lediglich aus VI wurde dabei ein Produkt erhalten, das nach vorsichtiger Hydrolyse mit wenig Wasser und Aufbewahren über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> eine Verbindung in geringer Ausbeute lieferte, die nach dem IR-Spektrum als N,O-Diacetylderivat des ( $\pm$ )-Calycotomins zu formulieren ist. Die niedrige Ausbeute ließ keinen weiteren Strukturbeweis zu.

Dem Fonds der Chemischen Industrie sind wir für finanzielle Unterstützung zu großem Dank verpflichtet.

#### Beschreibung der Versuche

Die angeführten Schmp. wurden mit dem Kofler-Heiztisch-Mikroskop bestimmt. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit Perkin-Elmer-Modell 21; die NMR-Spektren wurden mit einem A-60-Varian-Spektrometer erhalten.

#### 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-essigsäure-äthylester (II)

Nach <sup>4)</sup> durch katalytische Hydrierung des entsprechenden 3,4-Dihydroesters<sup>1) 5)</sup>. Schmp. 76—77°;  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3356/cm (NH); 1733/cm (CO).

#### ( $\pm$ )-Homocalycotomin (I)

Aus II durch Reduktion mit Lithiumalanat in siedenden Tetrahydrofuran analog <sup>1)</sup>. Schmp. 106°. Ausbeute 85% d. Th.  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3195/cm (OH . . . N).

<sup>7)</sup> W. Schneider und B. Müller, Arch. Pharmaz. 295, 571 (1962).

<sup>8)</sup> H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. 93, 1305 (1960).

<sup>9)</sup> H. Böhme, H. J. Bohn, E. Köhler und J. Roehr, Liebigs Ann. Chem. 664, 130 (1963).

Hydrochlorid: Schmp. 201–202° (Lit.<sup>8)</sup> 197–198°,  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  3279/cm (OH); 2755–2445/cm (sek. Amin-Salz).

9,10-Dimethoxy-2,4,6,7-tetrahydro-1H,11bH-1,3-oxazino[3,4-a]isochinolin (III)

1,5 g I werden in 50 ml absol. Benzol suspendiert. Nach Zugabe von 0,2 g Paraformaldehyd wird etwa 8 Tage über wasserfreiem Natriumsulfat bei Raumtemperatur unter Verschluss stengelassen. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Waschen mit Benzol wird i. Vak. eingeeengt und der Rückstand aus absol. Äther umkristallisiert. Schmp. 103 bis 104°; Ausbeute 1,43 g (91,1% d. Th.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (249,3)	Ber.: C 67,45	H 7,68	N 5,62
	Gef.: C 67,52	H 7,64	N 5,65

Hydrochlorid: 1 g III wird in 100 ml absol. Äthanol gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss und unter Stickstoff mit HCl in Äther versetzt. Beim Stehen im Kühlschrank fällt das Salz aus. Es wird mit wenig absol. Äthanol und absol. Äther gewaschen. Nach Umkristallisieren aus absol. Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 192–194° (Zers.); Ausbeute 0,9 g (78,3% d. Th.).  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  keine Bande für OH; 2381/cm, breit (tert. Amin-Salz).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ (285,8)	Ber.: C 58,83	H 7,05	N 4,90
	Gef.: C 58,73	H 7,08	N 4,81

Wird vorstehendes Salz in wenig Wasser erwärmt, so tritt Formaldehydgeruch auf und man isoliert das Hydrochlorid von I. Mischschmp. ohne Depression.

9,10-Dimethoxy-4-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-1H,11bH-1,3-oxazino[3,4-a]isochinolin (IV)

2 g I und 1,6 g Benzaldehyd (100proz. Überschuß) werden in 70 ml absol. Benzol am Wasserabscheider 7 Std. erhitzt. Nach Abdestillieren von überschüssigem Benzaldehyd und Benzol i. Vak. wird der verbleibende Rückstand aus Äther umkristallisiert. Schmp. 113 bis 114°; Ausbeute 2,05 g (74,8% d. Th.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (325,4)	Ber.: C 73,82	H 7,12	N 4,31
	Gef.: C 73,98	H 6,90	N 4,47

Spaltung von IV: Etwa 0,5 g IV werden in absol. Äther mit HCl in Äther versetzt. Der ausfallende Niederschlag wird abgetrennt und mit absol. Äther gewaschen. Beim Liegen an der Luft tritt Benzaldehydgeruch auf. Nimmt man in Wasser auf, so scheidet sich am Boden des Gefäßes Benzaldehyd ab, von dem abdekantiert wird. Nach dem Ausschütteln mit Äther zur Entfernung von restlichen Aldehyd und Einengen der wäßrigen Lösung i. Vak. resultiert I-Hydrochlorid. Mischschmp. ohne Depression.

9,10-Dimethoxy-2,4,6,7-tetrahydro-1H,11bH-1,3-oxazino[3,4-a]isochinolin-4-spiro-cyclohexan (V)

1,4 g I und 1,2 g Cyclohexanon liefern, wie für IV beschrieben, 1,45 g (77,6% d. Th.) V vom Schmp. 118–119° (aus Petroläther).

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (317,4)	Ber.: C 71,89	H 8,58	N 4,42
	Gef.: C 71,93	H 8,66	N 4,58

(±)-N-Methyl-homocalycotomin (VII)

2 g III werden mit 0,75 g  $\text{LiAlH}_4$  in siedendem absol. Tetrahydrofuran reduziert (1 Std.). Nach der üblichen Aufarbeitung<sup>1)</sup> wird der Rückstand mit Petroläther angerieben und

aus Äther umkristallisiert. Farblose Prismen vom Schmp. 61—62°; Ausbeute 1.7 g (83,7% d. Th.).

$C_{14}H_{21}NO_3$ (251,3)	Ber.: C 66,91	H 8,42	N 5,57
	Gef.: C 67,02	H 8,37	N 5,53

(±)-N-Cyclohexyl-calycotomin (VIII)

Die Darstellung erfolgt aus dem entsprechenden Spiro-cyclohexanderivat<sup>1)</sup> wie für VII beschrieben. Schmp. 95°; Ausbeute 81,3% d. Th.

$C_{18}H_{27}NO_3$ (305,4)	Ber.: C 70,79	H 8,91	N 4,59
	Gef.: C 71,09	H 9,00	N 4,76

(±)-N-Benzyl-calycotomin (IX)

Die Darstellung erfolgt aus dem unsubstituierten Oxazolidin des (±)-Calycotomins<sup>1)</sup> (VI) mit einer Grignardlösung aus Magnesiumspänen und Brombenzol in einem Gemisch von Äther und Tetrahydrofuran. Das Reaktionsprodukt wird nach der Aufarbeitung in Cyclohexan aufgenommen und aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. 89—90°; Ausbeute 67,1% d. Th.

$C_{19}H_{23}NO_3$ (313,4)	Ber.: N 4,47	Gef.: N 4,43
----------------------------	--------------	--------------

(±)-N-Cyanmethyl-homocalycotomin (X)

2 g III werden in 25 ml absol. Äthanol gelöst. In die mit Eiswasser gekühlte Lösung wird trockener Cyanwasserstoff im Überschuß eingeleitet. Anschließend wird bei Normaldruck in eine Vorlage mit 2 n NaOH abdestilliert und der Rückstand aus absol. Äthanol umkristallisiert. Farblose, verfilzte Kristallnadelchen vom Schmp. 119—120°. Ausbeute 2,05 g (93,3% d. Th.).  $\nu_{\max}^{KBr}$  3311/cm (OH); 2232/cm (CN).

$C_{15}H_{20}N_2O_3$ (276,3)	Ber.: C 65,20	H 7,29	N 10,14
	Gef.: C 65,83	H 7,29	N 10,34

(±)-N-Cyanmethyl-calycotomin (XI)

2 g VI werden, wie für X beschrieben, mit HCN zur Reaktion gebracht. Dabei fällt das Reaktionsprodukt bereits beim Einleiten von HCN aus. Farblose Nadeln vom Schmp. 140—141°; Ausbeute 2,14 g (95,6% d. Th.).  $\nu_{\max}^{KBr}$  3472/cm (OH); 2247/cm (CN).

$C_{14}H_{18}N_2O_3$ (262,3)	Ber.: C 64,10	H 6,92	N 10,68
	Gef.: C 64,41	H 7,01	N 10,72

9,10-Dimethoxy-3-oxo-6,7-dihydro-11bH-morpholino[3,4-a]isochinolin (XII)

1,2 g XI werden in 100 ml absol. Äthanol unter Kühlung mit HCl gesättigt. Nach 15 Std. Stehen im Kühlschranks wird mit wenig Wasser versetzt und nach weiteren 15 Std. der Alkohol i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, mit Kaliumcarbonatlösung alkalisiert und der Niederschlag abgetrennt. Nach Waschen mit Wasser wird aus Isopropanol umkristallisiert. Feine Nadeln vom Schmp. 155°; Ausbeute 1,05 g (84,1% d. Th.).  $\nu_{\max}^{KBr}$  1736/cm (CO-Lacton); NMR: in  $CCl_4$ , TMS als innerer Standard.

$C_{14}H_{17}NO_4$ (263,3)	Ber.: C 63,86	H 6,51	N 5,32
	Gef.: C 64,24	H 6,59	N 5,57