

15)

Sonderdruck aus

Archiv der Pharmazie

300. Band, Heft 8, Seite 708—716

Verlag Chemie, GmbH, Weinheim / Bergstr.

W. Wiegrebe

Das Verhalten von Methylendioxybenzylisochinolininen unter den Bedingungen der Coralyn-Reaktion

W. Wiegrebe

Das Verhalten von Methylendioxybenzylisochinolinen unter den Bedingungen der Coralyn-Reaktion*)

3. Mitt.: Studien zur Überführung von Benzylisochinolin in Berbinium-Salze

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 8. Februar 1967)

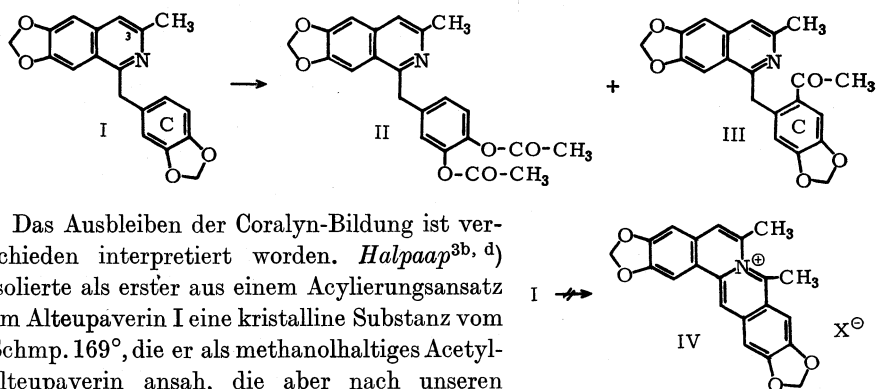
1-(3'-Methylbenzyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin und — im Gegensatz zu Literaturangaben — 1-(3',4'-Methylendioxybenzyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin lassen sich in Coralyn-Derivate überführen. Aus 3-Methyl-papaverin entsteht 6'-Acetyl-3-methyl-papaverin, aber kein Coralyn-Analoges. Diese Befunde widerlegen die Auffassung, nach der eine Methylendioxy-Substitution des Benzylrestes in 1-Benzylisochinolin die Coralyn-Reaktion verhindert und beweisen die Überlegungen von *Halpaap*, der das Versagen der Ringschlußreaktion vom 6'-Acetyl-alteupaverin zum Coralyn-Derivat auf die Substitution am C-3 zurückführt.

In voraufgegangenen Mitteilungen^{1) 2)} wurde über Umsetzungen des 1-(3',4'-Methylendioxybenzyl)-3-methyl-6,7-methylendioxyisochinolins I (sog. „Alteupaverin“) unter den Bedingungen der Coralyn-Reaktion (Erhitzen mit Acetanhydrid und konz. Schwefelsäure) berichtet. Aus I entstehen dabei II und III. Eine dem Coralyn analoge Verbindung — etwa IV — läßt sich jedoch nicht nachweisen.

*) Auszug aus der Habilitationsschrift *W. Wiegrebe*, Braunschweig 1966.

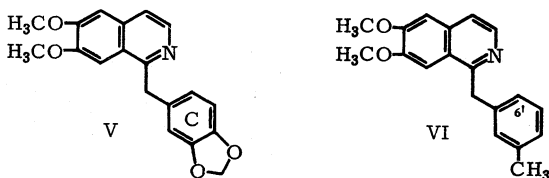
¹⁾ *W. Wiegrebe*, Dtsch. Apotheker-Ztg. *106*, 1546, 1630 (1966).

²⁾ *W. Wiegrebe*, Arch. Pharmaz., *300*, 329 (1967).



Das Ausbleiben der Coralyn-Bildung ist verschieden interpretiert worden. *Halpaap*^{3b, d)} isolierte als erster aus einem Acylierungsansatz am Alteupaverin I eine kristalline Substanz vom Schmp. 169°, die er als methanolhaltiges Acetylalteupaverin ansah, die aber nach unseren Untersuchungen¹⁾ II ist. *Halpaap* führte das Mißlingen der Coralynbildung aus dem vermeintlichen Acetylalteupaverin auf die Methylsubstitution des C-3 zurück. *Hertel*^{3c)} führte ein Experiment durch, das seiner Meinung nach die Argumentation *Halpaaps* widerlegte: es gelang ihm nicht, 1-(3',4'-Methylendioxybenzyl)-6,7-dimethoxyisochinolin (V) „trotz mannigfacher Variationen“ zu einem coralynartigen Stoff umzusetzen. *Hertel* sieht darin den Beweis dafür, daß nicht die Methylgruppe am C-3, sondern „die Methylendioxygruppe am Ring C dem Ringschluß hindernd entgegenwirkt“.

Die Coralynbildung aus 1-Benzylisochinolininen läuft in mehreren Schritten ab. *Halpaap*^{3b)} ging bei seinen Überlegungen von der Reaktionsstufe der bereits acylierten Benzylisochinoline aus; bei *Hertel*^{3c)} ist dieser Ausgangspunkt nach dem oben zitierten Wortlaut wahrscheinlich. Für die Entscheidung zwischen beiden Auffassungen ist die von *Hertel*^{3c)} versuchte Umsetzung von V zum Coralyn-Analogen sehr wichtig. Dieses Experiment sollte daher wiederholt werden. Aus dem Verhalten von I war bekannt, daß die Methylendioxygruppe relativ leicht verseift wird. Wir suchten daher nach einer Verbindung, die als Vergleichssubstanz für V brauchbar war, ohne eine Methylendioxygruppe zu tragen.

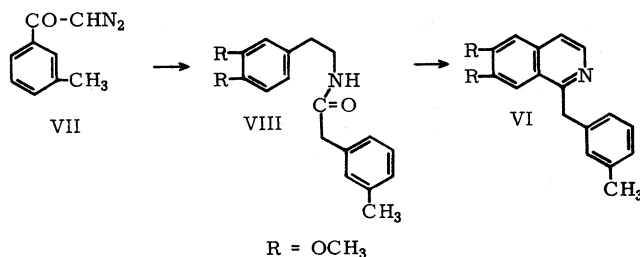


Dafür ist 1-(3'-Methylbenzyl)-6,7-dimethoxyisochinolin (VI) günstig, da die 3,4-Methylendioxygruppe und die p-Methylgruppe etwa gleichstarke elektronenliefernde Substituenten sind. Die *Hammetsche* σ -Konstante für den 3,4-Methylen-

³⁾ a) *W. Awe*, *Angew. Chem.* 59, 32 (1947); b) *H. Halpaap*, Diss. Braunschweig 1950, S. 20; c) *O. Hertel*, Diss. Braunschweig 1953, S. 14; d) *W. Awe*, *H. Halpaap* und *O. Hertel*, *Arzneimittel-Forsch.* 10, 936 (1960).

dioxy-Substituenten beträgt $-0,159$, für die *p*-Methylgruppe $-0,170$ ⁴⁾. Die Fähigkeit des Substituenten, Elektronen zu liefern, beeinflußt aber Acylierungsreaktion und Ringschluß. Nach *McGary* und Mitarbeitern⁵⁾ sind die *Hammetschen* σ -Konstanten nur bedingt für Aussagen brauchbar, die sich auf die elektrophile Kernsubstitution beziehen, zu denen die Acylierung gehört. Trotz dieser Einschränkung für den ersten Teilschritt der Gesamtreaktion wurde VI synthetisiert und der üblichen Acylierungsreaktion bei 130° unterworfen, um das zu erwartende Coralyn-Derivat mit Lauge in die 6'-Acetyl-Verbindung von VI umzuwandeln (dieser letzte Reaktionsschritt ist der Überführung des Coralyns in das 6'-Acetyl-papaverin analog¹⁾)).

Für die Synthese von VI war folgender Weg beschrieben worden: 3-Methylbenzoesäure wurde über ihr Chlorid in das Diazoketon VII übergeführt, das nach *Arndt-Eistert*⁶⁾ in Gegenwart von β -(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylamin in das Amid VIII verwandelt wurde. Ringschluß nach *Bischler-Napieralski*⁶⁾ und nachfolgende Dehydrierung liefert VI, eine schlecht kristallisierende Base, die als Pikrat analysiert wurde.



VI wurde bei 130° mit Sulfoessigsäure umgesetzt. Neben Ausgangsmaterial entstand ein Substanzengemisch, in dem noch 8 Verbindungen nachzuweisen waren. Die saure Reaktionslösung zeigte die typische Coralyn-Fluoreszenz, und es gelang durch Säulen- und Schichtchromatographie, den coralynartigen Stoff so weit anzureichern, daß er durch sein Fluoreszenzspektrum in $0,1\text{ n HCl}$ (λ_{max} : 512 nm) sicher nachzuweisen war. Das Coralyn selbst liefert ein Fluoreszenzlicht mit einem Maximum bei 516 nm . Die Fluoreszenz verschwand beim Alkalisieren (6'-Acetyl-Verbindung) und trat beim Ansäuern wieder auf.

Zur näheren Identifizierung sollte das angereicherte coralynartige Produkt — wahrscheinlich IX — in sein Hexahydroderivat überführt werden, um diese Verbindung mit authentischem 2,3-Dimethoxy-9,13-dimethyl-berbin (X)⁷⁾ zu vergleichen. Es war geplant, X aus XI durch Umsetzung mit Acetaldehyd bzw. seinem Diäthylacetal analog der Synthese des Coralyns durch *A. Pictet* und *S. Malinowski*⁸⁾ zu gewinnen. VIII wurde zum

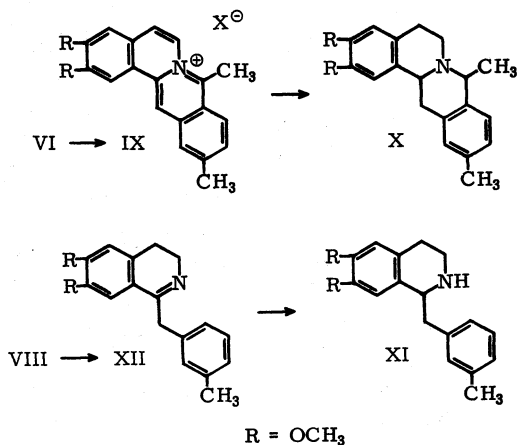
⁴⁾ *J. Hine*, Reaktivität und Mechanismus, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960, S. 70.

⁵⁾ *C. W. McGary, Y. Okamoto und H. C. Brown*, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 3037 (1955).

⁶⁾ *H. Krauch und W. Kunz*, Namenreaktionen der organischen Chemie, 2. Aufl., A. Hüthig Verlag, Heidelberg 1962, S. 18 bzw. 55.

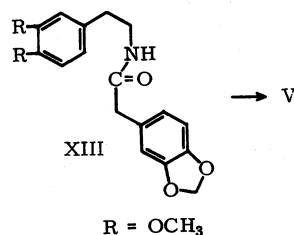
⁷⁾ „Berbin-Nomenklatur“ s. *W. Awe*, *Arch. Pharmaz.* **270**, 156 (1932).

⁸⁾ *Ber. dtsch. Chem. Ges.* **46**, 2688 (1913).



3,4-Dihydroisochinolin-Derivat XII zyklisiert, die Reduktion von XII ergab ein als wasserhaltiges Hydrochlorid vorzüglich kristallisierendes sekundäres Amin XI, das sich jedoch weder mit Acetaldehyddiäthylacetal und 15proz. HCl auf dem Wasserbad, noch mit Acetal und 2 n HCl im Rohr bei 100° zum Berbin X umwandeln ließ. Beim Versuch, XI mit freiem Acetaldehyd und Säure im Rohr umzusetzen, entstanden teerartige Produkte. In allen Fällen zeigte das DC, daß bestenfalls Spuren einer neuen Base entstanden waren.

Nach dem Vorversuch an Verbindung VI wurde Substanz V auf folgendem Weg hergestellt: β -(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylamin (Homoveratrylamin) und (3,4-Methylendioxyphenyl)-essigsäure (Homopiperonylsäure*) wurden zum Amid XIII umgesetzt, das wie VI zu V weiterverarbeitet wurde. C. Mannich und O. Walther⁹⁾ hatten V durch gleichzeitige Cyclisierung und Methanolabsplattung aus N-Homopiperonyl- $[\beta$ -methoxy- β -(3,4-dimethoxyphenyl)]-äthylamin gewonnen.

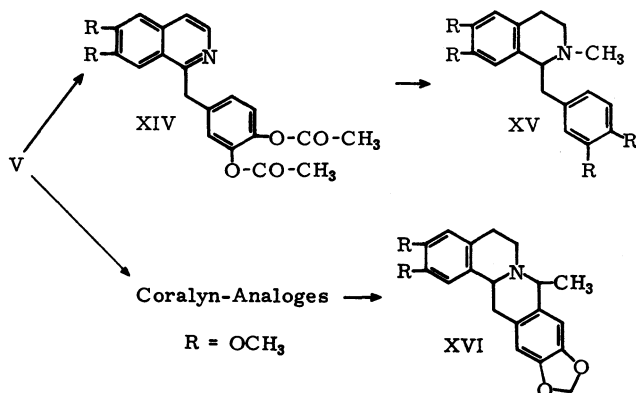


Substanz V wurde bei 130° mit Sulfoessigsäure umgesetzt. Neben Verkohlungsprodukten erhielten wir das Salz einer quartären Base und als Hauptprodukt eine tertiäre Base, die nach dem IR-Spektrum ($\tilde{\nu}_{C=O} = 1766/\text{cm}$) und entsprechend ihrem Verhalten gegenüber Lauge als Diacetat XIV anzusprechen ist. Sie wurde in Analogie zu II¹⁾ durch Verseifen, Quaternisieren, O-Methylierung und Reduktion in Laudanosin XV überführt.

Die aus V entstandene quartäre Verbindung zeigte nach dem Lösen in 0,1 n HCl die typische Coralyn-Fluoreszenz mit einem Maximum des Fluoreszenzlichtes bei 513 nm. Es gelang, diesen Stoff in die zugehörige Hexahydrobase XVI zu überführen, die durch Elementaranalyse, UV- und IR-Spektrum charakterisiert wurde.

*) Der Fa. E. Merck AG., Darmstadt, die diese Arbeit durch Chemikalienspenden gefördert hat, möchte ich verbindlich danken.

⁹⁾ Arch. Pharmaz. 265, 9 (1927).

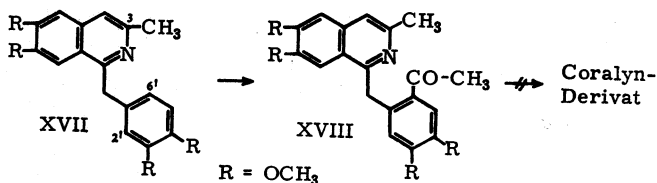


Da es entgegen den Angaben *Hertels* doch gelungen war, V in das als Hexahydroderivat charakterisierte Coralyne-Analoge umzuwandeln, steht damit fest, daß eine Methylendioxy-Substitution des Benzylrestes in 1-Benzylisochinolin die Umsetzung zu einem Coralyne-Abkömmling über ein 6'-Acetyl-Derivat zwar erschwert, aber nicht gänzlich verhindert. Dieser Befund ist für die analytische Verwertung der Coralyne-Reaktion von Interesse^{3d}). Die Methylendioxygruppe am Ring C in III konnte also nicht der ausschlaggebende Grund dafür sein, daß III nicht zu einem coralyntypigen Stoff weiterreagiert. Wir prüften nach diesem Ergebnis die *Halpaapsche* Auffassung^{3b}), daß durch die Methylgruppe am C-3 in III der Ringschluß unterbunden wurde. Zu diesem Zweck stellten wir 3-Methyl-papaverin XVII nach ¹⁰) her. Während Papaverin (XVII ohne C-3-Methylgruppe) schon bei Raumtemperatur mit Sulfoessigsäure zum Coralyne-sulfoacetat reagiert, konnte XVII auch unter energischen Bedingungen nicht zu einem Stoff mit Coralynefluoreszenz umgesetzt werden. Wir erhielten eine tertiäre Base, deren IR-Spektrum eine Acetophenon-Gruppe auswies ($\tilde{\nu}_{\text{C=O}} = 1675/\text{cm}$). Die Elementaranalyse sprach für ein Acetyl-3-methyl-papaverin. Die Lage der Acetylgruppe wurde hauptsächlich durch NMR-Spektren festgelegt. Durch Quaternisieren der Acetylverbindung und Reduktion entstand aus dem Acetophenon-Derivat der entsprechende Tetrahydroisochinolin-Abkömmling mit einer sekundären alkoholischen Hydroxylgruppe, deren OH-Valenzschwingung bei $3135/\text{cm}$ liegt und beim erneuten Quaternisieren nach $3310/\text{cm}$ verschoben wird. Das beweist zusammen mit NMR-Ergebnissen¹¹), daß eine H-Brücke zum Stickstoff vorliegt. Nach Modellbetrachtungen kommen demnach nur die Positionen 2' oder 6' in XVII für die Acetylgruppe in Betracht. Die Auswertung der NMR-Spektren mehrerer Isochinolin- und Berbin-Derivate bekannter Struktur¹¹) zeigte, daß im Bereich der aromatischen Protonen nur

¹⁰) D. R. P. 550122, *E. Merck*, Darmstadt; C. 1931 II, 1196.

¹¹) Die NMR-Spektren der untersuchten Verbindungen und die Herstellung der Derivate des 6'-Acetyl-3-methyl-papaverins sind ausführlich besprochen bei *L. Pohl* und *W. Wiegrebe*, Kernresonanzuntersuchungen an Benzylisochinolin, *Z. Naturforsch.* 20b, 1032 (1965).

zwischen ortho- und meta-ständigen Protonen Spin-Spin-Kopplung auftritt. Para-ständige Protonen geben nur Einzelsignale, sofern zwischen ihnen zwei Methoxy-Gruppen stehen. Das vereinfacht die Entscheidung zwischen der 2'- und der 6'-Lage der Acetylgruppe im Acetyl-3-methyl-papaverin: das NMR-Spektrum wies im Bereich der Aromaten-Protonen nur Einzelsignale auf. Dies schließt die Möglichkeit ortho-ständiger Protonen aus. Damit ist erwiesen, daß aus 3-Methyl-papaverin XVII 6'-Acetyl-3-methyl-papaverin XVIII entstanden ist.



Substanz XVIII wurde durch Säure nicht zu einem Coralyn-Derivat zyklisiert. Das beweist eindeutig die von Halpaap vertretene Auffassung^{3b)}, daß eine Methylgruppe am C-3 der 1-Benzylisochinoline deren Umsetzung zum Coralyn-Derivat unterbindet.

Beschreibung der Versuche

1. 3-Methylbenzoylchlorid

20 g techn. 3-Methylbenzoesäure wurden mit 60 ml Chloroform und 25 g Thionylchlorid 18 Std. gekocht, Lösungsmittel und unverbrauchtes Reagens abdestilliert und Reste des Thionylchlorids mit Benzol als Schlepptomittel entfernt. Der Rückstand ergab nach der Destillation bei 85°/1 Torr 21 g (93% d. Th.) des Säurechlorids.

2. Umwandlung in das Diazoketon VII

14 g 3-Methylbenzoylchlorid wurden in die eiskalte Lösung von Diazomethan aus 35 g Nitrosomethylharnstoff in Äther getropft. Nach dem Abklingen der N₂-Entwicklung ließ man über Nacht stehen und saugte das Lösungsmittel bei Raumtemperatur ab. Dabei schieden sich die hellgelben Kristalle des Diazoketons aus, die abgesaugt und getrocknet wurden. Die Substanz reizt Haut und Schleimhäute stark. Ausbeute: 71% d. Th.

3. Umsetzung von VII mit Homoveratrylamin zu VIII

Die Lösung von 10 g Diazoketon in Äthanol wurde mit einer äthanol. Lösung von 1,2 Äquiv. Homoveratrylamin auf 70° erhitzt. Im Laufe von 3 Std. gab man unter ständigem Rühren das aus 2 g Silbernitrat mit Lauge gefällte Silberoxid portionsweise hinzu. Dann versiegte die Stickstoffentwicklung. Das Filtrat wurde eingengt, der Rückstand in Benzol aufgenommen, überschüssiges Amin mit 2 n HCl, eventuell entstandene Säure mit Natriumhydrogencarbonat entfernt und die Benzollösung nach dem Waschen mit Wasser getrocknet. Beim Einengen und Versetzen mit Äther fiel VIII aus, das aus Benzol/Äther umkristallisiert wurde. Schmp. 91°, Ausbeute: 14,8 g.

$C_{19}H_{23}NO_3$ (313,4)	Ber.: C 72,82	H 7,39
	Gef.: C 72,77	H 7,20

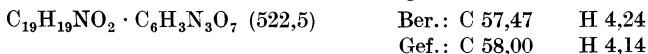
Die Mutterlauge wurde eingengt und der rotbraune Rückstand im Kugelrohr bei 10⁻⁵ Torr destilliert. Bei 60–70° ging eine N-freie Fraktion über, die nach dem Mikrosp.

DAB 6 = 228°/751 Torr (Lit.¹²⁾ 237—238°) und dem IR-Spektrum ($\tilde{\nu}_{C=O} = 1728/\text{cm}$) als 3-Methylphenyl-essigsäure-äthylester anzusehen ist. Bei 170—180° siedete eine N-haltige Fraktion, die durch Kristallisation als VIII erkannt wurde. Ausbeute an Ester: 1,7 g.

4. Ringschluß von VIII zum 3,4-Dihydroisochinolin XII und Dehydrierung zu VI

10 g VIII wurden mit 20 ml POCl_3 in 50 ml Toluol zyklisiert. Aus dem Toluol- POCl_3 -Gemisch schied sich das entsprechende 3,4-Dihydroisochinolin-Salz beim Erkalten kristallin ab; die hygroskopische Substanz wurde abgesaugt, in Wasser gelöst, die Lösung mit Äther ausgeschüttelt, um nichtbasische Verunreinigungen zu entfernen, und mit Äther überschichtet. Ein starker Stickstoffstrom, der im Scheidetrichter vom Auslauf her aufstieg, mischte beide Flüssigkeiten. Durch Ammoniakzugabe wurde die Mischung alkalisiert und die Base durch den N_2 -Strom „ausgeschüttelt“. Auf diese Weise kann eine Oxydation der Benzyl- CH_2 -Gruppe zum Keton vermieden werden¹³⁾. Die Ätherphase wurde über Natriumsulfat getrocknet, unter N_2 filtriert, i. Vak. eingengt, der Rückstand in 10 ml frisch destilliertem Tetralin aufgenommen und 5 Std. mit 1,2 g Pd-Mohr zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Äther versetzt, filtriert und die Basenfraktion mit 2 n HCl extrahiert. Die DC (Kieselgel G mit 0,1 m NaOOCCH_3 imprägniert; Laufmittel: Äthylacetat 80, Methanol 15, wasserfreie Ameisensäure 5¹⁴⁾) ergab, daß neben dem Hauptprodukt noch andere, z. T. *Dragendorff*-positive Substanzen enthalten waren. Die gewünschte Base läßt sich aus etwa gleichen T. Methanol kristallisieren; die Kristalle sind wachweich und zerfließlich. Auch das Hydrochlorid, das mehrfach aus Aceton am Durchlaufextraktor umkristallisiert wurde, war zur Analyse ungeeignet, da es nach dem Schmelzverhalten und dem IR-Spektrum ($\tilde{\nu}_{C=O} = 1715/\text{cm}$) trotz Hochvak.-Trocknung Aceton enthielt.

Die über das Salz vorgereinigte Base wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel „Merck“ im beschriebenen Laufmittel fraktioniert. Die dc einheitlichen Fraktionen wurden zum Pikrat umgesetzt, das nach viermaligem Umkristallisieren aus Äthanol konstant bei 170,5—171,5° schmilzt und in langen Nadeln kristallisiert.



5. Umsetzung von VI mit Sulfoessigsäure

1 g dc einheitliche VI-Base wurde mit der aus 5 ml Acetanhydrid und 1,0 ml konz. Schwefelsäure bereiteten Sulfoessigsäure 7 Min. zum gelinden Sieden erhitzt und dann in 50 ml Wasser gegossen. Wir erhielten eine klare Lösung mit Coralyn-Fluoreszenz. Durch Einstellen mit Ammoniak auf pH 6 und Ausschütteln mit Äther wird ein Teil des Ausgangsmaterials zurückgewonnen. Durch Ammoniakzugabe bis pH 8 und Chloroformausschüttelung erhielt man eine gelbgrün fluoreszierende Lösung, die über Aluminiumoxid nach *Brockmann* filtriert wurde. Der coralynartige Stoff blieb auf der Säule, echt tertiäre Basen (Ausgangsmaterial) wurden eluiert. Das Säulenmaterial wurde nach dem Auswaschen mit Chloroform vorsichtig ausgestoßen, zerlegt, die gelbe Zone mit methanol. Salzsäure (pH 3) extrahiert und dc im o. a. System untersucht. Im langwelligen UV-Licht sind 8 Flecke zu sehen, u. a. noch Ausgangsmaterial. Aus Strichchromatogrammen wurde die gelb fluoreszierende Zone isoliert und mit 0,1 n HCl ausgewaschen. Es bestand keine Möglichkeit, ein UV-Spektrum dieser Lösung zu messen, da die salzsaure Lösung weder durch Filtrieren über gehärtete Filter oder Zellulosepulver, noch durch Zentrifugieren absolut klar zu er-

¹²⁾ M. *Sénkowsk*i, Mh. Chem. 9, 854 (1888).

¹³⁾ W. *Wiegrebe*, Arch. Pharmaz. 297, 362 (1964).

¹⁴⁾ Vgl. E. *Stahl*, Dünnschichtchromatographie, Springer-Verlag, Berlin 1962, S. 313.

halten war. Dagegen konnte ein Fluoreszenzspektrum aufgenommen werden, das einwandfrei ein Coralyn-Derivat nachwies.

6. Umsetzung von VIII über XII zu XI

3 g VIII wurden mit 15 ml Toluol und 6 ml POCl_3 1,5 Std. zum Sieden erhitzt, das Salz des 3,4-Dihydroisochinolins XII abgetrennt und in 0,5 n H_2SO_4 mit Zinkstaub reduziert. Die Aufarbeitung ergab eine Base, die als Hydrochlorid kristallisiert wurde. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser schmolz das Hydrochlorid bei $70-80^\circ$, gab Kristallwasser bis etwa 130° ab, erstarrte und schmolz erneut bei $220-222^\circ$ (Zers.).



Struktur XI wurde durch UV-, NMR- und Massenspektren gesichert. Das UV-Spektrum (0,1 n HCl) zeigte den für Tetrahydroisochinoline typischen Verlauf ($\lambda_{\text{max}} = 293 \text{ nm}$; $\log \epsilon = 3,59$). Durch das 60-MHz-NMR-Spektrum des Hydrochlorids in D_2O (TMS als innerer Standard) wurde u. a. die Toluolgruppierung gesichert (Singulett bei $\tau = 7,61 \text{ ppm}$). Das Massenspektrum zeigte entspr.¹⁵⁾ als stärksten Peak das Signal des 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolinium-Ions (MZ 192).

7. Darstellung von XIII

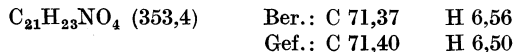
9 g Homoveratrylamin (Mol.-Gew. 181) und 9 g Homopiperonylsäure (Mol.-Gew. 180) wurden zusammen in Metallbad 1 Std. auf 200° (Badtemp.) erhitzt. Entstehendes Wasser wurde durch leichtes Vak. entfernt. Beim Abkühlen erstarrte das Amid XIII und wurde aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. $129-130^\circ$ ¹⁶⁾, Ausbeute 83% d. Th.

8. Zyklisierung und Dehydrierung zu V

10 g XIII, 20 ml POCl_3 und 50 ml Toluol wurden 1,5 Std. unter Rückfluß erhitzt und die 3,4-Dihydroisochinolin-Base wie oben beschrieben mit Benzol statt Äther „ausgeschüttelt“. Aus der Benzollösung fiel die Base kristallin an, wurde aber sofort mit 1,2 g Pd-Mohr in 20 ml Tetralin dehydriert. Die Aromaten-Base wurde über ihr Hydrochlorid gereinigt und schmolz, aus Benzol oder Äthanol umkristallisiert, bei 124° . Ausbeute über beide Stufen: 69% d. Th.

9. Acylierung von V

1 g V wurde mit Sulfoessigsäure (5 ml Acetanhydrid + 1,0 ml konz. H_2SO_4) 5 Min. gekocht, die Mischung in 100 ml Wasser gegossen, die Lösung geklärt, ammoniakalisiert und mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Man erhielt eine gelbbraune organische Phase, Teile des Niederschlages waren nur schwierig auszuschütteln. An „Aluminiumoxyd, Giulini, annähernd neutral, Akt.-Stufe III“ wurden die echt tertiären Basen (Fraktion B) vom Coralyn-Derivat (Fraktion A) abgetrennt, das mit Methanol von der Säule gewaschen wurde und nach schwachem Ansäuern eine amorphe Jodid-Fällung gab. 63 mg Jodid wurden mit Natriumborantat zum Coralydin-Analogen hydriert. Aus abs. Methanol erhielt man Kristalle, Schmp. $165-167^\circ$, die zweimal verlustreich aus abs. Methanol umkristallisiert wurden und dann bei $169,5-170^\circ$ schmolzen.



115 mg der öligen, nach dem DC leicht verunreinigten tertiären Base XIV, Fraktion B, wurden — in Analogie zu der in der 1. Mitt.¹⁾ dieser Reihe beschriebenen Umwandlung

¹⁵⁾ M. Ohashi, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, M. Shamma, W. A. Slusarchyk und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 85, 2807 (1963).

¹⁶⁾ J. S. Buck und W. H. Perkin jun., J. chem. Soc. (London) 125, 1680 (1924).

von II — in rac. Laudanosin (Schmp. 112°) überführt, das durch IR-Vergleich, Mischschmp., chromatographisches Verhalten und N-Methyljodid — Schmp. 217,5—218,5° (Lit.:¹⁷⁾ 215—217°) — charakterisiert wurde.

10. Synthese von XVII

Veratrumaldehyd wurde mit Nitroäthan in Gegenwart von n-Butylamin als Base¹⁸⁾ zum 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-2-nitro-propen(2), Schmp. 73°, kondensiert, das in Anlehnung an die Vorschrift von *Bu'Lock* und Mitarb.¹⁹⁾ mit 60% der dort angegebenen Menge Lithiumalanat zum 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-2-amino-propan reduziert wurde. Kondensation mit 1,3 Äquiv. Homoveratrumensäurechlorid in abs. Benzol, in dem getrocknetes Natriumcarbonat suspendiert ist analog¹³⁾, führte zum entsprechenden Homoveratroylamid, das zyklisiert und zum 3-Methylpapaverin XVII, Schmp. 137°¹⁰⁾, dehydriert wurde.

11. Acylierung von XVII

Beim Papaverin (XVII ohne C-3-Methylgruppe) genügt es, die Mischung aus Papaverin, Acetanhydrid und Schwefelsäure direkt auf dem Wasserbad zu erwärmen. Unter diesen Bedingungen entstand aus XVII eine schwefelhaltige Verbindung, die sich nicht umkristallisieren ließ, da sie sich nur in wäbrigem Ammoniak ausreichend löste. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Sulfonsäure. Die Substanz verkohlt ab 270° ohne zu schmelzen.

Läßt man aus 5 ml Acetanhydrid und 1,0 ml konz. Schwefelsäure erst Sulfoessigsäure entstehen, trägt dann 1 g XVII ein und erhitzt 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad, so erhält man durch die übliche Aufarbeitung eine tertiäre Base, Schmp. 173°, die aus Methanol mehrfach umkristallisiert wurde, ohne den Schmp. zu ändern. Ausbeute: 73% d. Th. ber. auf Acetyl-Base XVIII.

$C_{23}H_{25}NO_5$ (395,4)	Ber.: C 69,85	H 6,37
	Gef.: C 69,61	H 6,53

Bei einem gleichartigen Ansatz resultierten 930 mg einer isomeren Acetyl-Base, Schmp. 146—147°, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 149,5—150° konstant schmolz.

$C_{23}H_{25}NO_5$ (395,4)	Ber.: C 69,85	H 6,37
	Gef.: C 69,72	H 6,31

Die IR-Spektren der Verbindungen Schmp. 173° und 150° sind sehr ähnlich. Für die weiteren Umsetzungen¹¹⁾ wurde die Acetyl-Verbindung Schmp. 173° verwandt.

12. Allgemeine Angaben

Die Schmp. wurden im Kupferblock bestimmt und sind unkorrigiert angegeben. — Die UV-Spektren wurden mit dem Zeiss-Gerät PMQ II aufgenommen, die IR-Spektren mit dem Beckman-Gerät IR-5. Für die Fluoreszenzspektren wurde das Zusatzgerät ZFM 4 zum PMQ II eingesetzt, für die NMR-Spektren standen die Geräte A 60 und HR 100 bzw. HA 100 der Fa. *Varian* zur Verfügung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. *Bersch* für die IR-Spektren; den Herren Prof. Dr. Dr. h. c. *Inhoffen*, Prof. Dr. *Perkampus*, Doz. Dr. *Budzikiewicz* und Dr. *H. Brockmann jun.* schulde ich Dank für die NMR- bzw. Massenspektren.

¹⁷⁾ *A. Pictet* und *B. Athanasescu*, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 2346 (1900).

¹⁸⁾ *E. R. Shepard*, *J. F. Noth*, *H. D. Porter* und *C. K. Simmans*, J. Amer. chem. Soc. 74, 4613 (1952).

¹⁹⁾ *J. D. Bu'Lock* und *J. Harley-Mason*, J. chem. Soc. (London) 1951, 2248.