

- [3] J. GUTZWILLER & CH. TAMM, *Helv.* **48**, 157, 177 (1965); W. ZÜRCHER, J. GUTZWILLER & CH. TAMM, *Helv.* **48**, 840 (1965); E. FETZ, B. BÖHNER & CH. TAMM, *Helv.* **48**, 1669 (1965); B. BÖHNER & CH. TAMM, *Helv.* **49**, 2527, 2547 (1966); R. ACHINI & CH. TAMM, *Helv.* **51**, 1712 (1968).
- [4] K. ARIMA, H. IMANAKA, M. KOSAKA, A. FUKUTA & G. TAMURA, *Agr. biol. Chemistry* **28**, 575 (1964); J. BIRCH, P. HODGE, R. W. RICHARDS, R. TAKEDA & T. R. WATSON, *J. chem. Soc.* **1964**, 2691.
- [5] G. S. MARKS & L. BOGORAD, *Proc. natl. Acad. Sci.* **46**, 25 (1960).
- [6] Vgl. P. KARLSON, «Biochemie», fünfte, neubearbeitete Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966; HENRY R. MAHLER & EUGENE H. CORDES, «Biological Chemistry», Harper & Row, New York, Evanston & London, and John Weatherhill, Inc., Tokyo, 1968.
- [7] R. KUHN & F. L'ORSA, *Angew. Chem.* **44**, 847 (1931); R. KUHN & H. ROTH, *Ber. deutsch. Chem. Ges.* **66**, 1274 (1933); F. PREGL & H. ROTH, «Quantitative Mikroanalyse», 7. Aufl., Verlag Springer, Wien 1958.
- [8] E. FETZ & CH. TAMM, *Helv.* **49**, 349 (1966).
- [9] J. H. RICHARDS & J. B. HENDRICKSON, «The Biosynthesis of Steroids, Terpenes and Acetogenins», Edit. W. A. Benjamin Inc., New York 1966; J. D. BU'LOCK, «The Biosynthesis of Natural Products», McGraw Hill, London, New York, Toronto, Sydney 1965.
- [10] F. KALBERER & J. RUTSCHMANN, *Helv.* **44**, 1956 (1961).
- [11] J. J. BRITT, «Über die Biosynthese von Rosenolacton», Diss. ETH Zürich, Nr. 2948 (1959), S. 66.

195. Synthese von Benzazepinen und ihre Umlagerung in Chinoline und Pyrrolo[2,3-b]chinoline¹⁾

von A. VOGEL, F. TROXLER und A. LINDENMANN

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, Sandoz AG, Basel

(26. VIII. 69)

Summary. BECKMANN or SCHMIDT rearrangement of ethyl *trans*-4-oxo-1-phenyl-2-tetralin-carboxylate (**2**) affords ethyl *trans*-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-benzo[b]azepine-4-carboxylate (**4**). Mild treatment of *trans*-2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-1*H*-benzo[b]azepine-4-carboxylic acid (**7**) with thionyl chloride and pyridine in dimethylformamide and subsequent reaction with an amine yields the corresponding benzazepine-4-carboxamide. If heat is applied during the preparation of the acid chloride, rearrangement occurs yielding *cis* and *trans* derivatives of hydrocarbostyryl.

2,3,4,5-Tetrahydro-1,4-methano-1-methyl-5-phenyl-1*H*-benzo[b]azepinium chloride (**25**) reacts with primary or secondary amines to *cis*-tetrahydroquinoline derivatives.

When heated above its melting point, *trans*-4,5-dihydro-2-methylamino-5-phenyl-3*H*-benzo[b]azepine-4-carboxylic acid (**29**) rearranges with elimination of water to a mixture of *cis*- and *trans*-2,3,3*a*,4-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-4-phenyl-1*H*-pyrrolo[2,3-b]quinoline (**32** and **31**). The reduction of **31** was investigated.

The mechanisms of the rearrangements are discussed.

1. Synthese der Benzazepine. — *Trans*-1-Phenyl-4-tetralon-2-carbonsäure-äthylester (**2**) [1] [2] wurde in das Oxim **3** übergeführt und dieses nach BECKMANN mit Polyphosphorsäure in ein Benzazepinderivat umgelagert, das auch durch SCHMIDT-Reaktion von **2** mit Natriumazid und Polyphosphorsäure erhalten wurde. In analoger Weise liess sich auch die freie Tetraloncarbonsäure **1** [1] [2] umlagern.

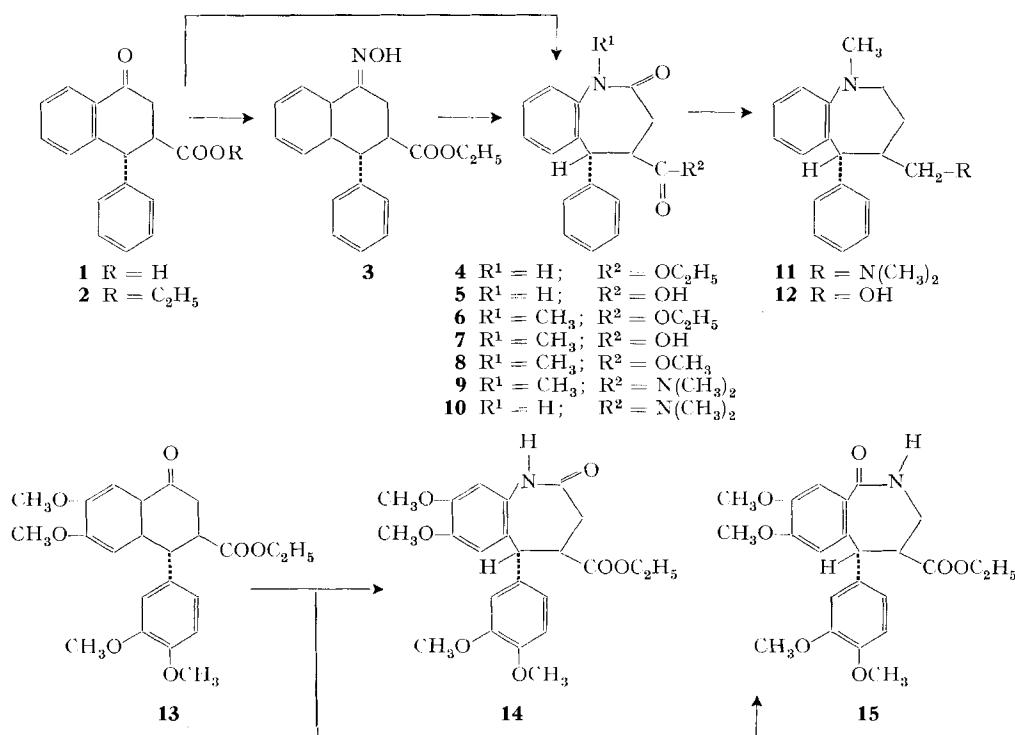
¹⁾ Teilweise vorgetragen an der Winterversammlung der Schweiz. Chem. Gesellschaft vom 15. Februar 1969 in Neuenburg; Autoreferat: *Chimia* **23**, 184 (1969).

Bei diesen Ringerweiterungen fassten wir immer nur eines der beiden formal möglichen Benzazepine. Im Gegensatz dazu liefert der Tetramethoxy-tetralonester **13** [2] [3] sowohl bei der BECKMANN- als auch bei der SCHMIDT-Umlagerung ein Gemisch von Benz[b]azepin **14** und Benz[c]azepin **15**.

Auf Grund des Vergleichs der NMR.-Spektren von **14** und **15** mit denjenigen funktioneller Derivate der Umlagerungsprodukte von **1** und **2** sind diese als Vertreter der Benz[b]azepin-Reihe anzusprechen. Es kommen ihnen somit die Strukturen **4** bzw. **5** zu.

Die Stereochemie des Esters **4** und seiner Umwandlungsprodukte, sowie der Verbindungen **14** und **15**, ist bedingt durch die *trans*-Konfiguration der Ausgangstetralone **1**, **2** und **13**, die bei der Ringerweiterung unverändert bleibt. Die *trans*-Lage der vicinalen Protonen in 4,5-Stellung des Azepinringes ist ersichtlich aus ihrer grossen Kopplung in den NMR.-Spektren, die am Dublett des Protons in 5-Stellung abgelesen werden kann. Dieses Signal erscheint bei den Verbindungen **4–10**, **14** und **15** bei 4,6–4,8 ppm, im Falle von **11** und **12** bei 4,1 ppm, und die Kopplung beträgt 9–11 Hz.

Schema 1

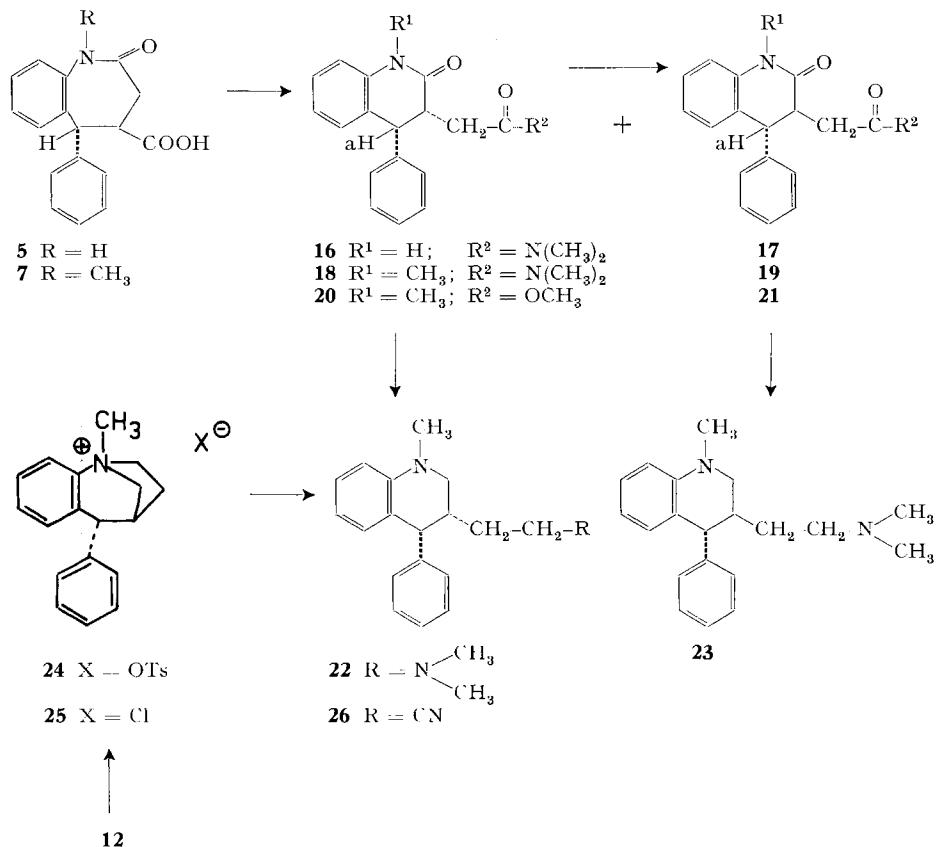


2. Umlagerung in Tetrahydrochinoline. – Methylierung des Esters **4** lieferte **6**. Durch alkalische Hydrolyse der Ester **4** und **6** wurden die Säuren **5** und **7** gewonnen. Milde Behandlung dieser Säuren in Dimethylformamid mit Thionylchlorid und Pyridin bei Temperaturen unterhalb 20° und anschliessende Umsetzung mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen lieferte die entsprechenden Amide, z. B. **9** und **10**.

Wurde jedoch die Reaktionslösung vor der Zugabe des Amins (oder auch von Methanol) kurze Zeit auf dem Wasserbade erwärmt, so erhielt man nicht mehr Benzazepin-derivate sondern *cis/trans*-Gemische der isomeren Tetrahydrochinoline, z. B. **16** und **17**, **18** und **19**, sowie **20** und **21**. Mit Natriumäthanolat liessen sich die *cis*-Verbindungen in die *trans*-Isomeren überführen. Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in siedendem Tetrahydrofuran wurden aus den Amiden **18** und **19** die Amine **22** und **23** gewonnenen.

Die *cis*-Amine wie **22** liessen sich noch auf einem zweiten Wege besser herstellen, und zwar ausgehend vom Alkohol **12**, der durch Reduktion des Esters **6** gewonnen wurde. Der Alkohol **12** konnte mit Carbonsäurechloriden normal acyliert werden, mit Tosylchlorid entstand hingegen das quartäre Tosylat **24**. Auch bei der Umsetzung von **12** mit Thionylchlorid trat intramolekulare Quaternisierung zum Chlorid **25** ein. Reaktion von **25** mit primären oder sekundären Aminen führte unter Ringöffnung ausschliesslich zu *cis*-3-Aminoäthyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinen, z. B. **22**. Die Tatsache, dass auf diesem Wege ausschliesslich *cis*-Derivate gebildet wurden, beweist die Stereochemie des quartären Chlorids **25** und ist eine weitere Bestätigung der *trans*-Konfiguration des Alkohols **12** und seiner Vorstufen.

Schema 2



In den NMR.-Spektren des Isomerenpaares **18** und **19** erscheint das Proton in 4-Stellung (a) als Dublett bei ca. 4,4 ppm. Die Kopplungskonstante beträgt für die *cis*-Verbindung **18** 6,5 Hz, für die *trans*-Verbindung **19** 11 Hz.

In Fig. 1 ist das UV.-Spektrum der Verbindung **18** (Kurve 1) wiedergegeben. Das Maximum liegt bei 255,5 nm. Die entsprechende *trans*-Verbindung **19** hat ein nur leicht verschobenes Maximum bei 254 nm. Vergleichsweise zeigt die UV.-Kurve des Benzazepinons **8** (Kurve 2) ein charakteristisch um mehr als 10 nm verschobenes Maximum bei 242 nm.

Die reduzierten Verbindungen, wie **22** und **23**, zeigen im UV. typische 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-Spektren mit 2 Maxima. In Fig. 2 ist das UV.-Spektrum von **23** (Kurve 1) und zum Vergleich das Spektrum des isomeren Benzazepinderivates **11** (Kurve 2) wiedergegeben. Im NMR.-Spektrum unterscheiden sich die *cis*-Verbindungen wie **22** von den *trans*-Isomeren wie **23** in charakteristischer Weise. Am leichtesten lässt sich die Zugehörigkeit zu einer der beiden Reihen an der chemischen Verschiebung und Kopplungskonstanten des vom Proton in 4-Stellung stammenden Doublets erkennen. Bei den *cis*-Verbindungen erscheint dieses Signal bei 4,0–4,1 ppm mit einer Kopplung von 4,5–5,0 Hz, im *trans*-Falle bei 3,75–3,85 ppm mit einer Kopplung von 6,0–6,5 Hz.

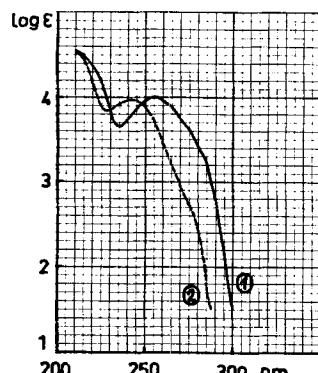


Fig. 1. UV.-Spektrum (Äthanol) von **18** (Kurve 1) und **8** (Kurve 2)

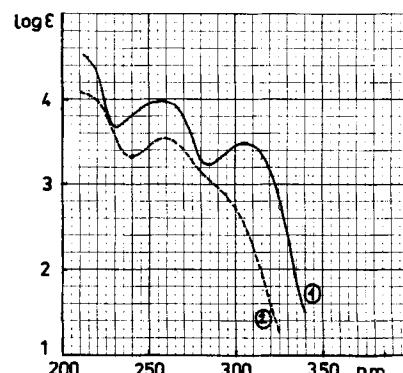


Fig. 2. UV.-Spektrum (Äthanol) von **23** (Kurve 1) und **11** (Kurve 2)

3. Umlagerung in Pyrrolo[2,3-b**]chinoline.** — Durch Reaktion des Esters **4** mit Phosphorpentachlorid und nachfolgende Umsetzung mit einem primären Amin erhielten wir die Amidine **27** und **28**. Alkalische Hydrolyse der Estergruppe lieferte die Säuren **29** und **30**. Wurden diese über ihren Schmelzpunkt, d. h. auf ca. 250–300° erhitzt, trat unter Wasserabspaltung eine Umlagerung ein, wobei Gemische der *trans*- und *cis*-Pyrrolochinolin-Derivate **31** und **32**, bzw. **33** und **34**, erhalten wurden. Die *cis*-Verbindungen ließen sich wiederum durch Behandlung mit Natriumalkoholat in die *trans*-Isomeren überführen.

Die Hydrierung der *trans*-Verbindung **31** mit Platin und Wasserstoff lieferte das Dihydroderivat **35**. Beim Versuch, die Benzylgruppe der Verbindung **33** mit Palladium und Wasserstoff zu entfernen, erhielten wir als Hauptprodukt ebenfalls das Dihydroderivat (**36**), neben ca. 10% an Debenzylierungsprodukt **37**.

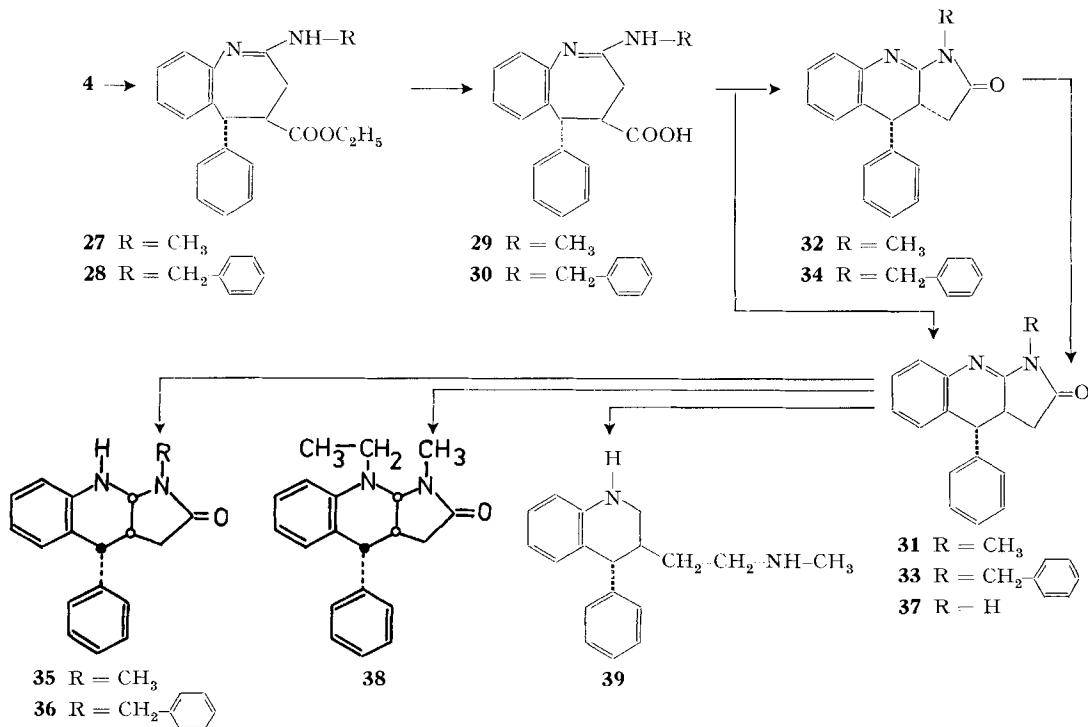
Durch Umsetzen von **31** mit Triäthyloxonium-tetrafluorborat in Methylchlorid und anschliessende Reduktion mit Natriumborhydrid in Äthanol, einer Methode zur Reduktion von sekundären und tertiären Amiden zu den Aminen [4], wurde nicht der Sauerstoff wegreduziert, sondern es bildete sich das N-Äthylderivat **38**. Die Reduktion von **31** mit Lithiumaluminiumhydrid in siedendem Tetrahydrofuran lieferte das *trans*-Tetrahydrochinolin **39**, dessen Struktur durch das IR-, UV.- und NMR.-Spektrum (Dublett des Protons in 4-Stellung bei 3,79 ppm; $J = 6,0$ Hz) eindeutig charakterisiert wurde.

Die IR.-Spektren (Methylchlorid) des Umlagerungsproduktes **31** und des Dihydroderivates **35** lassen sich zwangslässig mit den angenommenen Strukturen vereinbaren. **31** zeigt zwei starke Absorptionsbanden bei 1660 und 1750 cm^{-1} , während **35** nur noch die starke Absorption des 5-Ringlactam-Carbonyls bei 1690 cm^{-1} aufweist.

Das UV.-Spektrum von **31** (Fig. 3, Kurve 1) zeigt das Vorhandensein eines recht ausgedehnten chromophoren Systems. Zum Vergleich ist daneben das Spektrum von **27** (Kurve 2). Das UV.-Spektrum von **35** (Kurve 3) zeigt wieder den typischen Kurvenverlauf eines 1,2,3,4-Tetrahydrochinolins mit zwei Maxima.

In Fig. 4 ist das NMR.-Spektrum von **31** abgebildet. Die Methylengruppe a bildet mit dem Proton b ein *ABX*-System. Die Kopplung zwischen den Protonen b und d beträgt 15 Hz. Für die *cis*-Verbindung **32** beträgt diese Kopplung 8 Hz. Im NMR.-Spektrum des Hydrierungsproduktes **35** (Fig. 5) erscheint das neue Proton e nach Zugabe von D_2O als Dublett mit einer Kopplung von 6 Hz. Auch bei **38** gibt dieses Ring-

Schema 3



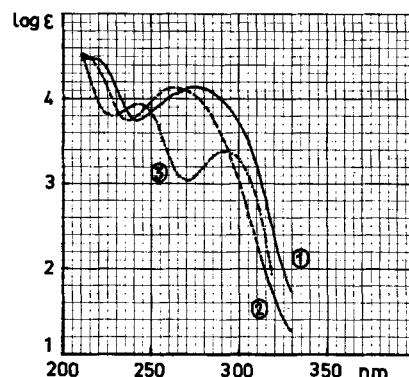
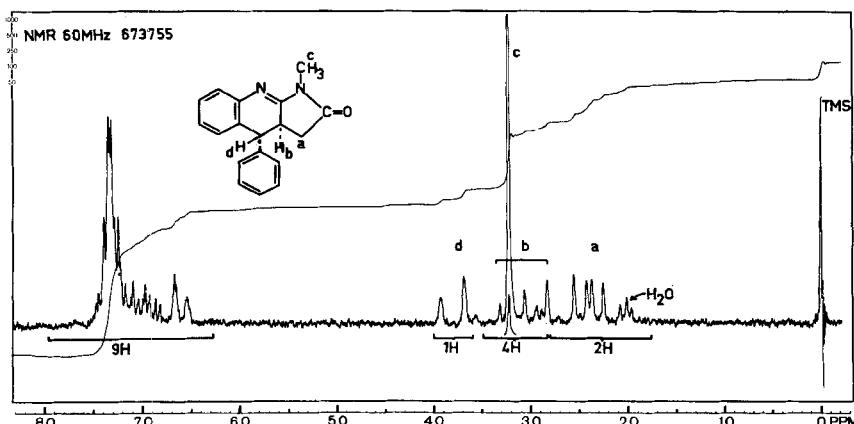
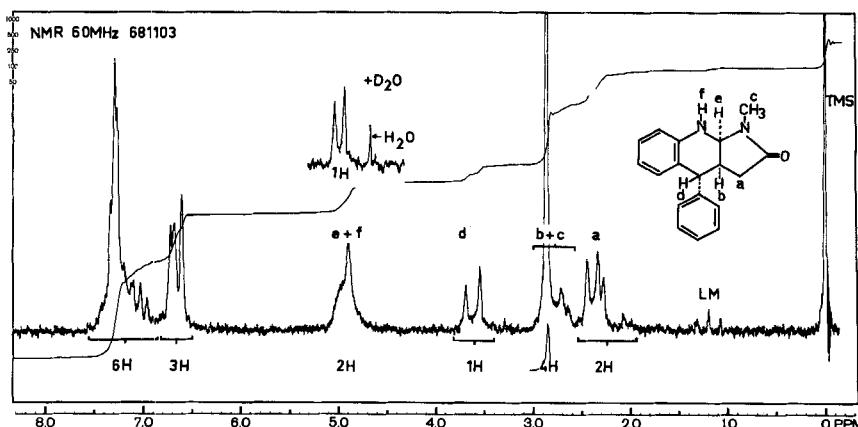


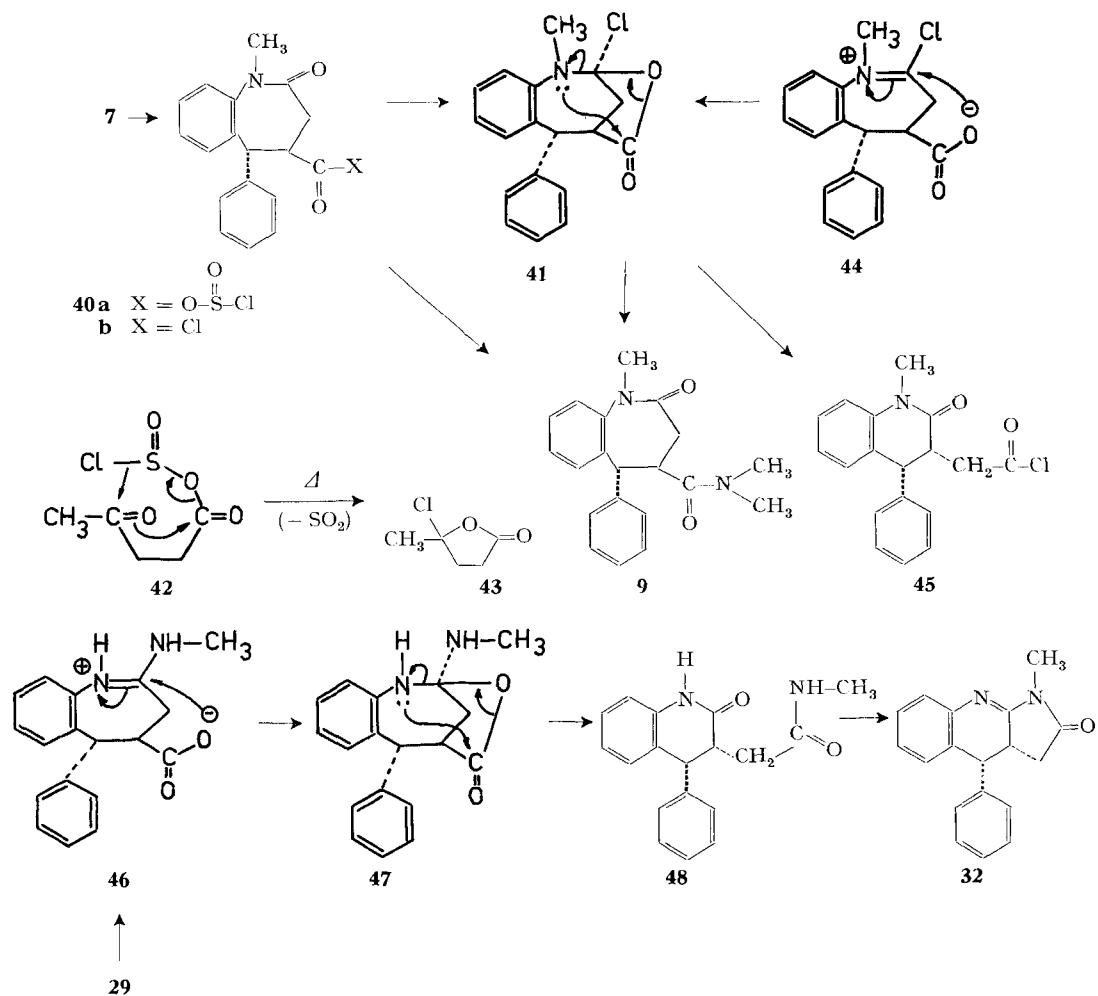
Fig. 3. UV.-Spektren (Äthanol) von 31 (Kurve 1), 27 (Kurve 2) und 35 (Kurve 3)

Fig. 4. NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) von 31Fig. 5. NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) von 35

verknüpfungs-Proton (diesmal unverdeckt) ein Dublett an der gleichen Stelle mit der gleichen Kopplung. Daraus schlossen wir für **35** und **38** auf die in den Formeln angegebenen stereochemischen Verhältnisse.

4. Mechanismus der Umlagerungen. – Bei der Behandlung der Säure **7** mit Thionylchlorid und Pyridin in Dimethylformamid bei einer Temperatur unterhalb 20° kann als Zwischenprodukt zunächst **40a** entstehen. Daraus kann sich unter Schwefel-dioxid-Abspaltung das Säurechlorid **40b** oder das Lacton **41** bilden. Ein analoges 5-Ringlacton (**43**) entsteht bei der Reaktion von Lävulinsäure mit Thionylchlorid. Auch die Säurechloride von *o*-Benzoyl-, *o*-Acetyl- und *o*-Formyl-benzoësäure liegen in dieser cyclischen ψ -Form vor [6] [7]²⁾. NEWMAN und Mitarbeiter [6] schlagen für diese

Schema 4



²⁾ Siehe auch die Übersicht über Ring-Ketten-Tautomerie [5].

Cyclisierungen einen «[3,2,1]-bicyclischen» Mechanismus vor, der in der Formel des Zwischenproduktes **42** angedeutet ist. – Reagiert die Säure **7** mit dem primär gebildeten Additionskomplex von Dimethylformamid und Thionylchlorid oder mit Dimethylformamidchlorid³⁾, so entsteht ebenfalls **40b** oder **41**. Es besteht auch die Möglichkeit, dass intermediär das Salz **44** gebildet wird und dieses sich zu **41** lactonisiert.

Die hypothetischen Zwischenstufen **40a** und **40b** können bei der nachfolgenden Umsetzung mit Dimethylamin nur das Benzazepin-amid **9** liefern. Durch nucleophilen Angriff des Amins an der (C–O)-Gruppe des Lactons **41** kann ebenfalls die Verbindung **9** entstehen.

Wird das Reaktionsgemisch (vor Zugabe des Dimethylamins) erwärmt, so kann angenommen werden, dass sich das schon gebildete oder erst in der Wärme entstehende Lacton **41** zum *cis*-Chinolinderivat **45** umlagert. Dieses liefert dann unter partieller Epimerisierung das tatsächlich erhaltene Gemisch der Chinolinamide **18** und **19**.

Daten betr. Benzazepine, Tetrahydrochinoline und Pyrrolo[2,3-*b*]chinoline

Verb.-Klasse	Formel Nr.	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Smp.	Kristallisiert aus
Benzazepine	4	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃	309,37	159°	Methylenchlorid-Äther
	5	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃	281,32	257°	Dimethylformamid-Methanol
	6	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃	323,40	128°	Äther
	7	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃	295,34	257°	Methanol
	8	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃	309,37	162°	Methylenchlorid-Äther
	9	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	322,41	200°	Benzol-Äther
	10	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂	308,38	273°	Methylenchlorid
	11	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ , 2HCl, 1/2H ₂ O	376,37	220° Z.	Äthanol-Äther
	12	C ₁₈ H ₂₁ NO, HCl	303,84	158° Z.	Äthanol-Äther
	15	C ₂₃ H ₂₇ NO ₇	429,47	148°	Methylenchlorid-Äther
Tetrahydro- chinoline	27	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	322,41	136°	Äther-Petroläther
	29	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂ , 1/2H ₂ O	303,36	278° Z.	Äthanol-Wasser-Äther
	30	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₂	370,45	180° Z.	Äthanol-Äther
	18	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	322,41	176°	Methylenchlorid-Äther
	19	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	322,41	204°	Methylenchlorid-Äther
Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]- chinoline	20	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃	309,37	120°	Äther
	22	C ₂₀ H ₂₆ N ₂	294,44	82°	Äther-Petroläther
		C ₂₀ H ₂₆ N ₂ , HCl	330,90	236° Z.	Methanol-Äther
	23	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ , HCl	330,90	233°	Äthanol-Äther
	26	C ₁₉ H ₂₀ N ₂	276,38	90°	Methylenchlorid-Äther-Petroläther
	31	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O	276,34	205°	Methylenchlorid-Äther
	33	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O	352,43	152°	Methylenchlorid-Äther
	35	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O	278,35	174°	Methylenchlorid-Äther
	36	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O	354,45	177°	Methylenchlorid-Äther
	37	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O	262,31	295°	Methylenchlorid-Äther
	38	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O	306,41	98°	Äther-Petroläther

³⁾ Siehe die Erklärung der katalytischen Wirkung von Dimethylformamid auf die Säurechloridbildung [8].

Für die mechanistische Interpretation des Überganges der Säure **29** in die Pyrrolochinolin-Derivate **31** und **32** scheint wesentlich, dass sich der entsprechende Ester **27** nicht umlagert. Nach dem UV.-Spektrum liegt die Säure **29** in Alkohollösung in der Betainform **46** vor. Dieses Betain, das auch in der festen Substanz mindestens teilweise vorliegen wird, kann sich beim Erhitzen zum Zwischenprodukt **47** lactonisieren, das sich analog **41** zum Chinolinderivat **48** umlagern würde. Wasserabspaltung aus **48** führt zum *cis*-Pyrrolochinolin-Derivat **32**, das sich unter den Versuchsbedingungen teilweise epimerisieren muss.

Auf S. 1936 sind die wichtigsten Daten der erhaltenen Benzazepine, Tetrahydrochinoline und Pyrrolo[2,3-b]chinoline tabellarisch zusammengestellt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. sind unkorrigiert. Die UV.-Spektren wurden mit einem BECKMAN-Spektralphotometer, Modell DK 2, die IR.-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-Spektralphotometer, Modell 21, und die NMR.-Spektren mit einem VARIAN-Spektrometer, Modell A 60, bei 60 MHz in deuteriertem Chloroform aufgenommen. Chemische Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm) angegeben, interner Standard: Tetramethylsilan ($\delta = 0$ ppm). Bei der Beschreibung der Versuche beschränken wir uns auf typische Beispiele.

I. Benzazepin-Derivate. – 1. *4-Hydroxyimino-1-phenyl-tetralin-2-carbonsäure-äthylester* (**3**). 10,12 g 1-Phenyl-4-tetralon-2-carbonsäure-äthylester (**2**) [1] [2], 2,62 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 3,05 ml Pyridin wurden in 100 ml Alkohol 1 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die klare Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand zwischen Methylenchlorid und Natronlauge ausgeschüttelt und das Rohprodukt aus Äther-Petroläther kristallisiert. Ausbeute 9,95 g (93,7%), Smp. 141°.

2. *2-Oxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benz[b]azepin-4-carbonsäure-äthylester* (**4**). – 2.1. Zu 80 g 120° warmer Polyphosphorsäure fügte man 4,0 g des Oxims **3**, das sich allmählich löste. Die dunkle Lösung wurde noch 10 Min. im 120° warmen Bad belassen, dann abgekühlt und mit 150 ml Eiswasser versetzt. Das Gemisch wurde unter weiterer Eiskühlung gut umgeschüttelt, dann mit Methylenchlorid mehrmals extrahiert. Die Methylenchlorid-Extrakte wurden mit eiskalter 2 N Natronlauge gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das schaumige Rohprodukt wurde aus Äther kristallisiert. Ausbeute 2,4 g (60,0%), Smp. 159°.

2.2. In einem 10-l-Sulfierkolben wurden 3 kg Polyphosphorsäure vorgelegt und auf 60° Badtemperatur erwärmt. Unter Röhren gab man dann 119 g des Esters **2** dazu und rührte den hellgelben Brei noch $1/2$ Std. bei 60° weiter. Dann wurden in Portionen unter Röhren innert $1/2$ Std. 30,2 g Natriumazid zugesetzt, wobei das Gemisch stark schäumte. Das schaumige, schwach hellgrüne Gemisch wurde 20 Std. bei 60° Badtemperatur weitergerührt, dann unter Kühlung mit 6 l Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Das kristalline Rohprodukt wurde in wenig siedendem Methylenchlorid gelöst und die Lösung mit dem 4-fachen Volumen Äther versetzt, worauf die Substanz kristallisierte. Ausbeute 97,5 g (78%).

3. *1-Methyl-2-oxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benz[b]azepin-4-carbonsäure-äthylester* (**6**). 200 g des Esters **4** wurden in 21 abs. Benzol unter Röhren $1/2$ Std. auf 50° Badtemperatur erwärmt, wobei sich ein grosser Teil löste. Hierauf wurde innert 5 Min. in Portionen mit 39,0 g Natriumhydrid-Dispersion (50-proz. in Öl) versetzt und kurze Zeit weitergerührt, bis praktisch alles gelöst war. Anschliessend kühlte man die Lösung auf 10° ab, gab 81 ml Methyljodid zu und rührte das Gemisch 15 Std. bei Raumtemperatur und 1 Std. unter Sieden und Rückfluss weiter. Nach vorsichtigem Wasserzusatz wurde mit Benzol ausgeschüttelt und die vereinigten, getrockneten Benzol-Auszüge im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft. Nach Zusetzen von Petroläther kristallisierte **6** aus. Ausbeute 183,1 g (87,6%), Smp. 128°.

4. *1-Methyl-2-oxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benz[b]azepin-4-carbonsäure-dimethylamid* (**9**). Die Suspension von 14,0 g der Säure **7** in 140 ml Dimethylformamid wurde mit 3,5 ml abs. Pyridin versetzt und im Trockeneisbad unter 0° abgekühlt. Hierauf wurden 4,2 ml Thionylchlorid zugesetzt und das Gemisch unter zeitweiligem Umschütteln und leichtem Kühlen stehengelassen,

wobei sich die Substanz allmählich löste. Nach $\frac{1}{2}$ Std. wurde die kalte, klare, gelbe Lösung mit 11 g Dimethylamin versetzt und das Gemisch 4 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde in Methylenechlorid aufgenommen, 2-mal mit eiskalter 2N Natronlauge ausgeschüttet, mehrmals mit Methylenchlorid nachextrahiert, die organischen Phasen vereinigt, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt (14 g) wurde aus Benzol-Äther umkristallisiert. Ausbeute 12,7 g (83,1%), Smp. 200°.

5. 4-Dimethylaminomethyl-1-methyl-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benz[b]azepin (11). 12,7 g des Amids 9 wurden in 200 ml Tetrahydrofuran mit 7,5 g Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene ölige Rohprodukt (10,96 g) wurde an einer Säule von 220 g basischem Aluminiumoxid (WOELM; Akt. II) chromatographiert, wobei mit Petroläther-Benzol (1:1) 9,3 g 11 eluiert wurden. Diese löste man in Äthanol und versetzte mit 17 ml einer 4N äthanolischen Chlorwasserstofflösung, worauf das *Dihydrochlorid* durch Zusetzen von Äther zur Kristallisation gebracht wurde. Ausbeute 12,78 g (88,3%), Smp. 220° (Zers.).

II. Tetrahydrochinolin-Derivate. – 1. *cis*- und *trans*-1-Methyl-4-phenyl-hydrocarbostyryl-3-essigsäure-dimethylamid (18 und 19). Eine Suspension von 3,0 g der Säure 7 in 30 ml Dimethylformamid wurde mit 0,75 ml Pyridin und nach Abkühlen unter 0° mit 0,9 ml Thionylchlorid versetzt. Nach $\frac{1}{4}$ Std. Stehen bei Raumtemperatur wurde die klare gelbe Lösung 20 Min. auf dem Wasserbade erhitzt, wobei sie sich dunkelrot färbte. Nach Abkühlung im Trockeneisbad versetzte man mit 2,6 g Dimethylamin und liess das Gemisch 18 Std. bei Raumtemperatur stehen. Durch fraktionierte Kristallisation des durch Ausschütteln erhaltenen Rohproduktes aus Methylenchlorid-Äther erhielt man zuerst die *trans*-Verbindung 19, dann aus der Mutterlauge die *cis*-Verbindung 18.

2. 1,4-Methano-1-methyl-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benz[b]azepiniumchlorid (25). 32,3 g des ölichen Alkohols 12 wurden in 570 ml Methylenchlorid gelöst, die Lösung abgekühlt, mit 10,6 ml Thionylchlorid versetzt und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, das schaumige Produkt in 270 ml Aceton aufgenommen und das Gemisch auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt, wobei sich das Öl löste und die Verbindung 25 auskristallisierte. Nach dem Stehen im Kühlschrank wurde abgenutscht. Ausbeute 33,0 g (92,7%), Smp. 235° (Zers.).

3. *cis*-3-(2-Dimethylaminoäthyl)-1-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (22). Zu 8,78 g des Salzes 25 fügte man 20 g kaltes Dimethylamin, dann 40 ml ebenfalls abgekühltes Äthanol und liess die Lösung $2\frac{1}{2}$ Tage bei Raumtemperatur stehen. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch 400 g basischem Aluminiumoxid (WOELM, Akt. II) chromatographiert, wobei Verbindung 22 mit Benzol-Methylenchlorid (1:2) eluiert wurde. 7,32 g (81%). – Überführung der Base in das *Monohydrochlorid* mit äthanolischer Salzsäure ergab 7,51 g Kristalle (73,9%), Smp. 236° (Zers.).

III. Pyrrolo[2,3-b]chinoline. – 1. 2-Methylamino-5-phenyl-4,5-dihydro-3H-benz[b]azepin-4-carbonsäure-äthylester (27). 40,0 g des Esters 4 wurden in 400 ml abs. Benzol durch Erwärmen auf dem Wasserbade gelöst, die Lösung auf Zimmertemperatur abgekühlt und 28,3 g Phosphorpentachlorid zugesetzt. Nach Umschwenken bei Raumtemperatur entstand eine klare, gelbe Lösung, die 1 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt wurde. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft und getrocknet, das erhaltene Öl in 200 ml abs. Benzol bei Zimmertemperatur gelöst und die Lösung unter Kühlung mit 21,0 g kaltem Dimethylamin versetzt. Das Gemisch wurde $2\frac{1}{2}$ Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Man schüttelte nun mit Natronlauge und verdampfte die organische Phase zur Trockne. Das Rohprodukt kristallisierte man aus Äther: 32,26 g (77,4%), Smp. 136°.

2. 2-Methylamino-5-phenyl-4,5-dihydro-3H-benz[b]azepin-4-carbonsäure (29). Eine Lösung von 42,5 g des Esters 27 in 800 ml Methanol wurde mit 212,5 ml 1N wässriger Natronlauge versetzt und 1 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurden 212,5 ml 1N wässrige Salzsäure zugesetzt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der im Vakuum getrocknete Rückstand wurde mit 2,41 Äthanol auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt und das ungelöste Natriumchlorid abgenutscht. Das Filtrat engte man im Vakuum ein und versetzte mit Äther, worauf die Säure 29 auskristallisierte. Ausbeute 34,95 g (90,1%), Smp. 276–278° (Zers.).

3. *trans*- und *cis*-1-Methyl-2-oxo-4-phenyl-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[2,3-b]chinolin (31 und 32). 19,64 g der Säure 29 wurden 10 Min. auf 300° erhitzt, wobei unter Aufschäumen eine rot-gelbe Schmelze entstand. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde in Chloroform gelöst, mit

eiskalter 2 N Natronlauge ausgeschüttelt und die getrocknete organische Phase im Vakuum eingedampft. Durch einmaliges Kristallisieren des Rohproduktes (12 g) aus Methylenchlorid-Äther erhielt man 7,6 g (44,3%) der reinen *trans*-Verbindung **31**, Smp. 205–206°.

Aus der Mutterlauge kristallisierte eine zweite Fraktion, die bei 162–163° schmolz und nach dem NMR.-Spektrum aus einem Gemisch von 70% *cis*- (**32**) und 30% *trans*-Isomerem (**31**) bestand.

Isomerisierung. 2,73 g einer Kristallfraktion vom Smp. 165–173°, bestehend aus ca. 60% **32** und 40% **31**, gab man zu einer Lösung von 227 mg Natrium in 100 ml Methanol und erhielt das Gemisch 2 Std. zum Sieden unter Rückfluss. Man verdampfte zur Trockne und schüttelte zwischen Chloroform und Wasser aus. Der Rückstand der getrockneten organischen Phase bestand ausschliesslich aus **31**. Die Kristallisation lieferte 2,12 g, Smp. 205°.

4. *2-Oxo-4-phenyl-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[2,3-b]chinolin* (**37**) und *1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-pyrrolo[2,3-b]chinolin* (**36**). 2,0 g der *trans*-Verbindung **33** wurden in 50 ml Eisessig mit 4,0 g 10-proz. Palladium/Kohle-Katalysator bei Zimmertemperatur unter 5,5 Atü Wasserstoffdruck 16 Std. geschüttelt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt (1,5 g) an 45 g Silicagel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid eluiert wurde. Zuerst liessen sich 720 mg der Benzylverbindung **36** eluieren, die aus Methylenchlorid-Äther kristallisiert wurde; Smp. 177°. Die folgenden Fraktionen (199 mg) enthielten die debenzylierte Verbindung **37**, die nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther bei 295° schmolz.

5. *1-Methyl-2-oxo-4-phenyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-pyrrolo[2,3-b]chinolin* (**35**). 10,2 g der *trans*-Verbindung **31** wurden in 140 ml Dioxan und 40 ml Eisessig mit 500 mg Platinoxid bei Normaldruck und Zimmertemperatur hydriert, wobei die Wasserstoffaufnahme nach 5 Std. ca. 1 Mol. betrug. Das schaumige Rohprodukt (11,52 g) wurde an 346 g Silicagel chromatographiert. Elution mit Methylenchlorid-Äthanol (99:1) lieferte zuerst 1,4 g Substanz, die verworfen wurde. – Mit dem gleichen Gemisch und mit Methylenchlorid-Äthanol (49:1) wurden anschliessend 9,3 g Substanz eluiert, aus der durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther 7,3 g (71,1%) der Verbindung **35** gewonnen wurden; Smp. 174°.

6. *9-Äthyl-1-methyl-2-oxo-4-phenyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-pyrrolo[2,3-b]chinolin* (**38**). Eine Lösung von 2,1 g Triäthyloxonium-tetrafluorborat in 30 ml Methylenchlorid wurde mit 2,76 g **31** versetzt und bei Zimmertemperatur gerührt. Nach 2 $^{1/2}$ Std. war alles gelöst. Man liess die Lösung 15 Std. stehen, dampfte im Vakuum ein und nahm den Rückstand in ca. 50 ml abs. Äthanol auf. Das Gemisch wurde im Eisbad abgekühlt, mit 900 mg Natriumborhydrid versetzt und 24 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Hierauf wurden 200 ml Eiswasser zugesetzt und das Gemisch mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchlorid-Auszüge wurden getrocknet, im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt (3,6 g) an 108 g Silicagel chromatographiert. Durch Elution mit Methylenchlorid-Äthanol (19:1) erhielt man 2,6 g Substanz, aus der sich durch Kristallisation aus Äthanol ca. 1 g Ausgangsmaterial **31** abtrennen liess. Der Rückstand der Mutterlauge davon (1,6 g) wurde nochmals an 45 g Silicagel mit Methylenchlorid-Äthanol (49:1) chromatographiert. Die ersten 4 Fraktionen (insgesamt 1,0 g) erwiesen sich als Gemische von **31** und **38**. Aus den nächsten beiden Fraktionen (zusammen ca. 500 mg) liessen sich durch Kristallisation aus Äther-Petroläther 220 mg des Äthylervivates **38** gewinnen; Smp. 98°.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. L. HEWETT, J. chem. Soc. 1936, 596.
- [2] E. SCHREIER, Helv. 46, 2940 (1963).
- [3] G. N. WALKER, J. Amer. chem. Soc. 75, 3387 (1953).
- [4] R. F. BORCH, Tetrahedron Letters 1968, 61.
- [5] P. R. JONES, Chem. Reviews 63, 461 (1963).
- [6] M. S. NEWMAN und Mitarb., J. org. Chemistry 31, 2713 (1966); 32, 3225 (1967).
- [7] W. GRAF, E. GIROD, E. SCHMID & W. G. STOLL, Helv. 42, 1085 (1959).
- [8] H. H. BOSSHARD, R. MORY, M. SCHMID & H. ZOLLINGER, Helv. 42, 1653 (1959).