

INDANYL-ISOCHINOLINE

W. WIEGREBE und H. REINHART

Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität, 33 Braunschweig
und

H. BUDZIKIEWICZ und U. KRÜGER

Institut für Molekulare Biologie, Biochemie und Biophysik, 3301 Stöckheim

(Received in Germany 4 February 1969; Received in the UK for publication 20 February 1969)

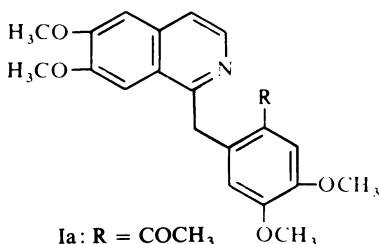
Zusammenfassung—Durch Hypobromit-Abbau von 6'-Acetylpapaverin (Ia) entsteht u.a. 6,7-Dimethoxy-1-(2'-brom-3'-oxo-5',6'-dimethoxy-indenyl-1'-)-isochinolin III, das je nach den Versuchsbedingungen zu 6,7-Dimethoxy-1-(3'-oxo-5',6'-dimethoxyindanyl-1'-)-isochinolin (XI), 6,7-Dimethoxy-1-(3'-hydroxy-5',6'-dimethoxy-indanyl-1'-)-isochinolin (XII), 6,7-Dimethoxy-1-(5',6'-dimethoxy-indenyl-1'-)-isochinolin (IV) sowie 6,7-Dimethoxy-1-(5',6'-dimethoxy-indanyl-1'-)-isochinolin (V) reduziert werden kann. Die Synthese von V wird beschrieben.

Abstract—Hypobromite degradation of 6'-acetyl papaverine (Ia) yields amongst other substances 6,7-dimethoxy-1-(2'-bromo-3'-oxo-5',6'-dimethoxy-indenyl-1'-)-isoquinoline (III) which under various conditions can be reduced to 6,7-dimethoxy-1-(3'-oxo-5',6'-dimethoxy-indanyl-1'-)-isoquinoline (XI), 6,7-dimethoxy-1-(3'-hydroxy-5',6'-dimethoxy-indanyl-1'-)-isoquinoline (XII), 6,7-dimethoxy-(5',6'-dimethoxy-indenyl-1'-)-isoquinoline (IV) and 6,7-dimethoxy-(5',6'-dimethoxy-indanyl-1'-)-isoquinoline (V). The synthesis of V is described.

VOR einiger Zeit berichteten wir über eine neue Synthese des 2,3,10,11-Tetramethoxy-dibenzo[a,g]-chinolizinium-Ions, des sog. Norcoralyns.¹ Im Zuge dieser Synthese wurde 6'-Acetyl-papaverin (Ia) mit Hypobromit zu Papaverin-6'-carbonsäure (Ib) abgebaut, wobei als Nebenprodukt 2,3,10,11-Tetramethoxy-dibenzo[a,g]-8H-chinolizin-8-on¹ (II) entstand. Es fiel uns auf, dass sich die Reaktionslösung bei dieser Umsetzung tief rot färbte. Nach Abtrennen der Papaverin-6'-carbonsäure (Ib) als Hydrochlorid fiel ein bromhaltiger Stoff in schwarzroten Kristallen an, der nach Analyse und Massenspektrum die Zusammensetzung $C_{22}H_{18}BrNO_5$ hat und dem auf Grund der unten angeführten Ergebnisse die Struktur III zukommt.

Die Entstehung der drei Abbauprodukte aus Ia lässt sich folgendermassen erklären: Hypobromit-Abbau liefert als gemeinsames Zwischenprodukt 6'-Tribromacetyl-papaverin (Ic). Diese Verbindung kann folgendermassen weiterreagieren:

(a) Angriff von OH^\ominus an der Carbonylgruppe führt zu Ib.



Ia: R = COCH₃

Ib: R = COOH

Ic: R = COCBr₃

(b) Angriff von OH^\ominus an der Benzylgruppe liefert intermediär ein resonanz-stabilisiertes Carbanion, das das dreifach halogenierte C-Atom nukleophil unter Bromidabspaltung zu einem Dibromindanylisochinolin substituiert, das durch HBr -Abspaltung in III übergeht.

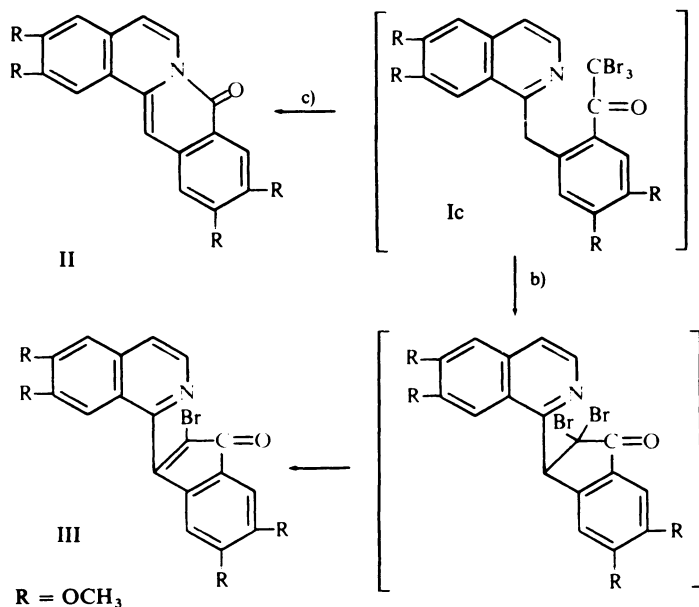
(c) Intramolekulare nukleophile Substitution der Carbonylgruppe durch den Stickstoff führt unter CBr_3^\ominus -Abspaltung zum Lactam II.

Die Molekül-Ionen von III ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrNO}_5$) treten bei m/e 455 und 457 auf, entsprechend einem Atom Brom im Molekül. Offensichtlich enthält die Substanz keine C—C-Bindungen, deren Spaltung energetisch besonders begünstigt ist. Daher tritt Bruchstückbildung bevorzugt durch Verlust von Br^\cdot sowie für aromatische Methoxyverbindungen typische Prozesse ein² (Abb. 1). Das NMR-Spektrum ist durch die in Tabelle 1 angegebenen Signale charakterisiert. Auffällig ist die Tatsache,

TABELLE 1. NMR-SIGNALE (IN δ) DER AROMATEN- UND METHOXYLPROTONEN DER VERBINDUNGEN III, IV, V, XI, XII

	C ₅ ; Singletts	C ₈ ; Singletts	C _{4'} ; (4 Protonen)	C _{7'} ; (4 Protonen)	C ₃ ; Dubletts (2 Protonen)	C ₄ ; Dubletts (2 Protonen)	Methoxyle Singletts (12 Protonen)			
III	7.31;	7.29;	7.26;	6.70	8.67;	7.73	3.84;	3.96;	4.01;	4.11
IV	7.50;	7.15;	7.11;	6.97	8.45;	7.48	3.76;	3.82;	3.93;	4.03
V	7.45;	7.19;	6.96;	6.54	8.47;	7.51	3.69;	3.90;	3.93;	4.08
XI	7.29;	7.29;	7.11;	6.66	8.30;	7.42	3.75;	3.92;	3.92;	4.05
XII	7.75;	7.06;	7.06;	6.60	8.15;	7.30	3.64;	3.84;	4.02;	4.10

dass weder vinyliche Protonen noch die Methylenprotonen des Benzylisochinolin-Systems nachzuweisen sind. Da die Dubletts der Protonen C-3 und C-4 bei Feldstärken liegen, die denen der Benzylisochinoline vergleichbar sind, nicht jedoch



denen der Substanzen vom Coralyn-Typ,¹ schlossen wir auf ein Benzylisochinolin-Gerüst, dessen Methylengruppe keine Protonen trägt. Im IR-Spektrum liegt eine C=O-Schwingung bei 1715 cm^{-1} . Diese Daten sind mit der Struktur des 6,7-Dimethoxy-1-(2'-brom-3'-oxo-5',6'-dimethoxy-indenyl-1'-) isochinolins (III) vereinbar.

Die Struktur von III konnte weiterhin durch die Untersuchung verschiedener Reduktionsprodukte erhärtet werden, in denen das 1-(Indanyl-1')isochinolinsystem erhalten geblieben ist.

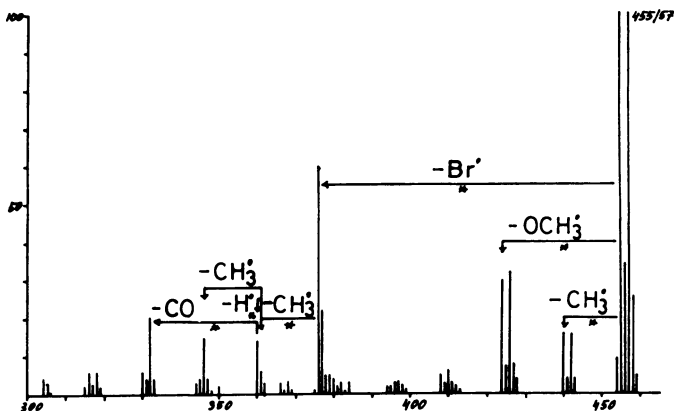


ABB. 1 Massenspektrum von III

Durch Umsetzung von III mit LAH bei erhöhter Temperatur entsteht eine sehr labile, farblose Verbindung, die sich beim Umkristallisieren unter Rotfärbung zersetzt. Das Massenspektrum (Abb. 2, M^+ 363) und die Analyse ergeben als Zusammensetzung $C_{22}H_{21}NO_4$. Da andere funktionelle Gruppen fehlen, tritt der für Brenzkatechinmethyläther typische Abbau stark hervor: der wichtigste Prozess ist der Verlust eines Methylradikals zu einem chinoiden Oxonium-Ion (z.B. *a*). Der weitere Zerfall ist aus Abb. 2 ersichtlich.

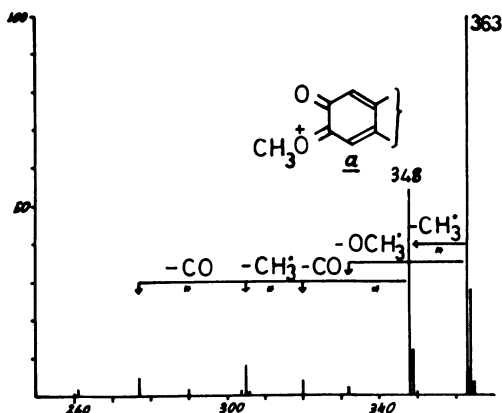


ABB. 2 Massenspektrum von IV.

Abb. 3 zeigt den Bereich der aromatischen und vinylischen Protonen im 100 MHz-NMR-Spektrum dieser Verbindung. Das Dreiliniens-Signal bei $\delta = 7.50$ ppm entspricht einem Dublett, dessen Mittelpunkt nahezu mit einem Singlett zusammenfällt. Das 1-Proton-Triplett bei $\delta = 6.76$ ppm zeigt eine Kopplungskonstante $J = 1.5$ Hz.

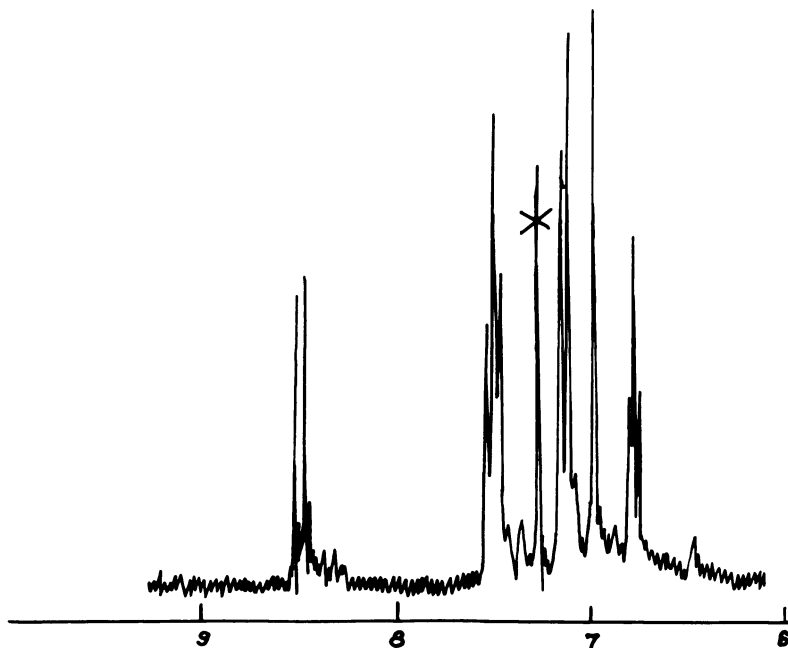


ABB. 3 Kernresonanzspektrum von IV.

Kopplungskonstanten dieser Größenordnung findet man bei Vinylprotonen der Indene.³ Da die Protonen einer Benzyl-Methylengruppe nach wie vor nicht nachzuweisen sind, die Dubletts der Protonen C-3 und C-4 bei Feldstärken liegen (s. Tabelle 1), die denen des 1-(3',4'-Methylenedioxybenzyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin⁴ entsprechen (8.45 bzw. 7.48 ppm), das 2-Protonen-Dublett ($J = 1.5$ Hz) bei einer Feldstärke auftritt (3.62 ppm), der nach unserer Erfahrung⁵ die CH_2 -Gruppe des 5,6-Dimethoxy-indens entspricht, das IR-Spektrum keine $\text{C}=\text{O}$ - bzw. OH -Schwingung aufweist und das UV-Spektrum das eines Isochinolins ist, hat dieses Reduktionsprodukt von III die Struktur IV.

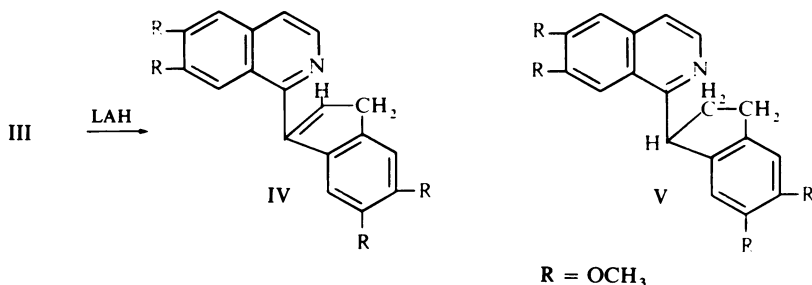
Die Entstehung dieser Verbindung kann durch Formulierungen rationalisiert werden, die denen der Umsetzung von Amiden mit Lithiumaluminiumhydrid zu Alkylaminen ähnlich sind.⁶

Reduziert man III erst mit LAH in Tetrahydrofuran und dann mit Zink in Säure auf dem Wasserbad, ohne das Intermediärprodukt IV in reiner Form zu isolieren, so erhält man V, das 1',2'-Dihydro-Derivat von IV.

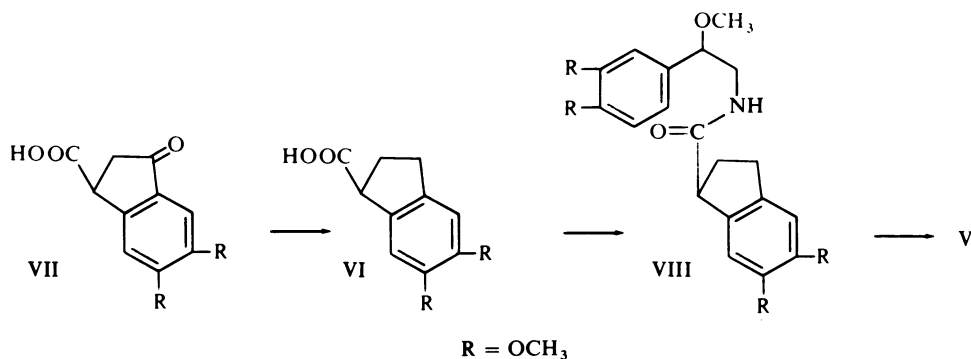
Das Molekülion tritt bei m/e 365 auf, das Fragmentierungsverhalten entspricht im Prinzip dem von IV. Das NMR-Spektrum weist bei $\delta = 5.28$ ppm ein 1-Proton-Triplett auf. Die Lage dieses Signals ist für die Methylengruppe der Benzylisochinoline

charakteristisch, die Aufspaltung zeigt, dass die benzyliche CH- an eine CH_2 -Gruppe gebunden sein muss. Ausser den in Tabelle 1 angegebenen Signalen sind noch bei $\delta = 3.18$ und 2.70 ppm zwei schlecht aufgelöste, vermutlich noch weiter aufgespaltene Triplets (je 2 Protonen) zu beobachten, die zwei benachbarten Methylengruppen zuzuordnen sind, so dass sich die Partialstruktur $\text{>CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ergibt.

Im IR-Spektrum fehlen Carbonyl- und Hydroxylbanden. Diese Befunde stehen mit der Formulierung V im Einklang. Reduziert man III direkt mit Zink und Säure in der Hitze, so entsteht ebenfalls V.



Wir haben V auch durch unabhängige Synthese dargestellt. Zu diesem Zweck wurde die bisher nicht bekannte 5,6-Dimethoxy-indan-1-carbonsäure (VI) durch Clemmensen-Reduktion von 5,6-Dimethoxy-3-oxo-indan-1-carbonsäure⁷ (VII) hergestellt, mit β -Methoxy- β -(3,4-dimethoxy-phenyl)-aethylamin zum Amid VIII kondensiert und dieses nach Bischler-Napieralski⁸ mit gleichzeitiger Methanolabspaltung zu V cyclisiert.



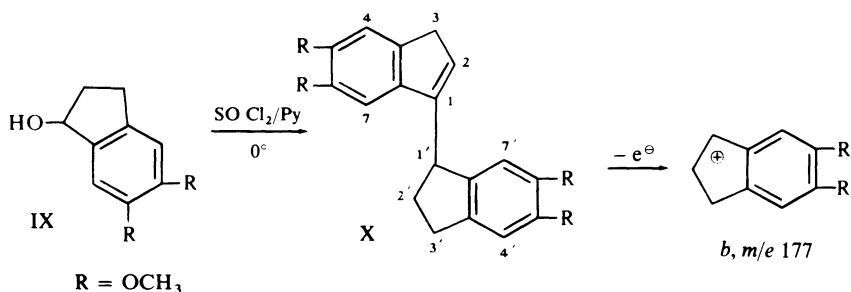
Wir hatten beabsichtigt, VI aus dem in der Literatur⁹ beschriebenen 5,6-Dimethoxy-indanol-1 (IX) herzustellen, indem wir die Hydroxylgruppe erst gegen Chlor und dann gegen die Cyanid-Gruppe austauschen wollten. Vorsichtige Verseifung des Nitrils sollte dann zu VI führen.

Bei der Behandlung von IX mit Thionylchlorid und Pyridin im Eisbad entstand jedoch eine Verbindung, die mit dem von Lukeš und Ernest⁹ auf anderem Wege hergestellten "Dimeren des 6,7-Dimethoxy-indens" identisch sein dürfte, für das

diese Autoren seiner Zeit keine Strukturformel aufstellten. Auf Grund der NMR- und Massenspektren kommt dieser Verbindung die Formel X zu:

Das Massenspektrum schliesst eine symmetrische Struktur aus: neben dem Molekülpeak M^+ 352, der zugleich das Signal stärkster Intensität ist, tritt ein Fragment—wahrscheinlich *b*—der Massenzahl 177 auf. Auch das NMR-Spektrum spricht für ein unsymmetrisches Produkt: neben vier Methoxyl-Singletts zwischen 3.78 und 3.88 ppm (insgesamt 12 Protonen) treten folgende Signale auf:

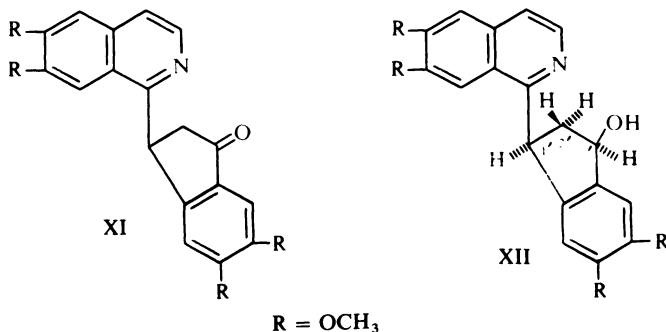
1-Proton-Singletts bei 6.96; 6.84; 6.78 und 6.63 ppm (C-4; C-7; C-4'; C-7'). Ein 1-Proton-Signal bei 6.47 ppm (C-2), das bei einem sweep-Bereich von 1000 Hz nur als schwach verbreitertes Signal erscheint, liess bei Spreizung ein Triplett ($J \approx 1$ Hz) erkennen. Es werden bei 4.23 ppm ein 1-Proton-Triplett (C-1'), dann die Methoxyl-Protonen, darauf ein ebenfalls verbreitertes 2-Protonen-Signal registriert, das beim Spreizen als Dublett ($J \approx 1$ Hz) hervortritt. Die Signale der Methylengruppen (C-2' und C-3') liegen zwischen 3.0 und 1.8 ppm.



Die Sauerstofffunktion von III bleibt bei der Reduktion erhalten, wenn direkt mit Zink/Säure bzw. Natriumborhydrid reduziert wird.

Durch Umsetzung von III mit Zinkstaub in 50-proz. Essigsäure bei Zimmertemperatur entsteht eine Verbindung, deren IR-Spektrum eine $C=O$ -Bande bei 1690 cm^{-1} zeigt. Die $C=O$ -Schwingung im 5,6-Methyldioxy-indanon-1 liegt bei 1680 cm^{-1} . Im NMR-Spektrum dieses Reduktionsproduktes von III treten als charakteristische Signale (s. auch Tabelle 1) ein 1-Proton-Triplett ($J = 6$ Hz) bei $\delta = 5.37$ ppm und ein 2-Protonen-Dublett bei $\delta = 3.22$ ppm mit gleicher Kopplungskonstante auf. Die analytischen Befunde stehen mit der Struktur XI in Einklang.

Bei der Reduktion von III mit Natriumborhydrid entsteht das Carbinol XII, das sich mit Dichromat in verdünnter Essigsäure zu XI oxydieren lässt.



Das Massenspektrum von XII (M^+ bei m/e 381) weist intensiven Verlust von H_2O auf; der weitere Zerfall ist dann dem von IV analog (Abbau der Brenzkatechindimethyläther-Systeme).

Im NMR-Spektrum treten ausser den in Tabelle 1 angegebenen Signalen noch je ein Dublett für H-1' (5.27 ppm, $J = 7.7$ Hz) und H-3' (5.15 ppm, $J = 6.0$ Hz), sowie ein AB-System für die Methylenprotonen H-2' (H-2 $_{\alpha}$ 2.85 ppm, dd und H-2 $_{\beta}$ 2.46 ppm) auf. Nur die Niederfeldhälfte des AB-Systems ist durch Kopplung mit H-1' und H-3' in acht Linien aufgespalten; an den beiden Hochfeldlinien ist eine schwache Signalverbreiterung zu erkennen, die durch Kopplung mit H-1' verursacht wird. Man kann aus der auftretenden Spinkopplung auf Grund der Karplus-Beziehung¹⁰ folgern, dass sowohl H-1' als auch H-3' einen Diederwinkel zum α -ständigen H-2' von etwa 0–20° bilden. Der Isochinolinrest und die OH-Gruppe müssen also syn zueinander stehen. Dies entspricht auch der Erwartung, dass bei der Natriumborhydrid-Reduktion der Metallkomplex von der weniger gehinderten Seite des Moleküls angreift.

Bei der Reduktion von III mit LAH bei Raumtemperatur tritt drastischer Abbau ein, u.a. wird 6,7-Dimethoxy-isochinolin gebildet.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmp. wurden im Kupferblock bestimmt und sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden mit dem Gerät PMQ II der Fa. Zeiss, die IR-Spektren mit den Geräten SP 200 g und IR-5 der Firmen Leitz-Unicam bzw. Beckman-Instruments aufgenommen. Messung der Massenspektren erfolgte mit dem Gerät MS-9 der Fa. AEI, Manchester (Ionisierungsenergie 70 eV, Quelltemp. ca. 200°), die der NMR-Spektren mit dem Gerät HA-100 der Fa. Varian (Lösungsmittel $CDCl_3$, innerer Standard TMS).

6,7-Dimethoxy-1-(2'-brom-3'-oxo-5',6'-dimethoxy-indenyl-1'-)isochinolin (III)

6'-Acetyl-papaverin (40.0 g) wurde wie beschrieben¹ mit Hypobromit umgesetzt. Aus der ätherischen Phase schieden sich nach dem Einengen beim Stehen rote Kristalle (6.3 g) von III ab, die aus Methanol umkristallisiert wurden. Schmp. 214–215°. (Gef.: C, 57.85, H, 4.05; Br, 17.20. Ber. für $C_{22}H_{18}BrNO_5$: C, 57.91; H, 3.98; Br, 17.51%). Aus den eingeeengten Mutterlaugen von III fiel zusammen mit grossen Kristallen von III ein mikrokristalliner gelber Niederschlag aus, der durch Suspendieren in Methanol und Dekantieren von III abgetrennt und aus Methanol umkristallisiert wurde, Schmp. 258–260°. Nach Mischschmp. und UV-Spektrum identisch mit authentischem¹ 2,3,10,11-Tetramethoxy-dibenzo[*a,g*]8H-chinolizin-8-on (II).

6,7-Dimethoxy-1-(5',6'-dimethoxy-indenyl-1'-)isochinolin (IV)

Verbindung III (600 mg) wurde in 20 ml abs. THF gelöst und zu einer Suspension von 200 mg LAH in 50 ml abs. Aether unter Rühren und Erwärmen auf dem Wasserbad so zutropft, dass das Lösungsmittelgemisch schwach siedete. Nach dem Zugeben wurde noch eine Std. unter Rühren am Rückflusskühler erhitzt, mit Eis gekühlt, überschüssiges LAH durch Wasser zersetzt, die Aetherphase abgegossen und der anorganische Rückstand mehrmals mit Aether ausgezogen. Nach Filtration über Al_2O_3 nach Brockmann und Einengen fielen 180 mg weisse Nadeln an, die aus Aether-THF umkristallisiert wurden. Die Substanz zersetzt sich beim Umkristallisieren unter Rotfärbung. Schmp. 172°. (Gef.: C, 71.84; H, 6.15. Ber. für $C_{22}H_{21}NO_4$: C, 72.71; H, 5.83%).

6,7-Dimethoxy-1-(5',6'-dimethoxy-indanyl-1'-)isochinolin (V)

Methode I. III (700 mg) wurde wie angegeben mit LAH reduziert, die organische Phase eingedampft, der Rückstand in ca. 10 ml einer Mischung von 18 ml 5 proz. Schwefelsäure, 9 ml Eisessig und 1.5 ml wasserfreier Ameisensäure gelöst und 4 Std. mit Zinkstaub unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde vom Zink abgegossen, dieses noch einige Male mit 30 proz. Essigsäure extrahiert, die vereinigten Lösungen wurden im Eisbad abgekühlt, mit Ammoniak alkalisiert und mit Aether ausgeschüttelt. Aus der eingeeengten ätherischen Lösung schied sich ein warzig erstarrendes Öl ab, das an Kieselgel "Merck" 0.05–0.2 mm chromatographiert wurde. Fliessmittel: Benzol 80, Methanol 20. Es wurden 16 Fraktionen zu 10 ml

aufgefangen. Aus den Fraktionen 3–9 blieb nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel i. Vak. ein kristalliner Rückstand, nach Umkristallisation aus Aether/Methanol farblose Nadeln, Schmp. 155–157° (Gef.: C, 72.17; H, 6.25. Ber. für $C_{22}H_{23}NO_4$: C, 72.31; H, 6.34%).

Methode II. 250 mg III wurden direkt mit Zink im o.a. Säuregemisch 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei Methode I. Die aetherische Lösung enthielt mehrere Dragendorff-positive Substanzen und wurde durch präparative Schichtchromatographie aufgetrennt (Kieselgel PF₂₅₄; Benzol 8, Methanol 1, Aceton 1; zweimaliges Entwickeln). Es wurden 2 Substanzen in unterschiedlichen Mengen isoliert. Die Hauptschubstanz wurde als V identifiziert, das Nebenprodukt, dessen Menge zu klein war, um umkristallisiert werden zu können, war nach Schmp. (195–196°), Mischschmp. (193°) und Chromatogramm identisch mit XI.

6,7-Dimethoxy-1-(3'-oxo-5',6'-dimethoxy-indanyl-1'-)-isochinolin (XI)

Verbindung III (300 mg) wurde in 30 ml 50 proz. Essigsäure unter Erwärmen gelöst, auf Zimmertemperatur abgekühlt und mit Zinkstaub versetzt. Nach 20 Std. wurde die gelbe Lösung vom Zink abgegossen, dieses mit heissem Wasser nachgewaschen, die Lösungen mit 10 proz. Ammoniak alkalisiert und mit Aether ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat/Natriumcarbonat und Einengen der Aetherlösung blieb ein gelber, kristalliner Niederschlag zurück, nach dem Umkristallisieren aus Aether weisse Kristalle. Schmp. 196–197° (Gef.: C, 69.49; H, 5.56. Ber. für $C_{22}H_{21}NO_5$: C, 69.64; H, 5.58%).

6,7-Dimethoxy-1-(3'-hydroxy-5',6'-dimethoxy-indanyl-1'-)-isochinolin (XII)

Verbindung III (350 mg) wurde in abs. THF gelöst und zu einer Suspension von 80 mg Natriumborhydrid in Aethanol auf dem siedenden Wasserbad zutropft. Nach Beendigung des Zutropfens wurde noch eine Std. unter Rückfluss gekocht und zwei weitere Std. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Ansäuern mit Essigsäure wurden die Lösungsmittel i. Vak. weitgehend entfernt, der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, die Lösung mit 10 proz. Ammoniak alkalisiert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und dem Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. blieb ein öliger Rückstand zurück, der beim Versetzen mit Aether 213 mg Kristalle lieferte. Nach Umkristallisation hatte das dünnschichtchromatographisch einheitliche Produkt ein Schmelzintervall 222–227°. (Gef.: C, 69.15; H, 6.18. Ber. für $C_{22}H_{23}NO_5$: C, 69.28; H, 6.08%).

Oxydation von 6,7-Dimethoxy-1-(3'-hydroxy-5',6'-dimethoxy-indanyl-1'-)-isochinolin (XII) zu 6,7-Dimethoxy-1-(3'-oxo-5',6'-dimethoxy-indanyl-1'-)-isochinolin (XI)

Verbindung XII (15 mg) wurde in 1 ml 50 proz. Essigsäure gelöst und bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 50 mg Natriumdichromat in 3 ml 50 proz. Essigsäure versetzt. Nach 24 Std. wurden 50% des Reaktionsansatzes aufgearbeitet: er enthielt kein Keton XI. Der Rest des Reaktionsansatzes wurde daraufhin 2 Std. auf 50° erwärmt. Nach Alkalisieren mit Ammoniak und Ausschütteln mit Aether wurde eine Substanz isoliert, die nach dem Chromatogramm das Keton XI ist. XII war nicht mehr nachzuweisen.

Ein Versuch, XII mit aktivem Braunstein in Chloroform zu XI zu oxydieren, blieb erfolglos. Das Ausgangsmaterial wurde zurückgewonnen.

5,6-Dimethoxy-indan-1-carbonsäure (VI)

Verbindung VII⁷ (2.5 g) wurde mit 7.0 g amalgamierten Zinkspänen in 100 ml 12 proz. Salzsäure 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Zu diesem Zeitpunkt wurde eine Probe der Lösung entnommen und mit Aether ausgeschüttelt. In der Aetherphase war dünnschichtchromatographisch kein Keton mehr nachzuweisen (Kieselgel GF₂₅₄; Fließmittel: Benzol 60, Aceton 35, Essigsäure 5; Detektion: 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz¹¹). Der Reaktionsansatz wurde daraufhin vom Zink abfiltriert, der Rückstand mit 20 bzw. 10 ml heissem Wasser nachgewaschen. Beim Erkalten fiel ein Öl aus, das unter Kühlung kristallisierte. Umkristallisation aus Wasser-Methanol führte zum analysenreinen Produkt (1.4 g, entsprechend 60% Ausbeute). Schmp. 102°. (Gef.: C, 64.63; H, 6.48. Ber. für $C_{12}H_{14}O_4$: C, 64.85; H, 6.35%).

6,7-Dimethoxy-1-(5',6'-dimethoxy-indanyl-1'-)-isochinolin (V)

Verbindung VI (100 mg) wird in 5 ml analysenreinem Chloroform mit 0.5 ml Thionylchlorid eine Std. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid und Chloroform werden i. Vak. unter leichtem Erwärmen, letzte Reste des Thionylchlorids durch mehrmaliges Lösen des rohen Rückstands in abs. Benzol und Abziehen i. Vak. entfernt.

β -Methoxy- β -(3,4-dimethoxyphenyl)-aethylamin⁴ (150 mg) wird in 5 ml abs. Benzol gelöst und mit 300 mg wasserfreiem Natriumcarbonat versetzt. Zu dieser Mischung wird unter Eiskühlung und unter Rühren die Lösung des rohen Säurechlorids in 4 ml abs. Benzol getropft. Nach 2 stdg. Rühren bei Zimmertemperatur wird das Gemisch noch 20 Min. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird filtriert, das Natriumcarbonat mit Benzol gewaschen und die Benzolphase nacheinander mit 5 proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, mit 0.5 n Salzsäure und Wasser ausgeschüttelt. Die Benzol-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der braune Rückstand zur Entfernung letzter Spuren Feuchtigkeit über Phosphorpentoxid getrocknet. Das Reaktionsprodukt VIII enthielt Stickstoff, gab aber keine Reaktion mit Mayer's Reagens.

Das rohe Amid VIII wird in 3 ml abs. Benzol gelöst und mit 0.5 ml POCl₃ 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Benzol und POCl₃ wurden i. Vak. unter Erwärmen abgezogen, der Rückstand wurde in Benzol aufgenommen, mit heissem Wasser mehrmals ausgewaschen, die wässrige Lösung mit 10 proz. Ammoniaklösung alkalisiert und mit Aether ausgeschüttelt.

In der ätherischen Lösung war eine Substanz enthalten, die im Dünnschichtchromatogramm einen mit authentischem V identischen RF-Wert hatte und aus der Lösung durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel PF₂₅₄ "Merck"; Benzol 80, Methanol 10, Aceton 10) isoliert wurde. Aus Aether Kristalle, Schmp. 154–156°, im Mischschmp. mit authentischem V keine Depression. Die IR-Spektren waren deckungsgleich.

1-(5',6'-Dimethoxyindenyl-1')-5,6-dimethoxyindan (X)

Verbindung IX⁹ (5.0 g) wird in 4 g Pyridin gelöst, die Lösung in Eiswasser abgekühlt und unter Rühren mit 3.5 g Thionylchlorid tropfenweise versetzt. Die Lösung färbt sich zunächst blau, schliesslich wird sie braun-schwarz und sirupartig. Nach 2 stdg. Rühren wird das Gemisch mit Wasser versetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Aethers i. Vak. bleibt ein gelbes Öl zurück, das nach dem Reinigen an Al₂O₃ "neutral", Aktivitätsstufe I "Woelm" 120 mg Kristalle liefert, die, aus Aether/Methanol umkristallisiert, bei 115–116° schmelzen (Lit.⁹: 113–114°). (Gef.: C, 74.83; H, 7.04. Ber. für C₂₂H₂₄O₄: C, 74.97, H, 6.87%).

Danksagung—Diese Arbeit wurde durch Forschungsmittel des Landes Niedersachsen und des Fonds der Chemischen Industrie gefördert, für die wir auch an dieser Stelle danken.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H. H. Inhoffen danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit, Herrn Prof. Dr. Zinner für die IR-Spektren.

LITERATUR

- ¹ W. Wiegreb, U. Krüger, H. Reinhart und L. Faber, *Arch. Pharmaz.* **301**, 50 (1968).
- ² H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, s. 237–247. Holden-Day, San Francisco (1967).
- ³ N. S. Bhacca, L. F. Johnson und J. N. Shoolery, *NMR-Spectra Catalog*, Spektrum Nr. 227. Varian Associates (1962).
- ⁴ C. Mannich und O. Walther, *Arch. Pharmaz.* **265**, 9 (1927).
- ⁵ W. Wiegreb, *Ibid.* **301**, 672 (1968).
- ⁶ N. G. Gaylord, *Reduction with Complex Metal Hydrides*, s. 544. Interscience, New York/London (1956).
- ⁷ V. Askam und W. H. Linnell, *J. Chem. Soc.* 2435 (1954).
- ⁸ H. Krauch und W. Kunz, *Namenreaktionen der Organischen Chemie*, 3. Auflage; s. 77. A. Hüthig-Verlag, Heidelberg (1966).
- ⁹ R. Lukeš und I. Ernest, *Chem. Listy* **46**, 361 (1952); *Chem. Absts.* **47**, 6922c (1953).
- ¹⁰ M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **30**, 11 (1959); *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2870 (1963).
- ¹¹ H. Mühlemann und A. Bürgin, *Qualitative Arzneimittelanalyse*, 3. Auflage, S. 68. E. Reinhardt-Verlag, München/Basel (1956).