

Neue Synthese von Dibenzo[*a,h*]chinolizinen

Werner MEISE, Horst-Lothar MÜLLER*

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1

Zur Herstellung von Dibenzo[*a,h*]chinolizinen sind mehrere Verfahren bekannt; sie verlaufen über viele Zwischenstufen und ergeben Gesamtausbeuten in der Größenordnung von 13 bis 23%^{1,2,3}.

Wir fanden eine Methode, dieses Ringsystem in zwei Stufen aus 2-Phenyläthylaminen und 1-Oxo-isochromanen aufzubauen. Beim Erwärmen von 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylamin (**1a**) mit 1-Oxo-isochroman (**2a**) erhält man *N*-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthyl]-2-(2-hydroxyäthyl)-benzamid (**3a**). Bischler-Napieralski-Ringschluß, Reduktion der hierbei entstehenden C,N-Doppelbindung und nochmalige Cyclisierung liefern 2,3-Dimethoxy-5,6,8,9-tetrahydro-13*bH*-dibenzo[*a,h*]chinolizin (**4a**). Die Gesamtausbeute dieser Synthese beträgt 46%.

Wir prüften nun die allgemeine Anwendbarkeit des neuen Herstellungsprinzips. Hierzu veränderten wir die Substitution im aromatischen Teil der Aminkomponente **1** und der Lactonkomponente **2** und untersuchten den Einfluß der Substituenten auf die beiden Syntheseschritte.

Unter geringfügiger Variation der Reaktionsbedingungen wurden über die Hydroxyamide **3** (Tabelle 1 und Tabelle 2) drei weitere in Ring A und in Ring D unterschiedlich

substituierte Dibenzo[*a,h*]chinolizine **4** gewonnen (Tabelle 3 und Tabelle 4); lediglich das durch die fehlende Substitution in der 3-Stellung des Aminteils nicht genügend aktivierte Hydroxyamid **3d** ließ sich bisher nicht zu **4** cyclisieren. Sowohl für die Synthese als auch für den Bischler-Napieralski-Ringschluß des Hydroxyamides **3e** mußten härtere Bedingungen als bei den Reaktionen mit dem unsubstituierten Lacton **2a** angewandt werden.

Dieser neuartige Aufbau des Dibenzo[*a,h*]chinolizin-Gerüsts ist den in der Literatur beschriebenen Verfahren sowohl hinsichtlich der Zahl der Zwischenstufen als auch in der Gesamtausbeute überlegen.

Hydroxyamide **3**; allgemeine Herstellungsvorschrift (vgl. Tabelle 1):

Die Komponenten **1** und **2** werden im Ölbad erwärmt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird in dem angegebenen Lösungsmittel aufgenommen und nach einer der folgenden Methoden aufgearbeitet:

Methode A: Die Lösung wird mit 2*N* Salzsäure (2 × 30 ml) ausgeschüttelt. Wenn in Tabelle 1 nichts anderes angegeben ist, dampft man die organische Phase im Vakuum ein, erwärmt den Rückstand unter Rühren 1/2 h bei 70° Wasserbadtemperatur mit 10%iger Natronlauge (50 ml) und extrahiert nach dem Erkalten mit Chloroform (3 × 50 ml). Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus Essigsäure-äthylester (**3a**, **3e**) bzw. aus Benzol (**3c**) umkristallisiert.

Ansäuern der alkalischen wäßrigen Phase mit konzentrierter Salzsäure, erneutes Ausschütteln mit Chloroform und Eindampfen liefert das nicht umgesetzte **2a** bzw. **2b** zurück.

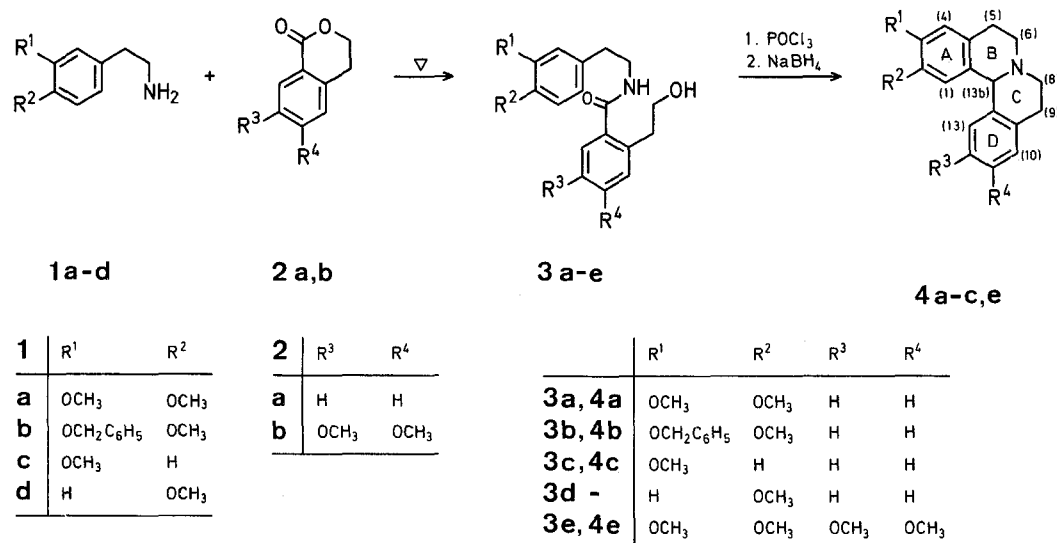


Tabelle 1. Synthese der Hydroxyamide **3**

Amin	g (mmol)	Lacton	g (mmol)	Temp./Zeit	Produkt	Methode	Ausbeute [%]	F	Summenformel ^a (Mol.-Masse)
1a	9.05 (50)	2a ^d	7.40 (50)	120°/3 h	3a	A ^b	68	117–118°	C ₁₉ H ₂₃ NO ₄ (329.4)
1b ^{5,6}	7.71 (30)	2a	4.44 (30)	120°/3 h	3b	B ^c	51	122–123°	C ₂₅ H ₂₇ NO ₄ (405.5)
1c ^{7,6}	4.53 (30)	2a	6.66 (45)	120°/3 h	3c	A ^d	32	78–79°	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃ (299.4)
						B ^e	57		
1d	7.55 (50)	2a	7.40 (50)	120°/3 h	3d	B ^c	52	93–94°	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃ (299.4)
1a	10.86 (60)	2b ⁸	6.24 (30)	140°/1 h ^e	3e	A ^f	48	148–149°	C ₂₁ H ₂₇ NO ₆ (389.5)

^a Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein (C ± 0.39%, H ± 0.14%, N ± 0.18%).

^b Aufnahme in Essigsäure-äthylester (500 ml), keine Behandlung mit Natronlauge.

^c Aufnahme in Chloroform (10 ml).

^d Aufnahme in Benzol (100 ml).

^e Zusatz von 0.5 g Ammoniumchlorid als Katalysator.

^f Aufnahme in Chloroform (100 ml), Behandlung mit 20%iger Natronlauge.

Tabelle 2. Spektraldaten der Hydroxyamide 3

Substanz	I.R. (KBr) $\nu_{\max}$ [cm ⁻¹]	U.V. (Äthanol) $\lambda_{\max}$ [nm] (log ϵ)	¹ H-N.M.R. (60 MHz, CDCl ₃ , TMS als innerer Standard) ^a δ [ppm]
3a	3300–3000 (O—H, N—H), 1615 (C=O)	225 (4.36), 278 (3.57)	7.4–7.1 (m mit Schwerpunkt bei 7.23, 4H, H _{arom} Lactonteil), 7.1–6.8 (breit, 1H, NH), 6.73 (scharf, 3H, H _{arom} Aminteil), 4.4–4.1 (breit, 1H, OH), 3.79 (scharf, 6H, zweimal OCH ₃), 3.9–3.4 ^b (4H ^c , —CH ₂ —NH—, —CH ₂ —OH), 3.0–2.7 (4H ^d , zweimal Ar—CH ₂ —)
3b	3500–3100 (O—H, N—H), 1620 (C=O)	220 (4.23), 278 (3.68)	7.6–7.1 (^c mit Schwerpunkten bei 7.40 und 7.28, 10H, H _{phenyl} , H _{arom} Lactonteil, NH), 6.83 (scharf, 3H, H _{arom} Aminteil), 5.12 (s, 2H, Ar—CH ₂ —O—), 3.87 (s, 3H, OCH ₃), 4.0–3.5 ^b (4H ^c , —CH ₂ —NH—, —CH ₂ —OH), 3.3–3.1 (breit, 1H, OH), 3.1–2.7 (4H ^d , zweimal Ar—CH ₂ —CH ₂ —)
3c	3200–3000 (O—H, N—H), 1610 (C=O)	220 (4.16), 273 (3.42), 280 (3.36)	7.5–7.1 (^c mit Schwerpunkt bei 7.29, 5H, H _{arom} Lactonteil, NH), 7.0–6.6 (m, 4H, H _{arom} Aminteil), 3.77 (s, 3H, OCH ₃), 4.1–3.5 ^b (5H ^c , —CH ₂ —NH—, —CH ₂ —OH, OH), 3.0–2.7 (4H ^d , zweimal Ar—CH ₂ —)
3d	3300–3000 (O—H, N—H), 1615 (C=O)	227 (4.25), 279 (3.16), 285 (3.11)	7.4–7.2 (m mit Schwerpunkt bei 7.22, 4H, H _{arom} Lactonteil), 7.11 und 6.80 (A ₂ B ₂ , je 2H, J=9 Hz, H _{arom} Aminteil), 6.7–6.4 (breit, 1H, NH), 3.74 (s, 3H, OCH ₃), 4.0–3.4 ^b (5H ^c , —CH ₂ —NH—, —CH ₂ —OH, OH), 3.0–2.7 (4H ^d , zweimal Ar—CH ₂ —)
3e	3300–3100 (O—H, N—H), 1615 (C=O)	217 (4.49), 252 (sh, 3.89), 282 (3.75)	6.85 (verbreitert, 1H, H _{C-6} Lactonteil), 6.81 (scharf, 3H, H _{arom} Aminteil), 6.66 (verbreitert, 1H, H _{C-3} Lactonteil), 7.0–6.7 ^c (breit, 1H, NH), 3.85 (scharf, 9H, dreimal OCH ₃), 3.79 (s, 3H, OCH ₃), 4.1–3.5 ^b (5H ^c , —CH ₂ —NH—, —CH ₂ —OH, OH), 3.0–2.7 (4H ^d , zweimal Ar—CH ₂ —)

^a Die OH-Signale verschwinden bei Zugabe von D₂O, die NH-Signale mit CF₃COOD.

^b Vom OCH₃-Signal, bei **3e** von beiden OCH₃-Signalen überlagert.

^c Komplexe Signalgruppe.

^d Signal mit t-ähnlicher Struktur.

^e Von den Aromaten-Signalen überlagert.

Tabelle 3. Synthese der Dibenzo[*a,h*]chinolizine 4

Hydroxyamid	g (mmol)	POCl ₃ [ml]	Zeit [h]	Pro- dukt	Ausbeute [%]	Ausbeute über beide Stufen [%]	F	Summenformel ^a (Mol.-Masse)
3a	1.65 (5)	10	2	4a	68	46	126–127 ^{ob}	C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ (295.3)
3b	2.03 (5)	15	0.5	4b	39 + 13 ^c	52 27	129–130°	C ₂₅ H ₂₅ NO ₂ (371.5)
3c	1.50 (5)	15	1	4c	32 + 38 ^d	70 40	74–75 ^{ce}	C ₁₈ H ₁₉ NO (265.4)
3d	0.90 (3)	15	8	—	—	—	—	—
3e	1.17 (3)	20	5	4e	69	33	161–162 ^{ef}	C ₂₁ H ₂₅ NO ₄ (355.4)

^a Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein (C ± 0.48%, H ± 0.08%, N ± 0.13%).

^b Lit.¹: 126–127°. Hydrochlorid (aus **4a** in Äther mit Chlorwasserstoff): F 226–227° (Lit.¹: 227–228°).

^c Elution mit Essigsäure-äthylester (200 ml) und anschließend mit Chloroform/Äthanol (95:5, 500 ml); das Eluat mit dem letzten Laufmittel wird eingedampft und der Rückstand wie beschrieben zur Kristallisation gebracht.

^d Elution mit Essigsäure-äthylester, Vereinigung der dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Fraktionen und Aufarbeitung wie angegeben.

^e Beim Umkristallisieren und beim anschließenden Trocknen i. Vak. darf nicht über 40° erwärmt werden.

^f Lit.¹: 161–162°, Lit.²: 162–163°. Hydrochlorid (aus **4e** in Äther mit Chlorwasserstoff): F 223–225° (Lit.¹: 225–226°, Lit.²: 244–246°).

Tabelle 4. Spektraldaten der Dibenzo[*a,h*]chinolizine 4

Substanz	I.R. (KBr) $\nu_{\max}$ [cm ⁻¹]	U.V. (Äthanol) $\lambda_{\max}$ [nm] (log ϵ)	¹ H-N.M.R. (60 MHz, CDCl ₃ , TMS als innerer Standard) δ [ppm]
4a^a	3050–2800 (C—H), 1600 (C=C _{arom})	216 (4.40), 236 (sh, 3.84), 287 (3.56)	7.3–7.1 (m mit Schwerpunkt bei 7.20, 4H, H an C-10, C-11, C-12, C-13), 6.76 (s, 1H, H an C-1), 6.66 (s, 1H, H an C-4), 5.05 (verbreitert, 1H, H an C-13b), 3.86 (s, 3H, OCH ₃), 3.79 (s, 3H, OCH ₃), 3.3–3.0 (4H ^b , —CH ₂ —N—CH ₂ —), 3.0–2.7 (4H ^b , zweimal Ar—CH ₂ —)
4b	3070–2800 (C—H), 1600 (C=C _{arom})	220 (4.29), 287 (3.60)	7.6–7.1 (^b mit Schwerpunkten bei 7.40 und 7.19, 9H, H _{phenyl} , H an C-10, C-11, C-12, C-13), 6.78 (verbreitert, 1H, H an C-1), 6.69 (verbreitert, 1H, H an C-4), 5.11 (s, 2H, Ar—CH ₂ —O—), 5.02 (verbreitert, 1H, H an C-13b), 3.79 (s, 3H, OCH ₃), 3.3–3.0 (4H ^b , —CH ₂ —N—CH ₂ —), 3.0–2.7 (4H ^b , zweimal Ar—CH ₂ —CH ₂ —)
4c	3060–2800 (C—H), 1600 (C=C _{arom})	218 (4.21), 279 (3.38), 288 (3.31)	7.3–7.0 (^b mit Schwerpunkt bei 7.15, 5H, H an C-1, C-10, C-11, C-12, C-13), 6.73 ^c (dd, 1H, J=6 Hz und 2.5 Hz, H an C-2), 6.68 ^c (d, 1H, J=2.5 Hz, H an C-4), 5.04 (verbreitert, 1H, H an C-13b), 3.76 (s, 3H, OCH ₃), 3.3–3.0 (4H ^b , —CH ₂ —N—CH ₂ —), 3.0–2.7 (4H ^b , zweimal Ar—CH ₂ —)

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Substanz	I.R. (KBr) $\nu_{\max}$ [cm^{-1}]	U.V. (Äthanol) $\lambda_{\max}$ [nm] (log ϵ)	$^1\text{H-N.M.R.}$ (60 MHz, CDCl_3 , TMS als innerer Standard) δ [ppm]
4e	3000–2800 (C—H), 1600 (C=C _{arom})	220 (4.36), 234 (sh, 4.15), 286 (3.84)	6.81 (scharf, 2H, H an C-1, C-13), 6.66 (scharf, 2H, H an C-4, C-10), 4.98 (verbreitert, 1H, H an C-13b), 3.86 (scharf, 6H zweimal OCH_3), 3.81 (scharf, 6H, zweimal OCH_3), 3.3–3.0 (4H ^b , $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$), 3.0–2.7 (4H ^b , zweimal $\text{Ar}-\text{CH}_2-$)

^a Im $^1\text{H-N.M.R.}$ -Spektrum (CDCl_3) des Hydrochlorides fanden wir in Abweichung von der Lit.¹ kein Signal bei $\delta=1.9$ ppm: Die vier Methylengruppen ergeben ein komplexes Signal bei $\delta=4.1$ –2.8 ppm; das Proton am Stickstoff erscheint nicht unter dem Methylen-Signal, sondern bei $\delta=13.5$ –13.2 ppm.

^b Komplexe Signalgruppe.

^c Die Signale sind durch Überlagerung und durch zusätzliche p-Kopplung verbreitert.

Methode B: Man trägt die Lösung auf eine Chromatographiersäule (20 × 4 cm; Kieselgel Merck 0.063–0.2 mm) auf und eluiert zunächst mit Chloroform nicht umgesetztes **2a**, das durch Abdampfen des Laufmittels fast quantitativ zurückgewonnen werden kann. Anschließend eluiert man mit einem Gemisch von Chloroform und 5% Äthanol **3b**, **3c** bzw. **3d**, vereinigt die gesammelten Fraktionen, dampft das Lösungsmittel ab und kristallisiert aus Benzol um.

Dibenzo[*a,h*]chinolizine **4**; allgemeine Herstellungsvorschrift (vgl. Tabelle 3):

Die Hydroxyamide **3** werden mit Phosphoroxychlorid unter Rückfluß erhitzt. Man versetzt die abgekühlte Lösung mit Petroläther (50 ml; Kp 40–60°), schüttelt das Gemisch intensiv und dekantiert die obere Phase. Die untere ölige Schicht wird mit Petroläther (5 × 20 ml) gründlich digeriert und anschließend in Methanol (50 ml) aufgenommen. Unter Kühlen und Rühren gibt man innerhalb von 2 h portionsweise 3 g Natriumborhydrid hinzu, erhitzt 1/2 h unter Rückfluß und dampft das Methanol im Vakuum < 40° ab. Der Rückstand wird mit Wasser (50 ml) versetzt und die sich bildende Suspension mit Essigsäureäthylester (3 × 30 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden im Vakuum < 40° eingedunstet. Man versetzt den öligen Rückstand mit Äthanol (1–2 ml) (bei **3c**: Essigsäureäthylester), saugt den entstehenden Kristallbrei ab und wäscht mit sehr wenig Lösungsmittel nach. Im Falle von **4b** und von **4c** wird durch Chromatographie der Mutterlauge (Säule: 15 × 2 cm; Kieselgel Merck 0.063–0.2 mm) (vgl. Tabelle 3) weitere Substanz gewonnen. Zur Analyse kristallisiert man aus dem oben angegebenen Lösungsmittel um.

Wir danken Herrn Prof. Dr. F. Zymalkowski für die Förderung dieser Arbeit.

Eingang: 11. Juli 1975
(überarbeitete Fassung: 5. Juli 1976)

* Teil einer der Universität Bonn einzureichenden Dissertation.

¹ D. W. Brown, S. F. Dyke, M. Sainsbury, W. G. D. Lugton, *Tetrahedron* **26**, 4985 (1970).

² D. C. Bishop, M. J. Tucker, *J. Chem. Soc. [C]* **1970**, 2184.

³ C. K. Bradsher, K. B. Moser, *J. Org. Chem.* **24**, 592 (1959).

⁴ P. Maitte, *Colloq. Int. C. N. R. S.* **64**, 197 (1955); *C. A.* **55**, 10426 (1961); modifiziert.

⁵ J. Battersby, D. J. Le Count, S. Garratt, R. I. Thrift, *Tetrahedron* **14**, 46 (1961).

⁶ Herstellung von **1b** bzw. **1c** über die entsprechenden ω -Nitrostyrole in Anlehnung an J. Finkelstein, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 550 (1951).

⁷ R. Grewe, E. Nolte, R.-H. Rotzoll, *Chem. Ber.* **89**, 600 (1956).

⁸ G. Hazebrucq, *Ann. Chim. (Paris)* **1**, 221 (1966); *C. A.* **66**, 2461 (1967); modifiziert.