

25)

Sonderdruck aus

Archiv der Pharmazie

302. Band, Heft 8, Seite 572—583

Verlag Chemie, GmbH, Weinheim / Bergstr.

W. Wiegrebé, E. Roesel und H. Budzikiewicz

Synthese des 6,7-Dimethoxy-3-(3,4-dimethoxy- α -hydroxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins

W. Wiegrefe, E. Roesel und H. Budzikiewicz

Synthese des 6,7-Dimethoxy-3-(3,4-dimethoxy- α -hydroxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolins*)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität Braunschweig und dem Institut für Molekulare Biologie, Biochemie und Biophysik, Stöckheim b. Braunschweig

(Eingegangen am 9. Oktober 1968)

Die Synthese und das chemische Verhalten von 6,7-Dimethoxy-3-(3,4-dimethoxy- α -hydroxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (I) werden beschrieben.

Synthesis of 6,7-Dimethoxy-3-(3,4-dimethoxy- α -hydroxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

The synthesis and chemical reactivity of 6,7-dimethoxy-3-(3,4-dimethoxy- α -hydroxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (I) are described.

6,7-Dimethoxy-3-(3,4-dimethoxy- α -hydroxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (I) wurde im Zusammenhang mit der Untersuchung über Umsetzungen des 1,2-Dihydro-2-methylpapaverinols in verdünnter Essigsäure synthetisiert¹⁾: am Benzyl-C des 6,7-Dimethoxy-3-veratryl-isochinolins (II) (Darstellung vgl.²⁾) wurde zuerst die Sauerstofffunktion eingeführt, danach wurde am Stickstoff quaternisiert und anschließend zu I reduziert.

Zunächst wurde versucht, durch Oxydation mit Hg(II)-acetat in essigsaurer Lösung analog *Gadamer* und *Schulemann*³⁾ aus II direkt III zu erhalten. Da im Gegensatz zu Papaverin, das unter diesen Bedingungen zum entsprechenden Carbinol oxydiert wird, keine Reaktion eintrat, wurde versucht, II mit Selendioxid in Dioxan zu IV umzusetzen⁴⁾. Auch diesmal blieb die Reaktion aus. Erst beim Erhitzen einer trockenen Mischung von Selendioxid und II⁵⁾ ⁶⁾ konnte IV in etwa 40proz. Ausbeute erhalten werden.

*) 3. Mitt. über Dihydroisochinolyl-phenyl-carbinole.

2. Mitt. s. ¹⁾.

1. Mitt. Arch. Pharmaz. 302, 22 (1969); das Reaktionsschema S. 24, unteres Drittel, enthält einen Setzfehler: die Pfeilspitzen sind so anzurichten, daß der Zerfall von III in VI und VIII ersichtlich wird.

¹⁾ W. Wiegrefe und E. Roesel, Arch. Pharmaz. 302, 310 (1969).

²⁾ W. Wiegrefe, D. Sasse und E. Roesel, Arch. Pharmaz. 301, 33 (1968).

³⁾ J. Gadamer und W. Schulemann, Arch. Pharmaz. 253, 284 (1915).

⁴⁾ R. S. Barrows und H. G. Lindwall, J. Amer. chem. Soc. 64, 2430 (1942).

⁵⁾ J. J. Postowsky und B. P. Lugowski, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 852 (1935).

⁶⁾ E. P. Taylor, J. Pharmacy Pharmacol. 2, 324 (1950).

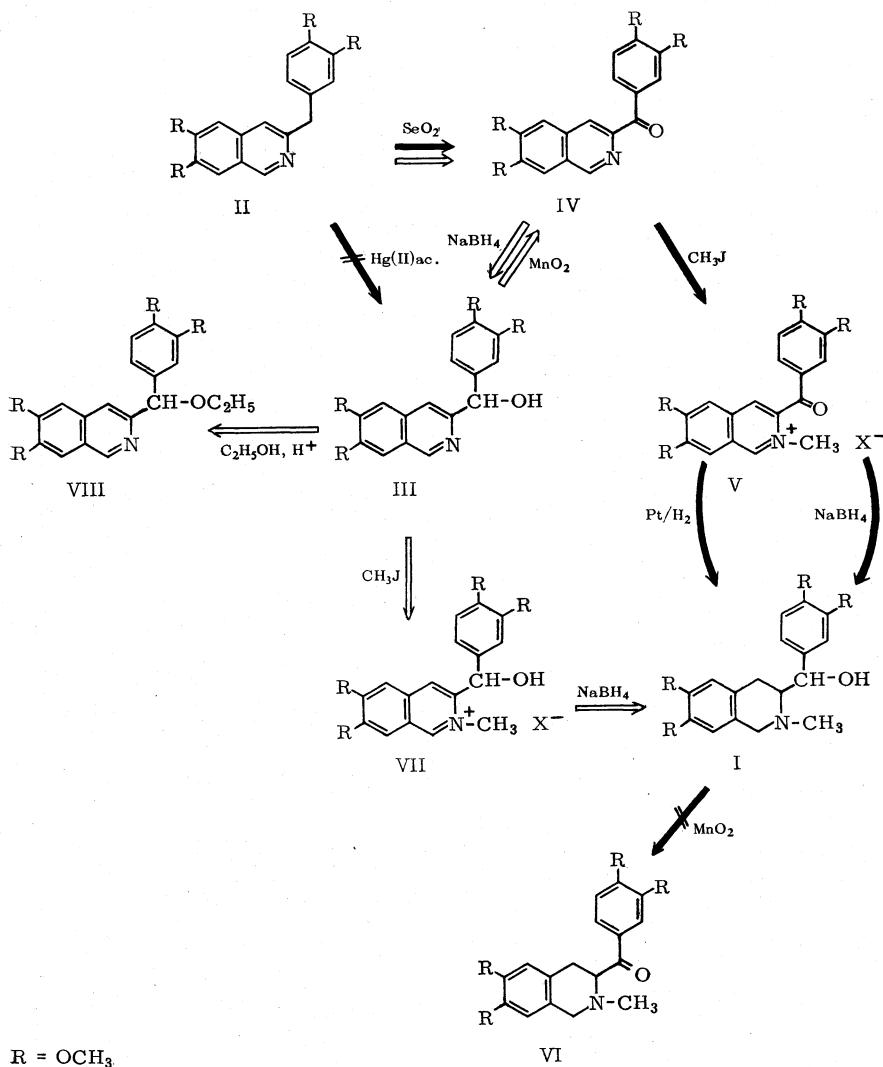
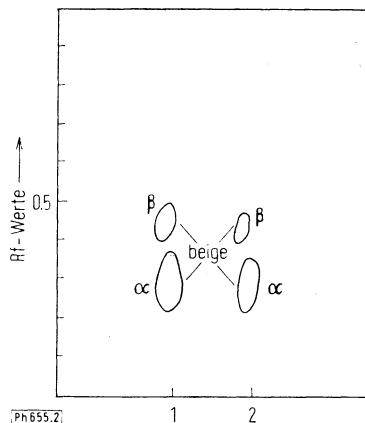


Abb. 1

Durch Erhitzen von IV mit Methyljodid⁷⁾ wurde V erhalten, das bei der Reduktion mit Natriumborhydrid⁸⁾ I als öliges Produkt lieferte (Abb. 1; einfacher Pfeil). Im DC zeigt I (Abb. 2; 2 α und 2 β) wie das Reduktionsprodukt¹⁾ der 3,4-Dihydro-isoquinoliniumphase aus der Umsetzung von 1,2-Dihydro-papaverinol in verdünnter Essigsäure (Abb. 2; 1 α und 1 β) zwei Flecke, die bei der Detektion mit Formaldehyd-Schwefelsäure die beschriebene Färbung¹⁾ zeigen.

⁷⁾ G. Goldschmidt, Mh. Chem. 7, 489 (1886).⁸⁾ E. Schenker, Angew. Chem. 73, 81 (1961).



Wir versuchten, I als Oxalat zu kristallisieren; es schieden sich jedoch nur ölige Massen ab, aus denen I zurückgewonnen wurde, das auf einer Kieselgelsäule nicht in die beiden Komponenten zu trennen war. Der Versuch, I als p-Nitroazobenzolcarbonsäureester⁹⁾ kristallin zu erhalten, blieb ebenfalls ohne Erfolg. Da auch alle weiteren Versuche, ein durch Schmelzpunkt, Elementaranalyse und IR-Spektrum definiertes I-Derivat zu erhalten, fehlgeschlagen waren, sollte die Struktur von I durch ein Massenspektrum gesichert werden. Das Fragmentierungsverhalten von I bestätigt die erwartete Struktur (s. u.).

Neben I lässt sich im Massenspektrum 6,7-Dimethoxy-3-(3,4-dimethoxybenzoyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (VI) erkennen. Für das Keton VI sind zwei Bildungsmöglichkeiten denkbar:

- a) V wurde unvollständig reduziert; b) das Carbinol I wird zu VI oxydiert.

Wenn das Keton VI nach b) entsteht, so wäre es denkbar, I durch Oxydation mit aktivem Braunstein¹⁰⁾ in VI zu überführen. Beim entsprechenden Versuch wurde I in nicht definierter Weise gespalten.

Keiner der beiden Flecke im DC (Abb. 2, 2α und 2β), die auch nach katalytischer Hydrierung (vorhydriertes PtO₂/H₂O) auftreten^{11)*}), färbt sich beim Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung an. Folglich kann keiner von beiden von dem Keton herrühren. Wir zogen daraufhin die Möglichkeit in Betracht, daß die beiden Flecke von Diasteromeren herrühren könnten.

Um eine unvollständige Reduktion der Carbonylfunktion auszuschließen und darüber hinaus die Möglichkeit zu schaffen, VII durch Salzbildung mit einer optisch aktiven Säure vor der Reduktion zu I in die optischen Antipoden zu spalten (s. u.), wurde I jetzt in der Weise synthetisiert, daß zuerst die Carbonylfunktion hydriert, danach am Stickstoff quaternisiert und dann zum Tetrahydroisoquinolin reduziert wurde (Abb. 1, Doppelpfeil).

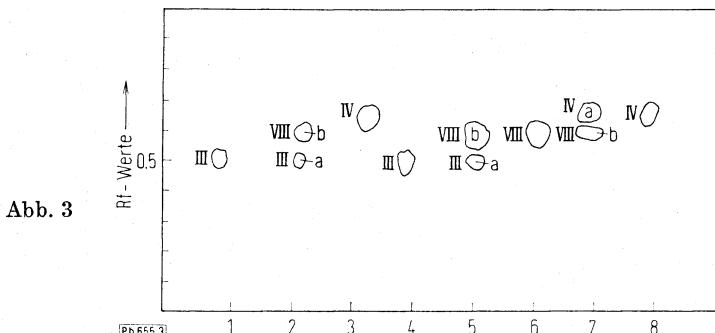
Die Reduktion von IV zu III gelang mit Natriumborhydrid⁸⁾. III fällt als dc einheitliches Öl an und wird in Kristallen erhalten, wenn die aus der Reduktion stammenden Verunreinigungen auf einer Kieselgelsäule abgetrennt werden. Bei dem Versuch, ein Pikrat herzustellen, wurde zwar ein kristallines Produkt erhalten, bei der dc Untersuchung der zurückgewonnenen Base stellte sich jedoch heraus,

*) Das UV-Spektrum von I (Abb. 5 a, s. u.) ist typisch für 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin-Verbindungen.

⁹⁾ E. Hecker, Chem. Ber. 88, 1666 (1955).

¹⁰⁾ J. Attenburrow, D. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen und T. Walker, J. chem. Soc. (London) 1952, 1094.

¹¹⁾ Organicum, 3. Auflage, S. 255, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1964.



daß es sich jetzt um ein Gemisch aus zwei *Dragendorff*-positiven Stoffen handelt (Abb. 3, Flecke 2a und b; die römischen Zahlen neben den Flecken bezeichnen die zugehörigen Verbindungen in Abb. 1), die durch präparative Schichtchromatographie (PSC)¹²⁾ getrennt wurden. Beide Basen liefern nach dem Eluieren identische UV-Spektren; NMR- und Massenspektrum zeigen, daß es sich bei der neu entstandenen Base um III-Äthyläther handelt¹³⁾. Im NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3 als Lösungsmittel, TMS als innerer Standard) treten bei $\delta = 3,62$ ppm das Quartett (2 H) und bei $\delta = 1,28$ ppm das Triplet (3 H) des Äthoxyrestes auf. Auch die übrigen Signale stehen mit Struktur VIII im Einklang.

Das Massenspektrum¹⁴⁾ von VIII (Abb. 4) zeigt das Molekülion (m/e 383), das $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot$ (m/e 354, c) sowie $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot$ (m/e 338, d) verliert. Der Basispeak (m/e 339, e) entsteht durch *McLafferty-Umlagerung*¹⁵⁾ unter Verlust von Acetaldehyd.

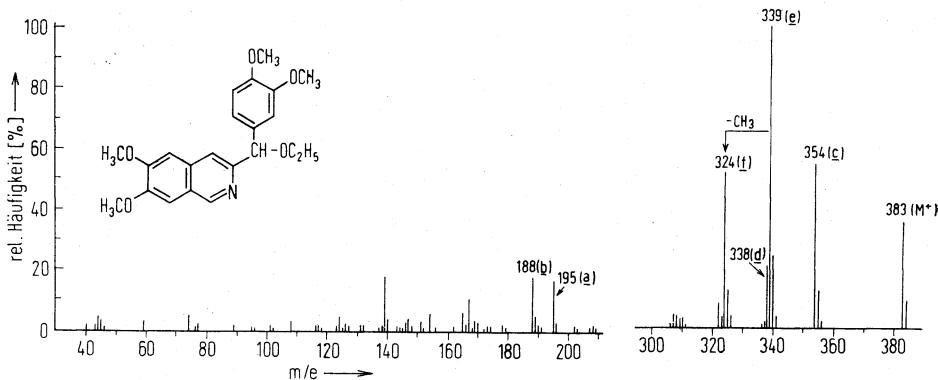


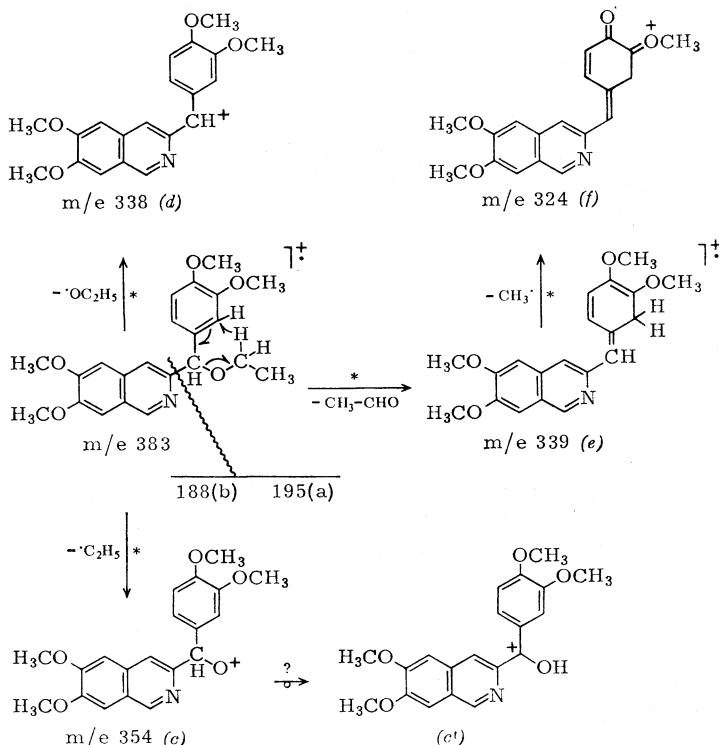
Abb. 4

¹²⁾ H. Halpaap, Chemie-Ing.-Techn. 35, 488 (1963); Chemiker-Ztg. 89, 835 (1965).

¹³⁾ W. Wiegrefe, Arch. Pharmaz. 300, 336 (1967).

¹⁴⁾ H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, Holden-Day, Inc., San Francisco, 1967. Zur im Formelschema verwendeten Symbolik s. S. 1—4.

¹⁵⁾ ibid., S. 247.



Das Fragment e verliert — wie es bei methoxylierten Aromaten häufig zu beobachten ist¹⁶⁾ — weiterhin ein Methylradikal (m/e 324, f).

Läßt man auf ein Gemisch von III und VIII (Abb. 3; Flecke 5a und 5b) aktives Mangandioxid¹⁰⁾ einwirken, so wird III (Abb. 3, 5a) quantitativ zu IV (Abb. 3, 7a) oxydiert, während VIII (Abb. 3, 5b) erwartungsgemäß nicht verändert wird (Abb. 3, 7b). VIII läßt sich leicht wieder zerlegen. Nach 2stdg. Erwärmen in HCl ist der Äther quantitativ gespalten. Durch Erwärmen von III in absol. Äthanol unter Zusatz einiger Tropfen konz. Salzsäure konnte VIII kristallin erhalten werden. Da VIII sich leicht zersetzt, lieferte die Elementaranalyse kein zufriedenstellendes Ergebnis.

Das IR-Spektrum von III in Methylenchlorid zeigt, daß III frei von Keton ist. Die anfangs 0,05 m Lösung wurde stufenweise verdünnt und jedesmal erneut gemessen. Dabei zeigt sich, daß eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Stickstoff des Isochinolingeringes und der OH-Gruppe am Benzyl-C ausgeschlossen werden kann, denn im Bereich ν 3250 [cm^{-1}] findet sich keine Bande; es herrscht ausschließlich Assoziation der Hydroxyl-

¹⁶⁾ ibid., S. 240.

gruppen. In konzentrierter Lösung überwiegt das polymer assoziierte OH, breite Bande bei ν 3280—3560 [cm⁻¹]. Die Bande des dimeren Hydroxyls ν 3520—3550 [cm⁻¹] hebt sich kaum von der Polymerenbande ab; deutlich erkennbar ist die scharfe Bande der freien OH-Gruppe bei ν 3600 [cm⁻¹]. Mit steigender Verdünnung tritt die Polymerenbande mehr und mehr zugunsten der beiden anderen zurück*).

Durch Erhitzen von III mit Methyljodid⁵⁾ wurde VII (X = J) erhalten. Die Reduktion von VII mit Natriumborhydrid⁸⁾ liefert I. Auch diesmal konnte I nicht kristallin erhalten werden und zeigte auf dem DC zwei Flecke. Das bestärkte unsere Vermutung, daß die beiden Flecke von Diastereomeren herrühren (siehe auch 1)). Das UV-Spektrum (Abb. 5, b) ist identisch mit dem, das nach der katalytischen Hydrierung von V erhalten wurde Abb. 5, a).

Wir versuchten, VII in die optischen Antipoden zu spalten. Dieser Versuch blieb bislang ohne Erfolg, da VII mit (+)-Camphersulfonsäure¹⁷⁾ und Dibenzoyl-L-weinsäure¹⁷⁾ nur als Racemat und mit anderen optisch aktiven Säuren gar nicht kristallisierte.

Um eine Isolierung der vermutlich diastereomeren Basen zu erreichen, wurden Versuche zur Trennung durch PSC¹²⁾ unternommen. Wir verwendeten statt der üblichen Schichten aus Kieselgel PF₂₅₄ eine Beschichtung mit einem Gemisch aus Kieselgel HF₂₅₄ und 20% Zellulose MN 300 und erzielten auf diese Weise eine bessere Trennung. Von den auf einer solchen Platte getrennten und mit 2n HCl eluierten Bändern wurden UV-Spektren gemessen. Die Spektren sind identisch (Abb. 5, c und d) und mit dem Spektrum des Diastereomerengemisches von I (Abb. 5, a und b) kongruent.

Die Schwierigkeit, I unzersetzt zu isolieren, liegt nach unseren Erfahrungen in der großen Empfindlichkeit begründet. I verträgt das Erwärmen mit n HCl, es tritt aber bereits Zersetzung ein, wenn man versucht, I aus saurer Lösung nach Ammoniakzugabe mit einem organischen Lösungsmittel auszuschütteln. Wir haben daher nach

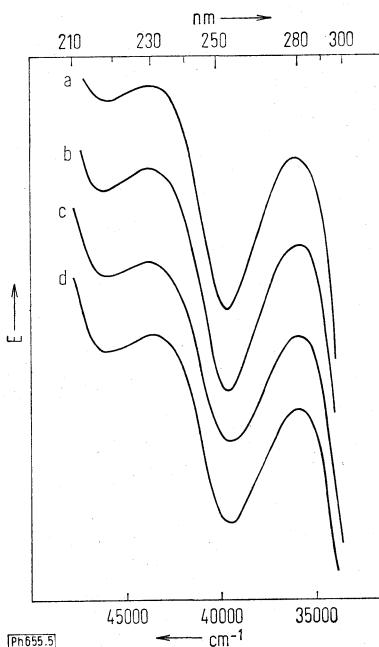


Abb. 5

*) Wir danken Herrn Prof. Dr. H.-H. Perkampus und Herrn Dr. H. Hoffmann für die Aufnahme und Diskussion des IR-Spektrums.

¹⁷⁾ W. Theilacker in Houben-Weyl „Methoden der organischen Chemie“, 4. Aufl. Bd. 4/2 S. 516, Georg Thieme Verlag 1955.

der Trennung der vermutlich diastereomeren Basen die Platte desaktiviert und die entsprechenden Bänder mit Benzol eluiert. Die Benzollösungen wurden auf ausgeglühte Kohle i. Vak. aufgezogen, um Massenspektren aufzunehmen. Die Spektren A und B (Abb. 6) sind sehr ähnlich. Da die Energieunterschiede stereoisomerer Verbindungen im allgemeinen zu klein sind, um im Massenspektrum mehr als qualitative Änderungen zu bewirken, stützen diese Spektren unsere Auffassung, daß die erwähnten zwei Flecke im DC von I auf Diastereomere zurückzuführen sind.

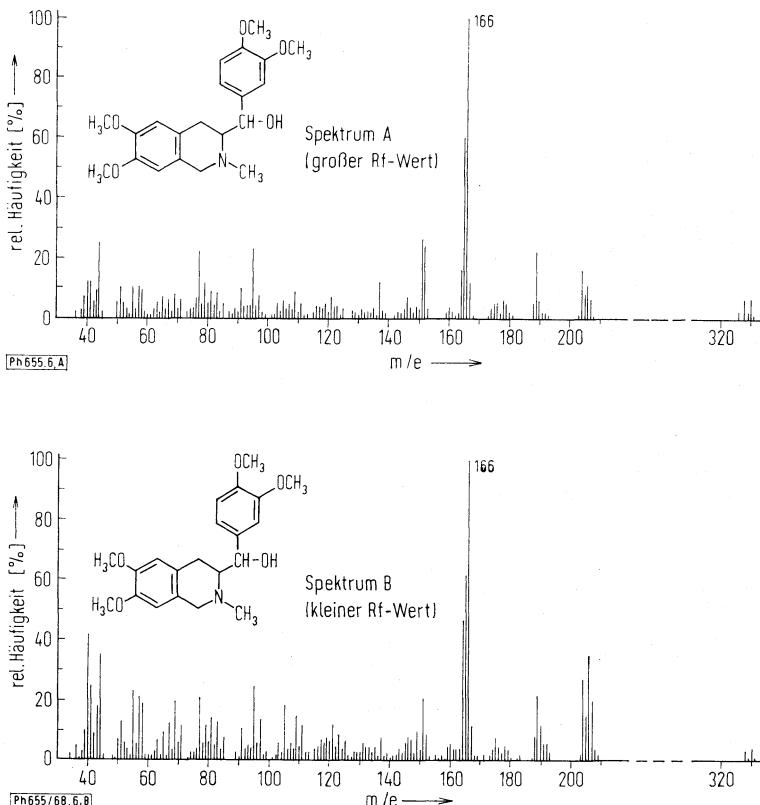


Abb. 6, A und B

Das ursprüngliche Massenspektrum war — wie ausgeführt — von einer I-Probe aufgenommen worden, die diesem Spektrum zufolge noch Keton VI enthielt. Wir haben daher das Massenspektrum (Spektrum C; Abb. 7) einer I-Probe gemessen, die durch Reduktion von VII gewonnen worden war und ketonfrei war.

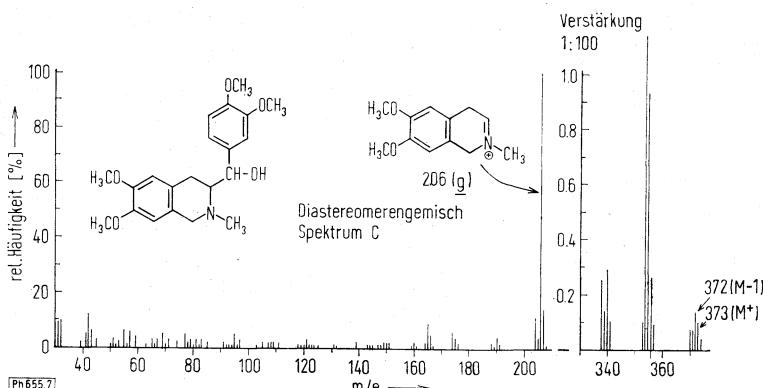


Abb. 7

Im Massenspektrum C des Diastereomeren-Gemisches tritt das Fragment des Dihydroisoquinolinium-Ions (m/e 206, g) mit 100 % rel. Häufigkeit auf. Das Molekülion (m/e 373) ist erwartungsgemäß nur schwach, aber deutlich zu erkennen. Bei den nach der PSC gemessenen Spektren A und B ist das Molekülion nicht mehr vorhanden, dagegen ist freier Veratraldehyd (m/e 166), der im Spektrum C des Diasteromerengemisches nur in verschwindenden Mengen nachweisbar ist, hier mit 100 % rel. Häufigkeit vertreten. Das für Spektrum C typische Fragment m/e 206 (g) tritt in den Spektren A und B nur mit 10 bis 35 % rel. Häufigkeit auf, daneben ist auch noch das Spaltprodukt eines Dehydrierungsproduktes (aromatisierter Isoquinolinium-Ring, m/e 204) in den Spektren A und B etwa gleich stark vertreten. Der Vergleich der Spektren A und B einerseits mit C lässt folgende Aussage zu:

Die Spektren A und B sind Mischspektren; die Proben enthalten freien Veratraldehyd. Die Tatsache, daß selbst unter den hier angewandten, sehr schonenden Operationen I bereits zersetzt wird, erklärt, weshalb es nicht gelang, I in kristalliner Form zu gewinnen.

Spektrum C steht mit der Struktur I im Einklang und beweist daher — unter Berücksichtigung der durch alle üblichen Methoden gesicherten Vorstufen — die Struktur des 6,7-Dimethoxy-3-(3,4-dimethoxy- α -hydroxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolins für I.

Spektrum C ist darüber hinaus identisch mit dem Massenspektrum der durch Umlagerung aus 1,2-Dihydro-2-methylpapaverinol und nachfolgende Hydrierung entstandenen Verbindung und beweist damit die Struktur I auch für dieses Molekül¹⁾.

Beschreibung der Versuche

1. Oxydation von II mit SeO_2 ⁵⁾ ⁶⁾

7 g II und 7 g frisch sublimiertes SeO_2 ¹⁸⁾ wurden 1 Std. im Metallbad von 190° erhitzt. Die dunkle Reaktionsmasse wurde dreimal mit Methylenchlorid ausgekocht, dieses mit 10 g Kieselgel*) zur Trockne gebracht und auf eine Säule gegeben (\varnothing 3,5 cm; mit 700 g Kieselgel feucht gefüllt; Fließmittel: Aceton 1, Essigsäureäthylester 2). Die Fraktionen wurden dc untersucht; nach dem Abdestillieren des Fließmittels wurde aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute: 3 g \triangleq 41% d. Th.; Schmp. 192—193° (Benzol).

UV-Spektrum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{HCl}}$: 280 nm ($\epsilon = 29500$); 349 nm ($\epsilon = 9440$).

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 233 nm ($\epsilon = 36300$); 266 nm ($\epsilon = 36900$); 322 nm ($\epsilon = 20400$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (353,4) (Petroläther)	Ber.: C 67,98	H 5,42
	Gef.: C 68,15	H 5,39

2. Darstellung von V⁷⁾

1 g IV wurde mit überschüssigem Methyljodid im Bombenrohr 1 Std. auf 100° erhitzt. Die gelben Nadeln von V wurden aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 1,1 g \triangleq 78,5% d. Th.; Schmp. 238—240° (Wasser).

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{J}$ (495,3)	Ber.: C 50,92	H 4,48
	Gef.: C 51,24	H 4,27

3. Reduktion von V zu I⁸⁾

Eine Lösung von 750 mg V in 75 ml Lösungsmittel (Äthanol 2, Methylenchlorid 1, Wasser 1) wurde in kleinen Anteilen zu einer Anschlammung von 1,5 g NaBH_4 in 25 ml Äthanol gegeben; beim Eintropfen färbte sich die Lösung tieforange, es wurde jedesmal Entfärbung abgewartet. Nachdem V zugegeben worden war, wurde mit weiteren 0,5 g NaBH_4 1 Std. im Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen wurde überschüssiges NaBH_4 mit Eisessig zerstört und die Lösung i. Vak. auf etwa 25 ml eingeengt. Nach Zugabe von 25 ml Wasser wurde alkalisert, mit Äther ausgeschüttelt und I als farbloses Öl erhalten. DC (Abb. 2): Sorptionsschicht: Kieselgel HF₂₅₄; Fließmittel: Aceton 60, Methanol 25, Wasser 15; Laufstrecke 10 cm; Detektion: UV-Licht 254 nm, Formaldehyd-Schwefelsäure 30 Min. bei 120°.

4. Säulenchromatographie von I

100 mg V wurden wie unter 3. beschrieben reduziert und aufgearbeitet. Die Ätherlösung wurde mit etwas Kieselgel zur Trockne gebracht und auf eine Säule gegeben. Mit Aceton 60, Methanol 25, Wasser 15 wurde eluiert. Die dc Untersuchung zeigte, daß keine Trennung in die beiden Flecke eingetreten ist; es wurde auf I aufgearbeitet.

5. Massenspektrum von I

50 mg V wurden wie üblich reduziert und aufgearbeitet; von dem Öl wurde ein Massenspektrum gemessen. Neben I ist im Spektrum VI zu erkennen.

Mol.-Gew. I Ber.: 373,1889 Gef.: 373,1887

VI Ber.: 371,1733 Gef.: 371,1730

*) In allen Fällen wurde zur Säulenchromatographie Kieselgel 0,05—0,2 mm d. Fa. Merck verwendet.

¹⁸⁾ Organicum, 3. Auflage, S. 593, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1694.

6. Oxydation von I mit aktivem MnO₂¹⁰⁾

50 mg V wurden in üblicher Weise reduziert und aufgearbeitet. Die i. Vak. stark eingeengte Äther-Lösung wurde mit 10 ml absol. Aceton und 300 mg aktivem MnO₂ versetzt. Nach 5stdg. Schütteln wurde filtriert und dc untersucht; es war Spaltung von I eingetreten.

7. Katalytische Hydrierung von V¹¹⁾

100 mg V wurden mit frisch gefalltem AgCl ins Chlorid überführt. Die wäßrige Lösung wurde i. Vak. eingeengt, mit 10 mg vorhydriertem PtO₂ versetzt und bei 20° und Normaldruck bis zur Beendigung der H₂-Aufnahme hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Alkalisieren der wäßrigen Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt. Die getrocknete Ätherphase wurde eingeengt und dc untersucht. Wieder wurden die beiden Flecke erhalten (Abb. 2, 2α und 2β), keiner der beiden Flecke färbte sich mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung an. UV-Spektrum (Abb. 5, a): λ_{max}^{HCl}: 230; 280 nm.

8. Reduktion von IV mit NaBH₄⁸⁾

3,5 g IV wurden in 240 ml Äthanol gelöst, zu einer Anschlammung von 0,7 g NaBH₄ in 10 ml Äthanol gegeben und 1 Std. im Sieden gehalten. Die filtrierte Reaktionslösung wurde i. Vak. zur Trockne gebracht und der Rückstand 3mal mit 20 ml Methylenechlorid ausgezogen. Die Lösung wurde mit 3 g Kieselgel zur Trockne gebracht und auf eine Säule gegeben (Ø 2,3 cm; 170 g Kieselgel feucht eingefüllt; Fließmittel: Aceton 65, Essigsäureäthylester 35). Die Fraktionen wurden dc untersucht (Kieselgel HF₂₅₄; Aceton 30, Chloroform 70) und stark eingeengt. III schied sich kristallin aus und ließ sich am Extraktor aus Äther umkristallisieren. Ausbeute: 2,44 g △ 69,5% d. Th.; Schmp.: 161—163° (Äther).

C ₂₀ H ₂₁ NO ₅ (355,4)	Ber.: C 67,59	H 5,96
	Gef.: C 67,43	H 6,04

UV-Spektrum: λ_{max}^{MeOH}: 240; 315; 327 nm; Schulter bei 278 nm.

λ_{max}^{HCl}: 254; 310 nm; Schulter bei 280 nm.

9. Pikratbildung

III wurde in Äthanol aufgenommen und mit äthanol. Pikrinsäurelösung versetzt. Das ausgefallene Pikrat wurde wiederholt aus Äthanol umkristallisiert; das Schmelzintervall änderte sich mit jedem Umkristallisieren. Das Pikrat wurde in Wasser gelöst und die stark alkalisch gemachte Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Die gelbe Ätherlösung wurde mit 10proz. Kalilauge farblos gewaschen und chromatographiert.

DC: Sorptionsschicht: Kieselgel GF₂₅₄; Fließmittel: Aceton 1, Essigsäureäthylester 1; Laufstrecke 10 cm; Detektion: UV-Licht 254 nm, Dragendorff's Reagens, Formaldehyd-Schwefelsäure 30 Min. bei 120°; Abb. 3: die Flecke 1 und 3 entsprechen III und IV Ver-gleichssubstanz, die Flecke a und b über Startpunkt 2 dem untersuchten Basengemisch.

10. Präparative Schichtchromatographie¹²⁾

Eine wäßrige Lösung des Pikrates wurde stark alkalisch gemacht, mit Äther ausgeschüttelt und der getrocknete Äther abgedampft. Der Rückstand wurde in einem Gemisch Benzol 65, Essigsäureäthylester 35 aufgenommen und auf eine 40-cm-Platte aufgetragen (Schichtdicke 2 mm). Es wurde 4mal mit dem genannten Gemisch entwickelt, die Bänder wurden im UV-Licht 254 nm markiert und nach dem Abheben mit Aceton in der Kälte eluiert. Das Aceton wurde abgedampft, der Rückstand in 2 n HCl aufgenommen und nach

dem Alkalisieren mit Äther ausgeschüttelt. Von dem Rückstand wurden ein NMR- und ein Massenspektrum (Abb. 4) gemessen. Das UV-Spektrum ist identisch mit dem von III, $\lambda_{\text{max}}^{\text{HCl}}$: 252; 310 nm.

11. Oxydation von III mit aktivem MnO_2 ¹⁰⁾

Ein Gemisch von III und VIII wurde in absol. Aceton 7 Std. mit aktivem MnO_2 geschüttelt. Nach dem Filtrieren wurde die Acetonlösung eingeengt und dc untersucht, Abb. 3. Sorptionsschicht usw. wie unter 9.

12. Darstellung von VIII

III wurde in absolutem Äthanol unter Zusatz einiger Tropfen konz. Salzsäure gelöst und 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Das Äthanol wurde i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen und nach dem Alkalisieren mit Äther ausgeschüttelt. Aus der getrockneten Ätherphase kristallisierte VIII nach dem Einengen; Schmp. 135° (Äther).

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (383,4)	Ber.: C 68,91	H 6,57
	Gef.: C 67,32	H 6,46

13. Darstellung von VII⁷⁾

1,5 g III wurden mit 5 ml Methyljodid im Bombenrohr 1 Std. auf 100° erhitzt und die gelben Nadeln aus Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 1,84 \pm 88% d. Th.; Schmp. 174 bis 180° (Aceton). IR-Spektrum: keine Bande im Carbonylbereich.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{J}$ (497,3)	Ber.: C 50,72	H 4,86
	Gef.: C 50,76	H 4,94

14. Reduktion von VII zu I⁸⁾

100 mg VII wurden mit 40 mg NaBH_4 in Äthanol reduziert. Es wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Im DC 2 Flecke; UV-Spektrum (Abb. 5b): $\lambda_{\text{max}}^{\text{HCl}}$: 230; 278 nm.

15. Darstellung des VII-Camphersulfonates¹⁷⁾

1 g VII wurde in einer Mischung aus 15 ml Wasser und 5 ml Äthanol gelöst und mit der Lösung von 0,75 g Silbersalz der (+)-Camphersulfinsäure in 5 ml Wasser versetzt. Vom ausgeschiedenen Silberjodid wurde abfiltriert und die Lösung i. Vak. eingeengt. Das VII-Camphersulfonat schied sich in Kristallen vom Schmp. 125—128° aus. Theoretische Ausbeute: 0,6 g Salz für jeden der optischen Antipoden; gefunden wurden 0,79 g Salz (ohne Berücksichtigung der Mutterlauge). Das Salz wurde auf rac. VII aufgearbeitet, da auch durch fraktionierte Kristallisation keine Anreicherung eines Antipoden der Base zu erzielen war.

16. Darstellung von dibenzoylweinsaurem VII¹⁷⁾

512 mg VII \triangleq 400 mg Kation wurden unter Erwärmung in 20 ml Äthanol gelöst und über einen OH-beladenen Ionenaustauscher gegeben. Das Elut wurde mit der Lösung von 415 mg Dibenzoyl-L-weinsäure in 1 ml Äthanol versetzt. Es schieden sich Kristalle vom Schmp. 149—150° aus. Theoretische Ausbeute: 375 mg Salz für jeden der optischen Antipoden, gef.: 440 mg. 100 mg Salz wurden in einer Mischung aus gleichen Teilen Wasser und Äthanol gelöst und über einen Cl-beladenen Ionenaustauscher gegeben. Das Elut wurde i. Vak. stark eingeengt und polarisiert; es war keine Drehung zu beobachten.

17. PSC von I

Platten: 20×20 cm; Schicht: Kieselgel HF₂₅₄ + 20% Zellulose MN 300, 2 mm; 30 Min. bei 120° aktiviert. Fließmittel: Aceton 60, Methanol 25, Wasser 15.

a) 50 mg VII wurden wie üblich reduziert und aufgearbeitet. Die eingegangte Ätherlösung wurde bandförmig auf eine Platte aufgetragen und diese 3mal entwickelt. Die unter dem UV-Licht markierten Bänder wurden abgehoben und mit 2 n HCl eluiert. Von jedem Band wurde ein UV-Spektrum gemessen, Abb. 5c und d. $\lambda_{\text{max}}^{\text{HCl}}$: 229; 278 nm.

b) Eine weitere Platte wurde wie unter a) beschrieben angefertigt. Die Bänder wurden abgehoben, das Kieselgel mit 4 Tr. 10proz. Ammoniak-Lösung und 2 ml Wasser desaktiviert und 4 Min. mit 10 ml Benzol im Wasserbad erhitzt. Die benzolischen Lösungen wurden noch warm durch eine 3 G 5 M Fritte filtriert, i. Vak. auf ausgeglühte Kohle gezogen und Massenspektren gemessen, Abb. 6, Spektren A und B.

18. Massenspektrum des I-Diastereomerengemisches

30 mg VII wurde wie üblich reduziert und aufgearbeitet. Die getrocknete Ätherlösung wurde auf ausgeglühte Kohle gezogen und ein Massenspektrum gemessen; Spektrum C, Abb. 7.

Allgemeine Angaben

Die Schmp. wurden auf dem *Kofler*-Mikroheiztisch bestimmt und sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden im Zeiss-Spektralphotometer PM Q II gemessen, die Massenspektren mit dem Gerät MS 9 der Fa. *AEI* aufgenommen. Die IR-Spektren wurden im Perkin-Elmer-Gerät 521 in Methylenchlorid gemessen, das NMR-Spektrum wurde mit dem Varian-Gerät HA 100 registriert.

Anschriften: Doz. Dr. W. Wiegrefe, 33 Braunschweig, Pockelsstr. 4.

Doz. Dr. H. Budzikiewicz, 3301 Stöckheim b. Braunschweig, Mascheroder Weg 1. [Ph 655]

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr., 1969

Bei der Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u. dgl. handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche mit ® gekennzeichnet sind.

DG 5000/47/64 - III-18-127