

- 6 A. Naomichi, J. Tadao, S. Vichi und S. Shigeo, *Jpn. Kokai* 74, 101, 389; *C.A.* 82, 140162x (1975).
- 7 N.D. Heindel, J.R. Reid und J.E. Willis, *J. Med. Chem.* 14, 453 (1971).
- 8 A. Martani, *Ann. Chim. (Rome)* 45, 166 (1955).
- 9 S.J. Pachter und M.C. Kloetzel, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1321 (1952); J.W. Worley, K.W. Ratts und K.L. Cammack, *J. Org. Chem.* 40, 1731 (1975).
- 10 M. Claasz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 45, 751 (1912).
- 11 E.R. Squibb u. Sons. Inc., New York, *Ger. Offen.* 2, 150, 661 (1972); *C.A.* 77, 1965f (1972).
- 12 F. Eiden und H. Dobinsky, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1974, 1981.
- 13 F. Eiden und W. Hirschmüller, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 311, 516 (1978).
- 14 M. Zimmermann *US Pat.* 2.841.582 (1956); *C.A.* 56, P 3496h/i (1962).
- 15 V.P. Mamaev und V.P. Borovik, *Ser. Khim. Nauk* 3, 159 (1964); *C.A.* 63, 7003a (1965).
- 16 A. Thuillier und J. Vialle, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1959, 1398; M. Marceau und A. Thillier, *C.R. Acad. Sci. Ser. C.* 262, 147 (1966).

[Ph 997]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 312–319 (1979)

## Über die Synthese von Vinca-Alkaloiden und verwandten Verbindungen, 10. Mitt.<sup>1)</sup>

### Herstellung von biologisch aktiven Indolopyrido-naphthyridin-Derivaten

György Kalasus\*\*), Lajos Szabó\*\*), Csaba Szántay\*)\*\*\*)\*\*\*\*), Egon Kárpáty\*\*\*\*) und László Szporny\*\*\*\*)

\*\* Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Budapest, \*\*\* Zentrales Chemisches Forschungsinstitut der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Gellért-tér 4, H 1521 Budapest, \*\*\*\* Chemische Werke Gedeon Richter G.m.b.H., Budapest  
Eingegangen am 5. Mai 1978

---

Enamin-Derivate vom Typ 1 reagieren mit einigen  $\alpha$ -substituierten Acrylestern sowie mit  $\alpha$ -Chloracrylnitril unter Ausbildung eines Pentacyclus. Viele der so gewonnenen neuen Verbindungen besitzen beträchtliche gefäßerweiternde Wirkung.

#### Synthesis of Vinca Alkaloids and Related Compounds, X: Preparation of Biologically Active Derivatives of Indolopyridonaphthyridine

The reaction of enamine derivatives of type 1 with  $\alpha$ -substituted acrylic esters and with  $\alpha$ -chloroacrylonitrile furnishes a pentacyclic system. Some of the new compounds show significant vasodilator activity.

---

Im Laufe unserer Untersuchungen über die Vincamin-Synthese wurde außer der Reaktion des Enamins **1a** mit  $\alpha$ -Acetoxyacrylester<sup>2)</sup> auch sein Verhalten gegenüber anderen in  $\alpha$ -Stellung substituierten Acrylestern **2a–c** sowie  $\alpha$ -Chloracrylnitril (**2d**) untersucht<sup>3)</sup>.

Wir wollten ursprünglich zu Derivativen von Formel **3** gelangen, in denen der zur Ester- oder Nitrilfunktion  $\alpha$ -ständige Substituent leicht gegen eine Hydroxylgruppe ausgetauscht und das sich bildende Produkt zu Vincamin oxidiert werden könnte<sup>2)</sup>.

Hingegen erwiesen sich sowohl Chlor und Brom als auch Phosphatester-Substituenten als ausgezeichnete „leaving groups“, die sich zusammen mit dem Wasserstoff am Indol-Stickstoff leicht abspalteten und somit die Bildung eines neuen Ringes ermöglichten.

Das sich in der Reaktion zwischen **1a** und den Estern **2a–b** bildende Iminiumsalz **4a** kann sowohl katalytisch als auch mit Natriumborhydrid in Methanol leicht reduziert werden. Als Ergebnis der Reaktion konnte nur eine einzige stereoisomere gesättigte Verbindung **5a** isoliert werden.

Laut den im Schrifttum angeführten früheren Beispielen<sup>4)</sup> werden pentazyklische Iminiumsalze analoger Struktur stets unter Bildung einer C/D-trans-Ringbindung reduziert, so daß in **5a** eine trans-Stellung von 3-H und der 16-Ethylgruppe angenommen werden kann, doch sollten für die sterische Struktur weitere Beweise erbracht werden.

Produkt **5a** war mit dem durch Sättigung des Apovincamins erhältlichen aus der Literatur bekannten<sup>5)</sup> Derivat **6** nicht identisch. Die Oxidation des Derivats **6** mit Natriumdichromat in Eisessig mit nachfolgender katalytischer oder mit Natriumborhydrid vorgenommener Reduktion des gebildeten Iminiumsalzes **4a** ergab Verbindung **5a**, deren sterische Struktur somit als bewiesen betrachtet werden kann. Dieselben Folgerungen auf die Struktur von **5a** konnten auch aus dem massenspektroskopischen Verhalten von **5d** gezogen werden<sup>6)</sup>.

**2d** reagiert in der selben Weise wie die Verbindungen **2a–c** mit dem Enamin **1a** in Dichlormethan. Die Reaktion ergibt das Iminiumsalz **4b**, durch dessen Reduktion die gesättigte Verbindung **5b** gebildet wird. Die sterische Struktur der Substanz wurde dadurch bewiesen, daß das Nitril **5b** durch Kochen in schwefelsaurem Methanol in den Ester **5a** überführt wurde. Selbstverständlich kann unter diesen Umständen auch eine Epimerisation des Kohlenstoffatoms neben der Nitrilgruppe nicht ausgeschlossen werden, doch kann die Struktur mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die Formel **5b** beschrieben werden.

Unter den Bedingungen der schwefelsauren Hydrolyse wird auch das Säureamid **5c** gebildet, dessen Menge von der anwesenden Wassermenge abhängig ist. Durch Zugabe einer äquivalenten Wassermenge bildet sich **5c** mit guter Ausbeute, während seine Bildung durch Verwendung von Oleum statt Schwefelsäure verhindert werden kann.

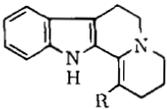
Durch Behandlung des Nitrils **5b** mit ethanolischem Chlorwasserstoff erhielten wir

den Ethylester **5d**, der mit dem Reduktionsprodukt von **4d** identisch war. Die alkalische Hydrolyse des Esters **5d** ergab die Carbonsäure **5e**, deren Behandlung mit Diazomethan zum Produkt **5a** zurückführte, wodurch die Struktur des Ethylesters **5d** bewiesen wurde.

Es soll erwähnt werden, daß die Reaktion des Enamins **1a** mit den Verbindungen **2a** und **2d** unabhängig von uns auch von *Buzás* und Mitarbeitern studiert wurde<sup>7)</sup>.

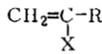
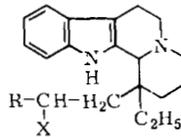
Die Additionsreaktion der Verbindungen **2a** und **2d** mit dem die *n*-Butylgruppe enthaltenden Enamin<sup>8)</sup> brachte ähnliche Resultate. Den sich bildenden Iminiumsalzen und den durch ihre Sättigung erhaltenen Oktahydroderivaten wurden aufgrund von Analogien die Strukturen **4f, g** bzw. **5f, g** zugeschrieben.

Aufgrund von Versuchen an narkotisierten Hunden besitzen die Verbindungen eine beträchtliche gefäßerweiternde Wirkung, die sich hauptsächlich in der starken Erhöhung der zerebralen Blutdurchströmung offenbart, doch wird auch die periphere

**1a-b**

R

- 1a** C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
**b** n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

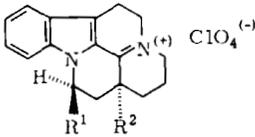
**2a-d****3a-d**

X

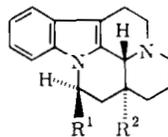
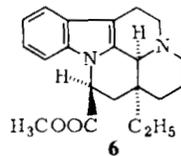
- 2, 3a** Br  
**b** OPO(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>  
**c** Br  
**d** Cl

R

- COOCH<sub>3</sub>  
 COOCH<sub>3</sub>  
 COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 CN

**4a-g**R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>

- 4, 5a** COOCH<sub>3</sub> C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
**b** CN C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
**c** CONH<sub>2</sub> C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
**d** COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
**e** COOH C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
**f** COOCH<sub>3</sub> n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>  
**g** CN n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

**5a-g****6**

Durchblutung durch die einzelnen Verbindungen wesentlich erhöht. Im Vergleich zu den obigen beträchtlichen Änderungen ist die vorübergehende Blutdruckerniedrigung (über 1–2 Min) und die Steigerung der Herzfrequenz von kleinerem Ausmaß.

Die Untersuchungen wurden an mit „Chloralose-Urethan“ narkotisierten Hunden vorgenommen. Die periphere Durchblutung wurde an der arteria femoralis gemessen; über die zerebrale Durchblutung wurden durch Messung der Durchströmung der arteria carotis interna Daten erhalten; die Zirkulationsgefäßwiderstände wurden aus den entsprechenden Werten des Blutdruckes und der Durchblutung berechnet.

Die Substanzen wurden in Dosen von 1 mg/kg intravenös verabreicht. Die Änderungen wurden prozentual ausgewertet. Der Durchschnitt der in 6 Zuständen erhaltenen Werte ist in Tab. 1 angegeben.

Zum Vergleich werden auch die Versuchsergebnisse des Apovincaminsäure-ethylesters<sup>9)</sup> angegeben, der zur gleichen chemischen Gruppe gehört und dort die größte Wirksamkeit besitzt.

Tab. 1: Mittelwerte der mit 1 mg/kg i. v. erhaltenen prozentualen Änderungen  $\pm$  S. E.

Substanz	1.	2.	3.
Apovincaminsäure-ethylester	57.4 $\pm$ 9.8	-34.2 $\pm$ 6.7	15.1 $\pm$ 4.4
A 5a	106.9 $\pm$ 23.5	-31.2 $\pm$ 7.9	28.1 $\pm$ 7.8
B 5d	80.2 $\pm$ 15.2	-45.7 $\pm$ 6.4	27.9 $\pm$ 10.3
C 5b	69.9 $\pm$ 10.8	-52.2 $\pm$ 8.2	32.0 $\pm$ 10.0
D 5g	114.4 $\pm$ 34.6	-56.5 $\pm$ 8.4	94.3 $\pm$ 18.6

Substanz	4.	5.	6.
Apovincaminsäure-ethylester	-19.9 $\pm$ 3.2	-26.7 $\pm$ 2.4	10.4 $\pm$ 3.6
A 5a	-31.2 $\pm$ 8.9	-17.8 $\pm$ 3.4	20.4 $\pm$ 5.6
B 5d	-27.7 $\pm$ 7.6	-14.3 $\pm$ 5.8	12.0 $\pm$ 7.3
C 5b	-45.5 $\pm$ 9.1	-44.6 $\pm$ 11.1	-2.7 $\pm$ 1.1
D 5g	-41.4 $\pm$ 7.9	-6.0 $\pm$ 4.5	19.3 $\pm$ 8.5

1. Periphere Durchblutung, 2. Peripherer Kreislaufwiderstand, 3. Zerebrale Durchblutung, 4. Zerebraler Zirkulationswiderstand, 5. Blutdruck, 6. Herzfrequenz.

Aus den Daten der Tabelle ist ersichtlich, daß die neuen Verbindungen im Vergleich zu der Referenzsubstanz die periphere Zirkulation um etwa das Anderthalbfache, die zerebrale Zirkulation um das Anderthalb- bis Sechsfache erhöhen.

## Experimenteller Teil

Schmp.: unkorrt., IR-Spektren: (KBr) SPEKTROMOM 2000; NMR-Spektren: Perkin-Elmer R-12 und AEI-MS Spektrophotometer.

**3,4-Dehydro-14,15-dihydro-14-(methoxycarbonyl)-eburnamenin-Perchlorat (4a)**

4,0 g (11,4 mmol) **1a** · HClO<sub>4</sub> werden in 40 ml Dichlormethan suspendiert, sodann werden unter Rühren 30 ml Wasser und 8 ml 2N NaOH zugesetzt. Das Gemisch wird nach 10 Min Rühren getrennt und getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Der getrockneten Lösung werden 4 ml 2-Brom-methylacrylat<sup>10)</sup> (**2a**) zugesetzt, und das Gemisch wird 48 h bei Raumtemp. stehen gelassen, sodann i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit Petrolether verrieben. Der feste Teil wird in 10 ml Methanol gelöst und mit 2,0 ml 70 proz. Perchlorsäure versetzt. 4,65 g Salz scheiden sich aus. Aus Methanol Schmp. 188–190°. Ausb. 4,20 g (84,6 %).

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>ClO<sub>6</sub> (436,88). Ber.: C 57,7 H 5,76 N 6,4; Gef.: C 57,9 H 5,66 N 6,5. IR (KBr): 1748 (CO), 1640, 1580 (C=N) cm<sup>-1</sup>. Dasselbe Produkt wurde aus der Reaktion von **1a** und **2b**<sup>11)</sup> erhalten.

**14,15-Dihydro-14-(methoxycarbonyl)-eburnamenin-(3β, 14αH, 16α) (5a)**

a.) 1,0 g (2,3 mmol) **4a** wird in 100 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 0,5 g 5 proz. Pd/C bei Normaldruck und Raumtemp. hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge (1 h) hört die Hydrierung auf. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in Dichlormethan suspendiert, mit Wasser versetzt und unter Rühren mit gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung alkalisiert (pH 10). Die organische Phase wird abgetrennt und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Nach Eindampfen wird eine ölige Substanz erhalten. Aus Methanol Schmp. 117–118°. Ausb. 70,8 %.

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (338,43). Ber.: C 74,5 H 7,74 N 8,3; Gef.: C 74,3 H 7,77 N 7,9. IR (KBr): 2770–2702 (Bohlmann-Bande), 1745 (CO) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,88–7,20 (m, aromatisch), 4,88 (m, 14-H), 3,89 (s, 14-OCH<sub>3</sub>), 0,74 (t, 16-CH<sub>3</sub>).

b) 6,25 g (14,3 mmol) **4a** werden in 300 ml Methanol suspendiert und unter Rühren bei 0° 1,05 g (27,8 mmol) NaBH<sub>4</sub> zugesetzt. Nach 1 h weiterem Rühren wird das Gemisch mit 5N HCl angesäuert (pH 3) und eingengt. Die Suspension wird mit Dichlorethan vermischt, sodann wird Wasser zugesetzt, und das Gemisch mit gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung alkalisiert (pH 10). Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol kristallisiert, Schmp. 116–118°. Ausb. 63,2 %. Das Produkt ist in allen Eigenschaften mit dem unter Punkt a.) beschriebenen identisch.

**Umwandlung von 6 in 5a**

3,0 g (8,88 mmol) **6**<sup>5)</sup> werden in 60 ml Eisessig gelöst, und eine Lösung von 3,0 g (10 mmol) Na<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> · 2H<sub>2</sub>O in 30 ml Eisessig wird zugegeben. Nach Stehen für 48 h bei Raumtemp. wird das Gemisch mit 200 ml Wasser verdünnt und 3,0 ml 70 proz. Perchlorsäure werden zugesetzt. Die sich ausscheidenden Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 188–190°. Ausb. 75,1 % **4a**. Wir voranstehend beschrieben katalytisch oder mit NaBH<sub>4</sub> reduziert, gibt dieses **4a** das Produkt **5a**.

**3,4-Dehydro-14,15-dihydro-14-cyanoeburnamenin-Perchlorat (4b)**

Die Reaktion zwischen **1a** und **2d** (Merck) kann wie für **4a** beschrieben realisiert werden. Aus Methanol Schmp. 240–241° (Zers.). Ausb. 87,8 %.

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>ClO<sub>4</sub> (403,85). Ber.: C 59,5 H 5,49 N 10,4; Gef.: C 59,5 H 5,51 N 10,2. IR (KBr): 2320 (C≡N), 1641, 1585 (C=N) cm<sup>-1</sup>.

**14,15-Dihydro-14-cyanoeburnamenin(3β, 14αH, 16α) (5b)**

Sowohl die katalytische (Ausb. 92,8 %) als auch die mit NaBH<sub>4</sub> (Ausb. 79,2 %) vorgenommene

Hydrierung von **4b** kann wie für **5a** beschrieben durchgeführt werden. Aus Methanol Schmp. 155–156°.

$C_{20}H_{25}N_3$  (305.41). Ber.: C 78.7 H 7.59 N 13.8; Gef.: C 78.6 H 7.70 N 13.6. (IR (KBr): 2760–2708 (Bohlmann-Bande), 2280 (C≡N)  $cm^{-1}$ .  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.52–6.98 (m, aromatisch), 5.28 (m, 14-H), 0.67 (t, 16-CH<sub>3</sub>).

#### Umwandlung von **5b** in schwefelsaurem Methanol

1.40 g (4.6 mmol) **5b** werden in 5 ml Methanol suspendiert, 1.80 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird zugesetzt und das Gemisch 10 h gekocht, sodann auf Eis geschüttet und mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkalisiert (pH 10). Das Präzipitat wird aus Methanol kristallisiert, wobei sich 0.85 g (57.4 %) **5c** ausscheiden. Schmp.: 276–278°.

$C_{20}H_{25}N_3O$  (323.42). Ber.: C 74.3 H 7.79 N 13.0; Gef.: C 74.1 H 7.80 N 12.8. IR (KBr): 3420, 3280, 3150 (NH<sub>2</sub>), 1678 (CO)  $cm^{-1}$ . Einengen der Mutterlauge ergibt 0.25 g (16.1 %) **5a**. Schmp.: 116–118°.

#### 14,15-Dihydroeburnamenin-14-carboxamid(3 $\beta$ , 14 $\alpha$ H, 16 $\alpha$ ) (**5c**)

2.0 g (6.55 mmol) **5b** werden in 7.2 ml absol. Methanol suspendiert. 2.6 ml konz. Schwefelsäure und 0.12 g (6.6 mmol) Wasser werden zugesetzt und das Gemisch wird 10 h gekocht. Die Lösung wird auf Eis geschüttet und mit konz. NH<sub>4</sub>OH alkalisiert (pH 10). Die feste Phase wird aus Methanol kristallisiert. Schmp.: 276–278°. Ausb. 1.55 (72.8 %). Das Produkt ist in allen Eigenschaften mit dem vorangehend beschriebenen identisch.

#### 3,4-Dehydro-14,15-dihydro-14-(ethoxycarbonyl)-eburnamenin-Perchlorat (**4d**)

Die Reaktion von **1a** und **2c**<sup>10</sup>) kann wie für **4a** beschrieben realisiert werden. Aus Ethanol Schmp. 191–193°. Ausb. 82.1 %.

$C_{22}H_{27}N_2ClO_6$  (450.91). Ber.: C 58.6 H 6.03 N 6.2; Gef.: C 58.8 H 5.72 N 6.2. IR (KBr): 1736 (CO), 1642, 1578 (C=N)  $cm^{-1}$ .

#### 14,15-Dihydro-14-(ethoxycarbonyl)-eburnamenin(3 $\beta$ , 14 $\alpha$ H, 16 $\alpha$ ) (**5d**)

a.) 1.0 g (3.28 mmol) **5b** wird in 80 ml salzsaurem Ethanol gelöst. Das Reaktionsgemisch wird 72 h bei Raumtemp. stehen gelassen, sodann 20 h gekocht. Nach Eindampfen wird der Rückstand in Wasser gelöst, mit Dichlorethan versetzt und unter Rühren mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung alkalisiert (pH 10). Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Der Rückstand wird aus Ethanol kristallisiert. Schmp.: 104–105°. Ausb. 0.75 (65.2 %).

$C_{22}H_{28}N_2O_2$  (325.46). Ber.: C 75.0 H 8.01 N 8.0; Gef.: C 74.9 H 8.08 N 8.4. IR (KBr): 2780–2740 (Bohlmann-Bande), 1750 (CO)  $cm^{-1}$ .  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.60–7.02 (m, aromatisch), 4.82–4.02 (m, 14-H, 14-CH<sub>2</sub>-), 2.30 (t, 14-CH<sub>3</sub>), 0.88 (t, 16-CH<sub>3</sub>). MS: (M<sup>+</sup>) 352, 351, 323, 295, 294, 293, 282, 279, 252, 251, 249, 237.

b) **4d** kann sowohl katalytisch (Ausb. 87.6 %) als auch mit NaBH<sub>4</sub> (Ausb. 78.2 %) in der für **5a** beschriebenen Weise hydriert werden. Aus Ethanol Schmp.: 104–105°.

Alle Eigenschaften der auf beiden Wegen gewonnenen Produkte stimmen mit denen des in Punkt a.) beschriebenen Produktes überein.

#### Umwandlung von **5d** in **5a**

0.75 g (2.13 mmol) **5d** werden in 10 ml 95 proz. Ethanol gelöst, und eine Lösung von 0.20 g (5 mmol) NaOH in 15 ml 95proz. Ethanol wird zugegeben. Das Gemisch wird 4 h gekocht, so-

dann die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird in 8 ml Wasser gelöst und mit 20 proz. Essigsäure neutralisiert. Es scheidet 0.65 g (94.3 %) **5e** aus. Schmp.: 234–236°.

$C_{20}H_{24}N_2O_2$  (324.41). Ber.: C 74.0 H 7.46 N 8.6; Gef.: C 74.1 H 7.61 N 8.8. IR (KBr): 1670–1580 (CO, NH)  $cm^{-1}$ .

0.15 g (0.46 mmol) **5e** werden in 20 ml Dioxan gelöst und mit  $CH_2N_2$ -Lösung in Ether versetzt (bis zur bleibenden gelben Farbe). Das Gemisch wird bei Raumtemp. über Nacht stehen gelassen, sodann mit Eisessig neutralisiert und eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser und Dichlorethan versetzt, sodann unter Rühren mit  $Na_2CO_3$ -Lösung alkalisiert (pH 10). Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol kristallisiert. Schmp.: 115–117°. Ausb. 0.12 (76.6 %).

Das Produkt stimmt in bezug auf alle Eigenschaften mit Produkt **5a** überein.

*16-Desethyl-16-n-butyl-3,4-dehydro-14,15-dihydro-14-(methoxycarbonyl)-eburnamenin-Perchlorat (4f)*

Die Reaktion zwischen **1b**<sup>8</sup>) und **2a**<sup>10</sup>) wird wie für **4a** beschrieben ausgeführt. Aus Methanol Schmp. 147–148°. Ausb. 68 %.

$C_{23}H_{29}N_2ClO_6$  (464.93). Ber.: C 59.4 H 6.28 N 6.0; Gef.: C 59.3 H 6.20 N 6.2. IR (KBr): 1752 (CO), 1648, 1598 (C=N)  $cm^{-1}$ .

*16-Desethyl-16-n-butyl-14,15-dihydro-14-(methoxycarbonyl)-eburnamenin(3 $\beta$ , 14 $\alpha$ H, 16 $\alpha$ ) (5f)*

**4f** kann sowohl katalytisch (Ausb. 76.2 %) als auch mit  $NaBH_4$  (Ausb. 53.2 %) in der für **5a** beschriebenen Weise hydriert werden. Aus Methanol Schmp.: 103–105°.

$C_{23}H_{30}N_2O_2$  (366.49). Ber.: C 75.4 H 8.25 N 7.6; Gef.: C 75.4 H 8.25 N 7.7. IR (KBr): 2880–2752 (Bohlmann-Bande), 1747 (CO)  $cm^{-1}$ . <sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.72–7.06 (m, aromatisch), 4.72 (m, 14-H), 3.87 (s, 14-OCH<sub>3</sub>).

*16-Desethyl-16-n-butyl-3,4-dehydro-14,15-dihydro-4-cyanoeburnamenin-Perchlorat (4g)*

Die Reaktion zwischen **1b**<sup>8</sup>) und **2d** kann wie für **4a** beschrieben realisiert werden. Aus Methanol Schmp.: 259–260° (Zers.). Ausb. 61.0 %.

$C_{22}H_{26}N_3ClO_4$  (431.90). Ber.: C 61.2 H 6.15 N 9.7; Gef.: C 61.3 H 6.15 N 9.7. IR (KBr): 2360 (C $\equiv$ N), 1645, 1596 (C=N)  $cm^{-1}$ .

*16-Desethyl-16-n-butyl-14,15-dihydro-14-cyanoeburnamenin(3 $\beta$ , 14 $\alpha$ H, 16 $\alpha$ ) (5g)*

Die Reduktion von **4g** kann sowohl katalytisch (Ausb. 84.1 %) als auch mit  $NaBH_4$  (Ausb. 81.2 %) in der für **5a** beschriebenen Weise vorgenommen werden. Aus Methanol Schmp. 139–141°.

$C_{22}H_{27}N_3$  (333.45). Ber.: C 79.2 H 8.16 N 12.6; Gef.: C 79.2 H 7.93 N 12.5. IR (KBr): 2790–2680 (Bohlmann-Bande), 2295 (C $\equiv$ N)  $cm^{-1}$ . <sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.82–7.09 (m, aromatisch), 4.98 (m, 14-H).

## Literatur

9. Mitt.: L. Szabó, Gy. Kalas, K. Nógrádi und Cs. Szántay, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. im Druck.
- Cs. Szántay, L. Szabó und Gy. Kalas, Tetrahedron 33, 1803 (1977).
- Cs. Szántay, L. Szabó, Gy. Kalas und E. Kárpáty und L. Szporny, DBR. Offenl. 2,539.867; C. A. 85, 21692 (1976); und DBR. Offenl. 2,541.484; C. A. 85, 46624 (1976).
- E. Wenkert und B. Wickberg, J. Am. Chem. Soc. 87, 1580 (1965).

- 5 J. Mokry und I. Kempis, *Lloydia* 27, 428 (1964).
- 6 G. Czira, J. Tamás, K. Zékey und Gy. Kalas, *Org. Mass Spectrom.* Im Druck.
- 7 A. Buzás, Ch. Herrison und G. Lavielle, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* 283 763 (1976); und Privatmitteilungen.
- 8 Gy. Kalas, P. Györy, L. Szabó und Cs. Szántay, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 96, 385 (1978).
- 9 E. Kárpáty und L. Szporny, *Arzneim. Forsch.* 26, 1908 (1976).
- 10 C. S. Marvel und J. C. Cowan, *J. Am. Chem. Soc.* 61, 3156 (1939).
- 11 F. Cramer und K. G. Gärtner, *Chem. Ber.* 91, 704 (1958). Phosphorsäure-( $\alpha$ -carbomethoxyvinylester)-diethylester (**2b**) wurde nach Cramer und Gärtner hergestellt. Ausb. 72 %; Schmp.: 134–136°  $n_D^{25}$ : 1.4330; IR (Film): 1740 (CO), 1640 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

[Ph 998]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 319–324 (1979)

## Syntheses of Some Norcholanylisoquinoline Derivatives

Yechiel Golander, Eli Breuer\* und Shalom Sarel\*

Department of Pharmaceutical Chemistry, The Hebrew University School of Pharmacy, Jerusalem, Israel, P.O.B. 12 065

Eingegangen am 8. Mai 1978

---

*N*-Phenethyl- und *N*-[2-(3',4'-dimethoxyphenyl)ethyl]amides **5**–**8** of cholanic acid and 3 $\alpha$ -acetoxy-cholanic acid were subjected to the *Bischler-Napieralski* reaction to yield the respective 3',4'-dihydroisoquinolines, **9**–**12**. Reaction of **5** also yielded *N,N'*-bis(phenethyl)cholanamide **13**. The 3',4'-dihydroisoquinoline **11** was converted to the tetrahydro derivative **14** and to the aromatic compounds **15** and **16**.

### Synthese einiger Norcholanyl-Isochinolin-Derivate

Die *N*-Phenethyl- und *N*-2-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-ethylamide **5**–**8** der Cholan- und der 3 $\alpha$ -Acetoxycholansäure werden durch *Bischler-Napieralski*-Reaktion in die entsprechenden 3',4'-Dihydroisochinoline **9**–**12** verwandelt. Die Umsetzung von **5** liefert zusätzlich das *N,N'*-Bisphenethylcholanamidin **13**. Ein typisches 3',4'-Dihydroisochinolin **11** wird in das Tetrahydroderivat **14** und in die aromatischen Verbindungen **15** und **16** überführt.

---

Although numerous examples of isoquinoline derivatives possessing interesting pharmacological activities are known<sup>1–3</sup>), only two are derivatives of steroids<sup>4</sup>). In these derivatives the isoquinoline nucleus is substituted at position 1 by a 2- or 16- androstanyl moiety<sup>5,6</sup>).