

Sonderdruck aus

Archiv der Pharmazie

300. Band, Heft 4, Seite 329—338

Verlag Chemie, GmbH, Weinheim / Bergstr.

W. Wiegrefe

Überführung von 1-Benzylisochinolinen in Berbinium-Salze

2. Mitt.: Strukturaufklärung eines „Alteupaverin“-Derivates $C_{21}H_{17}NO_5$ **)¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 9. September 1966)

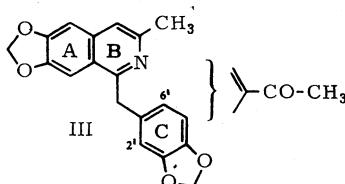
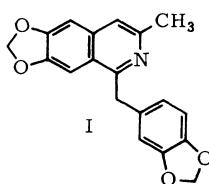
Durch chemischen Abbau, IR- und NMR-Spektren wird bewiesen, daß die Verbindung $C_{21}H_{17}NO_5$ das 1-(3',4'-Methylendioxy-6'-acetylbenzyl)-3-methyl-6,7-methylendioxy-isochinolin (IIIa) ist.

Das 1-(3',4'-Methylendioxybenzyl)-3-methyl-6,7-methylendioxyisochinolin (I) wurde früher unter dem Namen „Eupaverin“ in den Handel gebracht. Heute trägt das 1-Benzyl-3-äthyl-6,7-dimethoxy-isochinolin diese Bezeichnung. In der 1. Mitt. hatten wir beschrieben, daß aus I, für das wir den Namen „Alteupaverin“ verwenden, beim Versuch, es durch Erhitzen mit Acetanhydrid und Schwefelsäure in ein Berbinium-Salz analog dem Coralyn (II) (s. u.) zu überführen, das 1-(3',4'-Diacetoxybenzyl)-3-methyl-6,7-methylendioxy-isochinolin und — in sehr geringer Ausbeute — eine weitere tertiäre Base der Zusammensetzung $C_{21}H_{17}NO_5$, Schmp. 184—185°, entstehen. Von dieser Verbindung stand insgesamt 1,0 g für die Untersuchung zur Verfügung.

*) Herrn Prof. Dr. K. Winterfeld zum 75. Geburtstag gewidmet.

**) Auszug aus der Habilitationsschrift W. Wiegrefe, Braunschweig 1966. 1. Mitt.: Dtsch. Apotheker-Ztg. 106, 1546, 1630 (1966).

1) S. a. W. Wiegrefe, Angew. Chem. 78, 647 (1966).



Auf Grund der Elementaranalyse, des UV-Spektrums (Abb. 1) und des IR-Spektrums ($\tilde{\nu}_{C=O} = 1668/cm$) handelt es sich bei der Verbindung Schmp. 184—185° um ein Acetyl-Alteupaverin (III) mit unbekannter Lage der Acetyl-Gruppe.

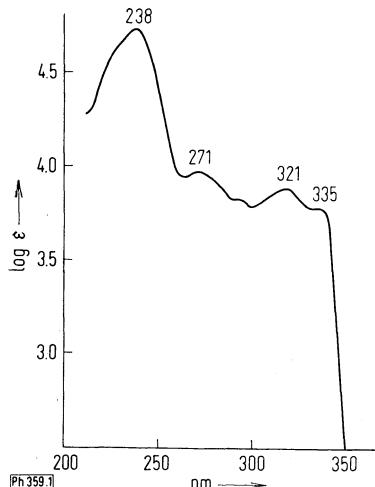
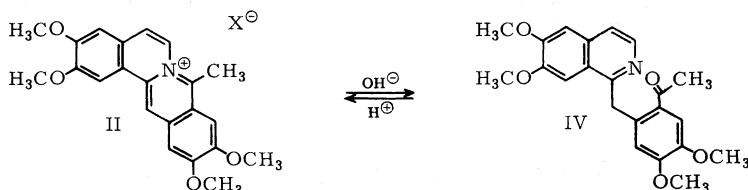


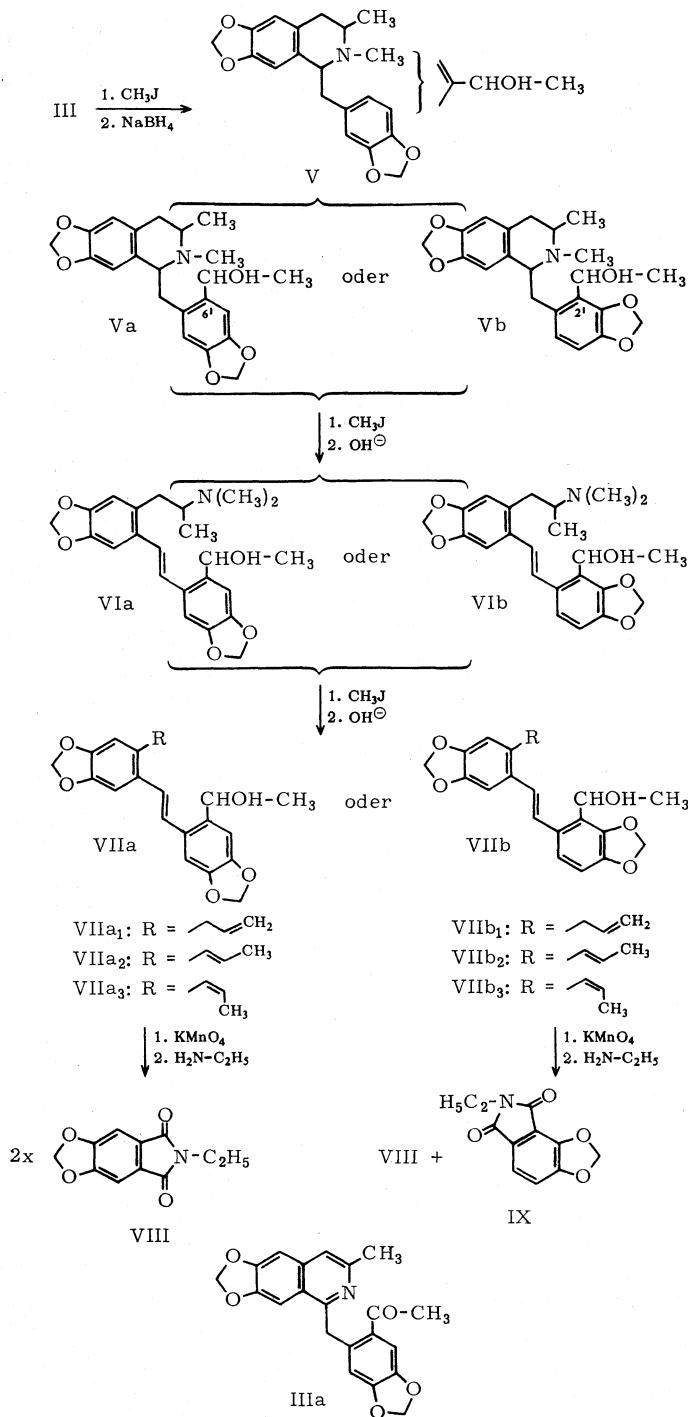
Abb. 1

Versuche, III in höherer Ausbeute zu erhalten, schlugen fehl: die Umsetzung von I mit Acetylchlorid/Zinkchlorid ergab 82% an Ausgangsmaterial zurück; mit Acetanhydrid/Aluminiumchlorid reagierte I ebenfalls nicht im gewünschten Sinne (73% zurückgewonnen), und auch der Versuch mit Acetanhydrid / Zinkchlorid bei 100° scheiterte. In den genannten Fällen fiel ein weißer Niederschlag aus, vermutlich der Komplex aus tertiärem Amin und Metallsalz. Ähnlich verhielt sich Zinn(IV)-chlorid. So blieb nur konz. Schwefelsäure als Friedel-Crafts-Katalysator für die Acylierungsreaktion übrig.

Läßt man auf Coralyn (II) Lauge einwirken, so bildet sich das sog. 6'-Acetopapaverin (IV)²⁾, das durch Säuren wieder zu II cyclisiert wird.



²⁾ W. Schneider u. Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 1459 (1920); 54, 2021 (1921).



Der Übergang IV zu II ist der Bildung Schiffscher Basen vergleichbar. Für vergleichenden Umsetzungen hat sich acetatgepufferter Eisessig bewährt; ein Versuch, den Ringschluß durch Erhitzen von III in Eisessig/Ammoniumacetat bei 100° zu erzwingen, mißlang. Beim Erhitzen mit 35proz. Salzsäure auf 140° verharzte III; unter gleichen Bedingungen reagierte IV ausschließlich zu II. Um dieses Ergebnis interpretieren zu können, war es notwendig, die Lage der Acetylgruppe in III festzulegen. Dazu sollte der in der Formelübersicht skizzierte Weg beschritten werden (V bis VII). Nach oxydativem Abbau von VII sollte die Untersuchung der Säurenfraktion Aufschluß über die Lage der Acetyl-Gruppe geben.

Während Papaverin mit Methyljodid in Methanol quaternisiert werden kann³⁾, gelang diese Reaktion bei III erst durch Erhitzen im Rohr auf 100°. Natriumborhydrid reduzierte das entsprechende N-Methyljodid glatt zum Carbinol V; diese Substanz kristallisierte nicht und wurde als N-Methyljodid analysiert. Das IR-Spektrum von V gab einen sicheren Hinweis, daß III die Acetyl-Gruppe nur an den C-Atomen 2' oder 6' tragen kann: die OH-Bande lag bei der Messung in KBr oder in Chloroform in den Konzentrationen 0,1 m, 0,01 m und 0,003 m stets bei 3125/cm⁴⁾. Diese Beobachtung beweist, daß eine intramolekulare Wasserstoff-Brückenbindung vorliegt. Damit bleiben nach Modellbetrachtungen für V nur die präzisierten Strukturen Va oder Vb übrig. Das N-Methyljodid von Va bzw. Vb, in dem diese H-Brücke aufgehoben sein muß, absorbiert dementsprechend bei 3420/cm. Die Bande ist scharf.

Die Stilbendoppelbindung in VI sollte durch Chlorkohlensäureester-Abbau nach *Knabe* und Mitarb.⁴⁾ eingeführt werden. Da dieser Abbau jedoch anomal verlief¹⁾, soll in einer späteren Mitt. darüber berichtet werden.

Das Stilben-carbinol VI wurde aus dem N-quaternisierten Tetrahydroisochinolin-carbinol V durch *Hofmann*-Abbau gewonnen. Das Stilben fluoreszierte in ätherischer Lösung blau-violett und war nach dem PC einheitlich, ein Beweis, daß der *Hofmann*-Abbau nur in einer Richtung verlaufen war. Substanz VI zeigte Extinktionsmaxima bei 296 (Buckel) und 334 nm. Damit war erwiesen, daß ein trans-Stilben vorlag. Das Spektrum entsprach dem der Laudanisin-Methin-Base⁵⁾.

Da die Base ölig war, wurde die Brutto-Zusammensetzung aus ihrem N-Methyljodid bestimmt, nachdem eine Analyse des Pikrates falsche Werte liefert hatte. Es gelang jedoch, eine kleine Menge des Pikrates über die freie Base in ihr N-Methyljodid umzuwandeln, das nach Umkristallisieren mit dem N-Methyljodid identisch war, das direkt aus der Base hergestellt wurde.

¹⁾ Diese Verdünnungsreihen wurden mit einem LiF-Prisma und 3facher Abszissendehnung im Institut für Biochemie des Bodens der Forschungsanstalt für Landwirtschaft, Braunschweig, gemessen. Herrn Prof. Dr. *Flaig* und Herrn Dr. *Beutelspacher* bin ich dafür zu Dank verpflichtet.

³⁾ *A. Pictet* und *B. Athanasescu*, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 2346 (1900).

⁴⁾ *J. Knabe* und *U. R. Shukla*, Arch. Pharmaz. 295, 871 (1962), dort Hinweise auf frühere Arbeiten.

⁵⁾ *F. v. Bruchhausen* und *J. Knabe*, Arch. Pharmaz. 287, 606 (1954).

Es wurden Versuche angestellt, inwieweit sich die Stilbendoppelbindung in VI selektiv durch Oxydation spalten ließe. Es lag nahe, die Methode anzuwenden, mit der *Battersby*⁶⁾ die aus Laudanosin hergestellte trans-Stilbenbase in Veratrumsäure und das Betain der 2-(β -Dimethylamino-äthyl)-4,5-dimethoxy-benzoesäure(1) gespalten hatte (Permanganat in Pyridin/Wasser bei 20°). Dazu war festzustellen, wie sich die sekundäre alkoholische Gruppe in VI verhielt. Unter den genannten Bedingungen entstand aus rac. Phenyl-methyl-carbinol als Vergleichssubstanz neben Acetophenon auch Benzoesäure. Die diesen Produkten entsprechenden Spaltstücke, die aus VI entstünden, ließen sich wahrscheinlich quantitativ zu 4,5-Methylendioxy-phthalsäure (Hydrastsäure) aus VIa bzw. zu 3,4-Methylendioxy-phthalsäure aus VIb oxydieren. Zur Prüfung, ob die stickstoff-haltige Seitenkette aus dem ehemaligen Tetrahydroisochinolin-Teil der Moleköl in beträchtlichem Maße angegriffen würde, setzten wir als Vergleichssubstanz β -(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylamin (Homoveratrylamin) mit Permanganat in Pyridin/Wasser um und erhielten — neben etwas unveränderter Base — carbonylhältige Spaltstücke und Säuren. Damit war der von *Battersby*⁶⁾ beschriebene Weg in unserem Fall nicht günstig.

Die Ozonspaltung nach *v. Bruchhausen* und *Gericke*⁷⁾ sollte nicht angewandt werden, da in Analogie zum Verhalten des 2-Hydroxymethyl-3,4-dimethoxy-benzaldehyds⁸⁾ zu befürchten war, daß auch der 2-(α -Hydroxyäthyl)-3,4- (oder 4,5)-dimethoxy-benzaldehyd, der aus VIb bzw. aus VIa entstünde, polymerisierte.

So blieb nur die Möglichkeit, die VI entsprechende quartäre Base zum stickstoff-freien Produkt VII umzuwandeln, das durch Permanganat zu Hydrastsäure bzw. zum Gemisch aus Hydrastsäure und 3,4-Methylendioxy-phthalsäure abgebaut werden sollte. Diese Säuren lassen sich nach *Leete*⁹⁾ als N-Äthylimide (VIII aus Hydrastsäure; IX aus 3,4-Methylendioxy-phthalsäure) säulenchromatographisch trennen. Aus VIIa sollte nur Hydrastsäure, aus VIIb dagegen die Mischung beider Phthalsäure-Derivate entstehen.

VI ließ sich ohne Schwierigkeiten quaternisieren, die quartäre Base wurde bereits beim Einengen ihrer wäßrigen Lösung i. Vak. zersetzt. Das N-freie Produkt kann die Strukturen VIIa₁₋₃ bzw. VIIb₁₋₃ haben. Das charakteristische UV-Maximum von VI-N-Methyljodid liegt bei 334 nm, das stickstofffreie Produkt absorbiert bei 335 nm. Daraus könnte geschlossen werden, daß der *Hofmann*-Abbau zu einer Substanz vom Typ VII₁ geführt hätte, bei dem die neue Doppelbindung nicht in Konjugation mit dem Chromophor stünde. Es war jedoch auffällig, daß zwar das N-freie Rohprodukt bei 163° scharf schmolz, nach mehrmaligem Umkristallisieren aber eine schwerverbrennliche Substanz entstanden war, die zwischen 153 und 165° schmolz, ohne daß die Bruttozusammensetzung verändert war. Das sprach für eine Isomerisierung, die sehr wahrscheinlich mit der neu eingeführten Doppelbindung zusammenhing; denn bei dem trans-Stilben-carbinol VI war nichts Ähnliches aufgefallen. Durch ein bei 100 MHz aufgenommenes NMR-Spektrum (Deuterochloroform als Lösungsmittel, TMS als innerer Standard) wurde deutlich, daß das stickstofffreie Abbauprodukt im wesentlichen aus VII₂ bestand.

⁶⁾ A. R. Battersby und B. J. T. Harper, J. chem. Soc. (London) 1962, 3526.

⁷⁾ F. v. Bruchhausen und P. H. Gericke, Arch. Pharmaz. 269, 120 (1931).

⁸⁾ W. Awe und W. Wiegrefe, Arch. Pharmaz. 296, 499 (1963).

⁹⁾ E. Leete, J. Amer. chem. Soc. 85, 473 (1963).

Das Signal für 3 Protonen bei $\tau = 8,15$ ppm war zu einem Dublett ($j = 7$ Hz) aufgespalten, was beweist, daß die Methylgruppe an einem α -C-Atom steht, das seinerseits ein Proton trägt. Für eine endständige CH_2 -Gruppe wäre dagegen ein Multiplett bei $\tau = 5,3$ ppm zu erwarten gewesen. Außerdem ist zu erkennen, daß die o. a. Isomerisierung zu einer Beimengung von VII₃ geführt hat: jeder peak des Dubletts zeigt eine Feinaufspaltung.

Durch Abbau des N-freien Produktes VII mit überschüssigem Permanganat und übliche Aufarbeitung⁹⁾ wurde eine Säurenfraktion erhalten; carbonylhaltige Substanzen konnten mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung nicht mehr nachgewiesen werden. Die Säurenfraktion wurde zur Identifizierung mit Äthylamin zu entsprechenden N-Äthylimid-Derivaten (nur VIII oder VIII zusammen mit IX) umgesetzt, die zur Reinigung sublimiert wurden.

Die DC des Sublates ergab, daß eine Substanz vorlag, die den gleichen Rf-Wert hatte (0,51) wie authentisches Hydrastsäure-N-äthylimid (VIII)¹⁰⁾ und die gleiche gelbgrüne Fluoreszenz auf der Platte im langwelligen UV-Licht zeigte. Im kurzwelligen Licht waren daneben noch zwei Flecke bei Rf 0,19 und 0,08 (Spuren) zu sehen, von denen die Substanz bei 0,19, die mengenmäßig etwa 1/5 der Substanz vom Rf 0,51 ausmachte, hellblau fluoreszierte. Leete⁹⁾ teilt mit, daß das 3,4-Methylen-dioxy-phthalsäure-N-äthylimid (IX) eine hellblaue Fluoreszenz zeigt. Durch mehrfache Dickschichtchromatographie wurde der blau fluoreszierende Stoff dc einheitlich gewonnen; wir erhielten auf diese Weise 5,5 mg einer ölichen Substanz, die nach dem entsprechenden Test von Feigl¹¹⁾ keinen Stickstoff enthielt, demnach auch nicht das N-Äthylimid IX sein konnte. Das kann auch aus folgender Überlegung geschlossen werden: Leete¹²⁾ gibt für VIII den Rf-Wert 0,30 an, für IX den Wert 0,18. Wir fanden für authentisches VIII den Rf-Wert 0,51. Nimmt man VIII als Standard ($R_{st} = 1,0$) und bezieht darauf den Rf-Wert von IX, so ergibt sich für IX ein R_{st} -Wert von 0,60. Unsere hellblaue fluoreszierende Substanz, von der zu ermitteln war, ob es sich um IX handelte, hätte bei Rf 0,19 den R_{st} -Wert 0,38.

Durch mehrfache Säulenchromatographie des Rohsublates aus dem Abbau konnte Hydrastsäure-N-äthylimid (VIII) dc einheitlich gewonnen werden, das nach dem Umkristallisieren bei 165° schmolz und im Mischschmp. mit authentischer Substanz¹⁰⁾ keine Depression zeigte. Bei der säulenchromatographischen Abtrennung von VIII wurden aus einer Fraktion 2,2 mg einer kristallinen Substanz erhalten, die nach dreimaligem Umkristallisieren 0,8 mg einer bei 153° schmelzenden Verbindung ergaben, die nach dem IR-Spektrum ($\tilde{\nu}_{C=O} = 1738/\text{cm}$) ein Fünfring-Lakton sein kann. Auf eine eindeutige Identifizierung mußte aus Substanzmangel verzichtet werden.

¹⁰⁾ W. Reeve und H. Myers, J. Amer. chem. Soc. 73, 1371 (1951).

¹¹⁾ F. Feigl, Spot Tests, Vol. II, S. 72. Elsevier Publishing Co., Amsterdam 1954.

¹²⁾ Ich danke Herrn Prof. Leete, Minneapolis, Minnesota (USA) für diese Privatmitteilung und ein Muster Hydrastsäure-N-äthylimid.

Aus der Tatsache, daß aus III nur Hydrastsäure-N-äthylimid VIII entstanden ist, folgt, daß die Ringe A und C im Acetyl-Alteupaverin III beide 1,2,4,5-tetra-substituiert sind. Dies bedingt, daß die Acetylgruppe am C-6' stehen muß; III ist daher zu IIIa zu präzisieren.

Mit diesem Abbau-Befund stehen IR-spektroskopische Daten in Einklang: Banden im Bereich 800 bis 810/cm sind für die 1,2,3,4-Tetrasubstitution charakteristisch, Schwingungen zwischen 855 und 870/cm röhren von der 1,2,4,5-Tetrasubstitution her¹³⁾.

Tabelle 1
IR-Banden in KBr

Substanz V	865/cm
Substanz V—N-Methyljodid	872/cm
Substanz VI	870/cm
Substanz VI—N-Methyljodid	852/cm, unscharf
Substanz VII	852/cm

Nach der Hydrierung des Ringes B in III treten in allen weiteren Abbauprodukten IR-Banden auf, die in einigen Fällen nur geringfügig außerhalb der angegebenen Grenzen für die 1,2,4,5-Tetrasubstitution liegen. Eine Bande zwischen 800 und 810/cm wird nie beobachtet. *Takao*¹⁴⁾ berichtet dagegen, daß das Benzo[c]phenanthridin-Derivat X, das 1,2,3,4- und 1,2,4,5-substituiert ist, Banden bei 804, 848, 869 und 883/cm zeigt.



Der spektroskopische Beweis für die 1,2,4,5-Substitution auch des Ringes C in III und seiner Abbauprodukte wurde durch das NMR-Spektrum von VII erbracht, das im Bereich der Aromaten-Protonen nur Singletts zeigt. Das schließt o-ständige Protonen aus¹⁵⁾, die bei einer 1,2,3,4-Substitution vorhanden sein müßten, und beweist damit, daß der Ring C in III das 1,2,4,5-Substitutions-Muster aufweist.

¹³⁾ H. A. Staab, Einführung in die theoretische organische Chemie, 4. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1964, S. 276.

¹⁴⁾ N. Takao, Chem. Pharm. Bull. Japan 11, 1308 (1963).

¹⁵⁾ L. Pohl und W. Wiegrefe, Z. Naturforsch. 20b, 1032 (1965).

Beschreibung der Versuche

Cyclisierungsversuch

5 mg III wurden mit 1 ml Eisessig und 200 mg Ammoniumacetat 30 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Es trat keine coralynartige Fluoreszenz auf.

10 mg III wurden in 2 ml rauchender Salzsäure 1 Std. im Rohr auf 140° erhitzt. Die Lösung war farblos, zeigte keine Fluoreszenz, gab mit *Mayers* Reagens keine Reaktion und enthielt Verkohlungsprodukte. Unter gleichen Bedingungen entstand aus IV Verbindung II, Verkohlungsprodukte waren kaum wahrnehmbar.

Umsetzung von III mit Methyljodid

250 mg III wurden in 4 ml Methyljodid suspendiert und im Rohr 1 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen erhielt man 243 mg zitronengelbe Spieße, Schmp. 245° (Zers.). Die Substanz läßt sich aus Wasser umkristallisieren, nimmt dabei Kristallwasser auf, schmilzt bei 185°, wird bei 220° wieder fest und zersetzt sich dann. Die wasserhaltige Substanz wurde aus Aceton am Durchlaufextraktor umkristallisiert, schmilzt dann bei 205° unter Gasentwicklung, wird auch in diesem Fall wieder fest und zersetzt sich ab 230°.

$C_{22}H_{20}NO_5J$ (505,3) Ber.: C 52,29 H 3,99
Gef.: C 52,54 H 4,34

$C_{22}H_{20}NO_5J + CH_3COCH_3$ Ber.: C 52,37 H 4,57

Umsetzung von III—N-Methyljodid zu V—N-Methyljodid

0,5 g III—N-Methyljodid wurden einschl. der Mutterlaugen-Substanz in 50proz. Äthanol heiß gelöst und zu 0,5 g Natriumborhydrid in 50 ml Äthanol zugetropft. Man ließ nach kurzem Aufkochen 12 Std. mit einem Bunsenventil als Verschluß stehen, zerstörte das überschüssige Boranat mit Essigsäure und gewann durch die übliche Aufarbeitung ein fast farbloses Öl (λ_{max} 291 nm), das pc einheitlich war (Schleicher & Schüll, 2043 b Mgl; *Partridge*-Mischung, org. Phase, absteigend), aber nicht kristallisierte und in dieser Form für die IR-Spektroskopie eingesetzt wurde. 30 mg dieses Öles wurden mit CKE behandelt¹⁾, die Hauptmenge in Aceton mit einem 5fachen Überschuß an Methyljodid umgesetzt. Man erhielt 410 mg weiße Kristalle, die aus Aceton am Durchlaufextraktor mehrmals umkristallisiert wurden und dann bei 230° ohne vorhergehende Verfärbung schmolzen.

$C_{23}H_{28}NO_5J$ (525,4) Ber.: C 52,58 H 5,37
Gef.: C 52,77 H 5,31

Hofmann-Abbau von V-N-Methyljodid zu VI

120 mg V-N-Methyljodid wurden am stark basischen Ionenaustauscher Merck III in 50° warmer, wäßriger Lösung in die quartäre Base übergeführt, deren Lösung i. Vak. auf 4—5 ml eingeengt, mit 5 ml 40proz. KOH versetzt und 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt wurde. Die ölige Abbau-Base wurde nach dem Verdünnen mit Wasser in Äther aufgenommen, die Ätherphase fluoreszierte stark. Die Base war pc einheitlich (Bedingungen s. o.), aber nicht zu kristallisieren. Die äthanol. Lösung gab mit äthanol. Pikrinsäurelösung 78 mg eines feuerroten Pikrates (Schmp. 169°), das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 175° schmolz.

$C_{23}H_{27}NO_5 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (626,6) Ber.: C 55,59 H 4,83
Gef.: C 57,16 H 5,18

Vor kurzem fanden wir ¹⁸⁾, daß das 3-(α -Hydroxy-3',4'-dimethoxy-benzyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin in Äthanol mit Pikrinsäure den entspr. Äthyläther liefert (100 MHz NMR:

¹⁸⁾ E. Roesel, unveröffentl. Versuche, Braunschweig 1966.

Quartett bei $\tau = 6,38$ ppm, 2 Protonen; Triplet bei $\tau = 8,72$ ppm, 3 Protonen; $j = 7$ Hz), der sehr leicht wieder zum Carbinol gespalten werden kann. Nach der Elementaranalyse könnte auch bei der Pikratbildung aus VI ein Äthyläther entstanden sein. VI-Äthyläther-Pikrat $C_{25}H_{31}NO_5 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (654,6) Ber.: C 56,88; H 5,23.

In einem neuen Ansatz wurden 135 mg V-N-Methyljodid wieder nach Hofmann abgebaut, die Des-Base aber sofort in Äther/Aceton 3:1 mit Methyljodid quaternisiert. Wir erhielten 92 mg weiße Kristalle, Schmp. 247—250°, gelbe Verunreinigungen blieben in der Mutterlauge. Durch viermaliges Umkristallisieren aus Wasser unter großen Verlusten wurden analysenreine Kristalle vom Schmp. 258,5—259° erhalten.

$C_{24}H_{30}NO_5J$ (540,4) Ber.: C 53,33 H 5,70
Gef.: C 53,09 H 5,59

Hofmann-Abbau zum stickstofffreien Produkt VII

350 mg VI-N-Methyljodid wurden in die quartäre Base verwandelt. Bei einer Dampftemperatur von 25° wurde die wäßrige Lösung bis fast zur Trockne eingeengt. Dabei trat bereits starker Trimethylamin-Geruch auf. Der Rückstand wurde mit 5 ml Wasser und 2 Tr. 40proz. KOH verrührt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Da die Wasserphase noch stark mit *Mayers* Reagens reagierte, wurde sie mit dem gleichen Vol. 40proz. KOH versetzt und 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, abgekühlt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nachdem Reste des Methylenchlorids i. Vak. entfernt worden waren, wurde wieder erhitzt und erschöpfend ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchloridlösungen wurden 3mal mit 20 ml 0,5 n HCl extrahiert, um Restbasen zu entfernen, dann 3mal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat mit einer Spur Soda getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieben 210 mg einer kristallinen Verbindung zurück, die bei 163° schmolz. Nach dreimaligem Umkristallisieren war ein Isomerengemisch vom Schmelzbereich 153—165° entstanden.

$C_{21}H_{21}O_5$ (352,4) Ber.: C 71,58 H 5,72
Gef.: C 71,33 H 5,54

Abbau von VII mit Permanganat

290 mg VII wurden in 30 ml einer Mischung Pyridin/Wasser 1:1 gelöst und bei Raumtemp. unter Rühren mit 1 g Kaliumpermanganat versetzt. Nachdem die Reaktion 4 Std. bei Raumtemp. durchgeführt worden war, ließen wir noch 20 Min. auf dem Wasserbad reagieren. Letzte Reste von Permanganat wurden durch Zutropfen von Methanol zerstört. Der Braунstein wurde abgenutscht, mit Pyridin/Wasser nachgewaschen, die Lösung eingeengt und mit Salzsäure angesäuert. Ein Tropfen dieser Lösung gab mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung keine Trübung. Daraufhin wurde mit Äther ausgeschüttelt und 40 Std. perforiert. Aus der Ätherphase gewannen wir 254 mg eines dunkelbraunen, harzartigen Rückstandes. Eine Hälfte wurde in Äthanol aufgenommen, mit je 5 ml einer 33proz. Äthylamin-Lösung 2mal abgedampft, der Rückstand 5 Min. im Metallbad auf 180° erhitzt und dann bei 150° (Badtemp.) und 10^{-5} Torr sublimiert. Man erhielt ein klebriges, kristallines Sublimat mit einer rotbraunen Beimengung.

Untersuchung des Sublates

Das Sublat wurde dc nach den Angaben *Leetes*¹²⁾ untersucht (Aluminiumoxid „G“ Merck, 15 g pro Platte 20 × 20 cm, 2 Std. bei 110° aktiviert, über $CaCl_2$ abgekühlt; Laufmittel: Benzol; Temp.: 23°). Durch Säulenchromatographie an neutralem Aluminiumoxid „Woelm“, Aktivitätsstufe III, mit Benzol-Petroläther (60—70°) 1:1, später mit reinem

Benzol, wurde das Sublimat fraktioniert. Die dc einheitlichen Fraktionen wurden eingeengt und ergaben nach der Kristallisation aus Methanol VIII, Schmp. 165°. Der auf der Platte blau fluoreszierende Stoff wurde mit Methanol von der Säule eluiert und dickschicht-chromatographisch von VIII getrennt. Aus dieser Fraktion erhielten wir das Fünfring-lakton, das aber selbst nicht fluoreszierte.

Hydrastsäure-N-äthylimid wurde ohne nennenswerte Abweichung von der Lit.-Vorschrift¹⁰⁾ hergestellt.

Rac. Phenyl-methyl-carbinol

Zu der Suspension von 3 g Natriumboranat in 40 ml Äthanol wurden 9 g Acetophenon zugegeben. Die übliche Aufarbeitung gab 8,0 g (88% d. Th.) Phenyl-methyl-carbinol. Sdp.₁ 51—52°, n_D^{21,3} 1,5261 [Lit. ¹⁷⁾ : 1,5269].

Oxydation von Phenyl-methyl-carbinol

1,25 g Phenyl-methyl-carbinol wurden in 10 ml Pyridin und 10 ml Wasser bei Raumtemp. mit 1 g Kaliumpermanganat portionsweise versetzt. Nach 2 Std. war das Permanganat verbraucht; die alkalische Lösung wurde vom Braunstein abgenutscht und enthielt Benzoesäure, Acetophenon (2,4-Dinitrophenylhydrazon isoliert) und etwas unverändertes Carbinol.

Oxydation von Homoveratrylamin

1,5 g Homoveratrylamin in 25 ml 50proz. Pyridin wurden mit 0,5 g Kaliumpermanganat nach und nach versetzt. Die Aufarbeitung lieferte Veratrumaldehyd (2,4-Dinitrophenylhydrazon), Veratrumsäure und unveränderte Ausgangsbase, die pc identifiziert wurde.

Die Schmp. sind unkorrigiert angegeben. Die UV-Spektren wurden mit dem Zeiss-Gerät PMQ II, die IR-Spektren mit dem Beckman-Spektrophotometer IR 5 und die NMR-Spektren mit dem Varian-Gerät HR 100 bzw. HA 100 gemessen.

Die Elementaranalysen wurden von Herrn Dr. O. Pfundt, Göttingen, durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. Auterhoff und Herrn Prof. Dr. Bersch schulde ich Dank für die im Institut für Pharmazeutische Chemie aufgenommenen IR-Spektren, Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Inhoffen und Herrn Prof. Dr. Perkampus danke ich verbindlich für die NMR-Spektren, die im Institut für Organische Chemie von Herrn Dr. Pohl gemessen wurden.

Herrn Prof. Dr. Awe danke ich für ausführliche Diskussionen auch an dieser Stelle.

¹⁷⁾ P. L. Cook, J. org. Chemistry 27, 3873 (1962).

Anschrift: Priv.-Doz. Dr. W. Wiegrebe, 33 Braunschweig, Pockelsstr. 4.

[Ph 359]