

Sonderdruck aus

J U S T U S L I E B I G S A N N A L E N D E R C H E M I E

Liebigs Ann. Chem. 737, 119–127 (1970)

---

## **Eine Farbreaktion der 1-Benzoyl-3,4-dihydro-isochinoline**

von *Herbert Budzikiewicz und Uwe Krüger*

Aus dem Institut der Gesellschaft für Molekularbiologische Forschung, D-3301 Stöckheim

sowie *Wulf-Dieter Sasse und Wolfgang Wiegerebe*

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität,  
D-33 Braunschweig



## Eine Farbreaktion der 1-Benzoyl-3,4-dihydro-isochinoline

von *Herbert Budzikiewicz und Uwe Krüger*

Aus dem Institut der Gesellschaft für Molekularbiologische Forschung, D-3301 Stöckheim  
sowie *Wulf-Dieter Sasse und Wolfgang Wiegrefe*

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität,  
D-33 Braunschweig

Ein eingegangen am 15. Januar 1970

Die tiefgrüne Farbe, die beim Erhitzen von 1-[3,4-Dimethoxy-benzoyl]-6,7-dimethoxy-3-methyl-3,4-dihydro-isochinolin (2;  $R^1 = CH_3$ ) mit Acetanhydrid entsteht, ist auf 1-[3,4-Dimethoxy-phenyl]-8,9-dimethoxy-5-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-on (8) zurückzuführen.

### *A Colour Reaction of 1-Benzoyl-3,4-dihydroisoquinolines*

Heating of 1-[3,4-dimethoxy-benzoyl]-6,7-dimethoxy-3-methyl-3,4-dihydroisoquinoline (2;  $R^1 = CH_3$ ) with acetic anhydride gives an intense green colour which is due to 1-[3,4-dimethoxy-phenyl]-8,9-dimethoxy-5-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-3-one (8).

Im Zusammenhang mit Arbeiten über Reaktionen der Tetrahydroisoquinolyl-phenyl-carbinole<sup>1)</sup> 1 untersuchten wir eine Farbreaktion der 1-Benzoyl-3,4-dihydro-isochinoline 2, da Verbindungen dieses Typs Vorstufen für Derivate von 1 sind<sup>2)</sup>.

Es ist bekannt<sup>3)</sup>, daß die Lösung von 3,4-Dihydro-papaveraldin (2;  $R^1 = H$ ) in Acetanhydrid beim Kochen grün wird. Wir fanden, daß andere 1-Benzoyl-3,4-dihydro-isochinoline 2 ebenso reagieren<sup>2)</sup>.

Die beim Kochen von 2 ( $R^1 = H$ ) mit überschüssigem Acetanhydrid anfangs durch Salzbildung gelbbraune Lösung färbte sich schnell tiefgrün ( $\lambda_{\max} = 730$  nm). Diese Farbe blieb in Acetanhydrid etwa 4 Stdn. bestehen und ging schließlich in Braunrot über. Chromatographische Untersuchungen zeigten, daß mindestens 20 Verbindungen verschiedener Farbe entstanden waren.

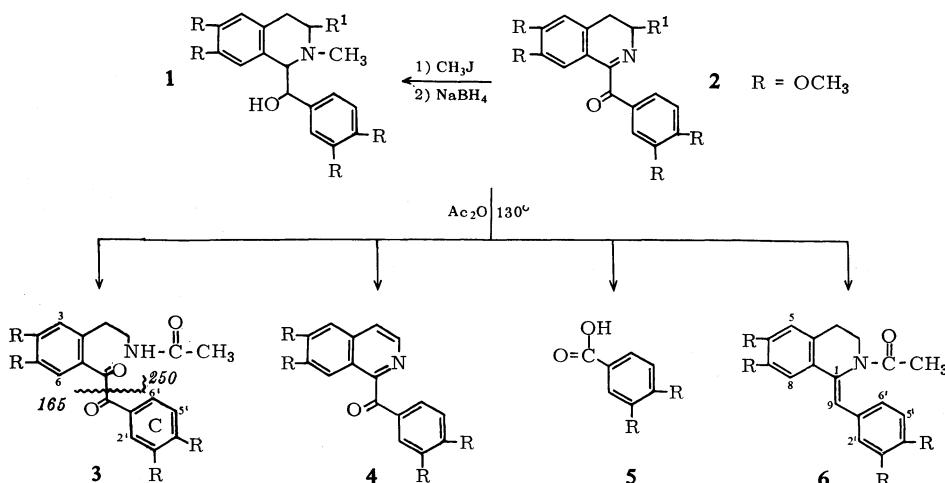
Wir trennten das Gemisch im Stas-Otto-Gang nach den Angaben auf S. 125. Als Hauptprodukt isolierten wir aus den *in Äther schwerlöslichen Neutralstoffen* schwach

<sup>1)</sup> W. Wiegrefe und W. Awe, Arch. Pharmaz. 296, 807 (1963).

<sup>2)</sup> W. Wiegrefe, Arch. Pharmaz. 297, 362 (1964).

<sup>3)</sup> J. S. Buck, R. D. Haworth und W. H. Perkin jr., J. chem. Soc. [London] 125, 2176 (1924).

gelbe Nadeln vom Schmp. 172°. Die Elementaranalyse lieferte die Formel  $C_{22}H_{25}NO_7$  (2:  $R^1 = H$  + 1 Mol. Essigsäure). Der Neutralstoffcharakter deutete darauf hin, daß die gegenüber dem Ausgangsmaterial hinzugekommenen 2 C-Atome eine Acetamid-Gruppierung gebildet hatten, was eine Ringsprengung des Heterocyclus wahrscheinlich machte.



Im *IR-Spektrum* (KBr) traten Banden bei  $1635$  und  $3310\text{ cm}^{-1}$  (Amid) und  $1660\text{ cm}^{-1}$  (Arylketon) auf. Das *NMR-Spektrum* ( $CDCl_3$ ) bewies, daß der Ring C in 2 ( $R^1 = H$ ) nicht substituiert worden war. Im Bereich der aromatischen Protonen traten Signale auf bei  $\tau = 2.55$  (d,  $J_m = 2.0\text{ Hz}$ ; H-2'),  $2.68$  (dd,  $J_m = 2.0\text{ Hz}$ ,  $J_o = 9\text{ Hz}$ ; H-6'),  $3.22$  (d,  $J_o = 9\text{ Hz}$ ; H-5'),  $3.00$  (s; H-6),  $3.26$  (s; H-3). Weiter ist ein Singulett bei  $\tau = 8.10$  (Acetamid-Gruppe) zu beobachten, sowie ein Signal bei  $\tau = 3.96$  (breites Singulett; NH), das beim Austausch mit  $D_2O$  verschwindet.  $D_2O$ -Austausch bewirkt auch, daß zwei Methylen-Signale ( $\tau = 6.84$  bzw.  $6.51$ ) als Triplets erscheinen, während vor dem Austausch das Niederfeldsignal durch zusätzliche Kopplung mit dem NH-Proton zu einem Quartett aufgespalten war ( $J = 7\text{ Hz}$ ).

Für die Öffnung des heterocyclischen Ringes und damit die Bildung eines Benzil-Derivates spricht auch die geringe Intensität des Molekül-Ions (1%; vgl. z. B. das Massenspektrum von 4, bei dem  $M^{\oplus}$  100% rel. Intensität ausmacht). Eines der Hauptspaltprodukte, das bei  $m/e = 165$  (36%) auftritt, ist das 3,4-Dimethoxy-benzyl-Kation (vgl. Formel 3), das das Vorhandensein des unveränderten Ringes C bestätigt. Das Komplementärfragment ( $m/e = 250$ ; 12%) kann seinerseits unter Abspaltung von Keten<sup>4)</sup> weiter zerfallen ( $m/e = 208$ ; 100%), wie es für die Anwesenheit einer Acetamid-Gruppe zu erwarten ist.

<sup>4)</sup> H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, S. 336f., Holden Day Inc., San Francisco 1967.

Diese Befunde zeigen, daß als *Hauptprodukt* 2-[ $\beta$ -Acetamino-äthyl]-4,5,3',4'-tetra-methoxy-benzil (3) entstanden war. Der chemische Beweis für diese Struktur wurde durch Erhitzen von 3 mit konz. Salzsäure erbracht, wobei sich 2 ( $R^1 = H$ ) durch Verseifung der Acetamid-Gruppierung und säurekatalysierten Ringschluß zurückbildete.

In der *Basen-Phase* des Reaktionsgemisches aus 2 ( $R^1 = H$ ) wurde neben dem Ausgangsmaterial dessen Dehydrierungsprodukt Papaveraldin (4) nachgewiesen.

Aus der Fraktion der *sauren* bzw. phenolischen *Reaktionsprodukte* wurde 3,4-Dimethoxy-benzoësäure (5) erhalten und direkt sowie als Methylester durch Vergleich mit authentischen Substanzen identifiziert.

Die Fraktion der *ätherlöslichen Neutralstoffe* enthielt eine farblose Verbindung (Schmp. 202°) der Zusammensetzung  $C_{22}H_{25}NO_5$ , deren UV-Spektrum (Methanol) folgende Maxima aufwies:  $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 220 (4.45), 332 \text{ nm} (4.43)$ . Das IR-Spektrum (KBr) zeigte nur eine Carbonyl-Bande bei  $1633 \text{ cm}^{-1}$  (Amid). Dieser Befund und das Ergebnis der Elementaranalyse zeigen, daß eine Reduktion stattgefunden haben muß.

Der Mol-Peak des Massenspektrums liegt bei  $m/e = 383$  (100%). Durch Verlust eines Methyl-Radikals entsteht das Fragment  $m/e = 368$  (18%), das seinerseits Keten abspaltet und zu  $m/e = 326$  (83%) führt. Der Mol.-Peak verliert ebenfalls Keten<sup>4)</sup> ( $m/e = 341$ ; 39%); außerdem kann ein Acyl-Rest abgespalten werden ( $m/e = 340$ ; 64%). Das restliche Spektrum ist uncharakteristisch. Das NMR-Spektrum zeigt die in Tab. 1 angegebenen Signale.

Tabelle 1.  $\tau$ -Werte, Multiplizitäten und Zuordnungen der NMR-Signale ( $CDCl_3$ ; Tetramethylsilan als innerer Standard) von 1-[3,4-Dimethoxy-benzyliden]-2-acetyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (6), *N*-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-papaverin (7) und 1-[3,4-Dimethoxy-phenyl]-8,9-dimethoxy-5-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-pyrrolo[2,1-*a*]isochinolin-3-on (8)

	6	7	8
H-3 (a)	7.40 (dd)	7.34 (dd)	—
H-3 (b)	5.09 (dd)	5.28 (dd)	—
H-4	6.89 (dd)	7.0 (m)	—
H-5	3.44 (s)	—	5.41 (q)
H-6	—	—	7.39
H-8	3.53 (s)	—	—
H-9	3.02 (s)	—	—
H-2'	3.08 (d, $J_m = 2 \text{ Hz}$ )	—	—
H-5'	3.30 (d, $J_o = 9 \text{ Hz}$ )	—	3.48 (d, $J_o = 8.5 \text{ Hz}$ )
H-6'	3.10 (dd, $J^m = 2 \text{ Hz}$ , $J = 9 \text{ Hz}$ )	—	—
$H_3C-CO$	8.26 (s)	8.37 + 7.89 (s; 3H)	—

Auf Grund der voranstehenden Befunde handelt es sich bei der Substanz  $C_{22}H_{25}NO_5$  um 1-[3.4-Dimethoxy-benzyliden]-2-acetyl-6.7-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (6).

Baxter und Swan<sup>5)</sup> haben diese Verbindung durch Acetylierung von 3.4-Dihydro-papaverin (2;  $R^1 = H$ ;  $CH_2$  statt CO) erhalten, das auch wir als Zwischenprodukt annehmen möchten; sie geben allerdings den Schmp. 193° für 6 an. Nach ihrer Vorschrift<sup>5)</sup> hergestelltes 6 war mit unserer Verbindung identisch.

Im NMR-Spektrum von 6 fiel auf, daß die Protonen an C-3 einen Unterschied von 2.3 ppm in der chemischen Verschiebung aufweisen. Es ist bekannt, daß die anisotrope Verschiebung durch die Amidgruppe stark von der räumlichen Stellung der Substituenten an dem dem N benachbarten C-Atom abhängig ist<sup>6)</sup>. Um zu prüfen, ob diese Erklärung auch für das NMR-Spektrum von 6 zutrifft, haben wir *N*-Acetyl-1.2.3.4-tetrahydro-papaverin (7; 1.9-Dihydro-6) NMR-spektroskopisch untersucht (vgl. Tab. 1). Die Lage der Protonen H-3 (a), H-3 (b) und H-4 ist analog. H-1 tritt bei  $\tau = 4.43$  als Doppeldublett auf. Die Aufgliederung des Signals der Acetylgruppe in zwei Singulets erklären wir mit Rotationshinderung um die C—N-Amid-Bindung. Dementsprechend fallen die Signale beim Erhitzen auf 140° in Tetrachloräthan-d<sub>2</sub> zu einem Singulett zusammen.

Aus der 6 enthaltenden Phase ließen sich außerdem zwei weinrote, äußerst labile Verbindungen (A und B) isolieren. Beide Substanzen zersetzen sich auch unter  $N_2$  bei dem Versuch, sie durch präparative Schichtchromatographie weiter zu reinigen und konnten daher nicht identifiziert werden. Da sich die Lösung des grünen Rohproduktes in Wasser/Methanol bereits in der Kälte innerhalb 30 Min. rot färbt, nehmen wir an, daß A und B Folgeprodukte sind.

Die im Formelbild auf S. 120 dargestellten Verbindungen zeigen, daß bei der Umsetzung von 2 ( $R^1 = H$ ) mit Acetanhydrid acetolytische (2 → 3), dehydrierende (2 → 4), oxydierende (2 → 5) und reduzierende (2 → 6) Prozesse nebeneinander ablaufen.

Da das grüne Reaktionsprodukt aus 2 ( $R^1 = H$ ) labil ist, haben wir die gleiche Umsetzung auf 2 ( $R^1 = CH_3$ ) übertragen. Da außerdem mehrere, *N*-acetylierte Produkte auftreten, wurde geprüft, ob die Grünfärbung auch von C-3-alkylierten 1-Benzoyl-3.4-dihydro-isochinolinen gegeben wird. Wir hatten nämlich beobachtet, daß die Fähigkeit des Isochinolin-Stickstoffs, nucleophil zu reagieren, durch C-3-Alkylierung sinkt<sup>7)</sup>.

Dazu stellten wir 3-Methyl-3.4-dihydro-papaveraldin (2;  $R^1 = CH_3$ ) durch Oxydation von 3-Methyl-3.4-dihydro-papaverin<sup>8)</sup> (2;  $R^1 = CH_3$ ;  $CH_2$  statt CO) mit

<sup>5)</sup> I. Baxter und G. A. Swan, J. chem. Soc. [London] 1965, 4014.

<sup>6)</sup> <sup>6a)</sup> H. Paulsen und K. Todt, Angew. Chem. 78, 943 (1966). — <sup>6b)</sup> U. Krüger und H. Hettler, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 73, 15 (1969).

<sup>7)</sup> W. Wiegrefe, Arch. Pharmaz. 300, 332, 712 (1967).

<sup>8)</sup> <sup>8a)</sup> E. Merck, Dtsch. Reichs-Pat. 550122 [C. 1931 II, 1196]. — <sup>8b)</sup> W. Wiegrefe, Arch. Pharmaz. 300, 716 (1967); dort weitere Lit.

Selendioxid her und erhielten bei der Umsetzung von **2** ( $R^1 = CH_3$ ) mit Acetanhydrid ebenfalls eine tiefgrüne Lösung ( $\lambda_{max} = 730$  nm). Dieser Farbstoff war jedoch gegen Hydrolyse beständig: Auch nach 1 Tag in Methanol/verd. Schwefelsäure bei 5° war die Grünfärbung unverändert. Wir gewannen den grünen Farbstoff direkt durch Schichtchromatographie des Rohproduktes in kleinen, violett schimmernden Plättchen vom Schmp. 226—228°.

Das UV-Spektrum (Methanol) zeigt Maxima ( $\log \epsilon$ ) bei 233 (4.29), 335 (3.98), 440 (3.62) und 730 nm (4.07). Das Massenspektrum dieser Verbindung zeigt  $M^{\oplus}$  bei  $m/e = 395$  (100%). Fragmentierung durch Verlust von  $\cdot CH_3$  führt zu  $m/e = 380$  (65%). Offensichtlich enthält das Molekül keine Bindungen, deren Spaltung energetisch besonders bevorzugt ist. Obwohl die Verbindung ein Neutralstoff ist, spaltet sie kein Keten ab; es liegt somit keine freie Acetamid-Gruppe vor. Das IR-Spektrum (KBr) zeigt eine Bande bei  $1680\text{ cm}^{-1}$ . Wir schließen aus diesen Befunden auf eine Acetamid-Gruppierung, deren  $\alpha$ -C-Atom eine weitere Bindung eingegangen ist (das NMR-Spektrum zeigt kein Methyl-Signal einer Acetylgruppe). Diese Bindung konnte nicht zum C-6' der Benzoylgruppe geknüpft worden sein, denn das NMR-Spektrum zeigte, daß im Bereich aromatischer Protonen nicht nur Singulets auftreten. Bei  $\tau = 3.48$  tritt das Dublett von H-5' auf (Tab. 1); durch sukzessive Zugabe von Deuterobenzol bis zu 50 Vol.-% waren auch H-2' als Dublett mit  $J_m = 2$  Hz und die Niederfeldhälfte des Doppeldoublets von H-6' zu erkennen. Die Methyl-Gruppe am C-5 erscheint als Dublett bei  $\tau = 8.94$  ( $J = 7$  Hz). H-5 tritt als Quintett bei  $\tau = 5.41$  auf: Das Signal wird durch die Methylgruppe zum Quartett und durch etwa gleichgroße Kopplung mit dem *syn*-ständigen Proton H-6 zum Quintett aufgespalten. Die Protonen an C-2 erscheinen als schlecht aufgelöstes Dublett bei  $\tau = 6.8$ ; vermutlich handelt es sich um die verbreiterten Innenlinien eines AB-Systems.

Aufgrund der spektroskopischen Befunde nahmen wir an, daß es sich bei den blau-violetten Kristallen um 1-[3,4-Dimethoxy-phenyl]-8,9-dimethoxy-5-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-pyrrolo[2,1-*a*]isochinolin-3-on (**8**) handelt.

Versuche, **8** katalytisch oder mit Hydriden zu hydrieren, führten zu unüberschau baren Gemischen. Wir oxydierten daher **8** mit Permanganat in Pyridin/Wasser. Dabei sollten als Beweis für die Verknüpfung des  $\alpha$ -C-Atoms der Amid-Gruppierung mit dem Benzyl-C-Atom zum Lactam 3,4-Dimethoxy-acetophenon (**9**) und eventuell — als dessen Folgeprodukt — 3,4-Dimethoxy-benzoësäure (**5**) auftreten.

In früheren Versuchen<sup>9)</sup> hatten wir allerdings festgestellt, daß Acetophenon unter diesen Bedingungen stabil ist.

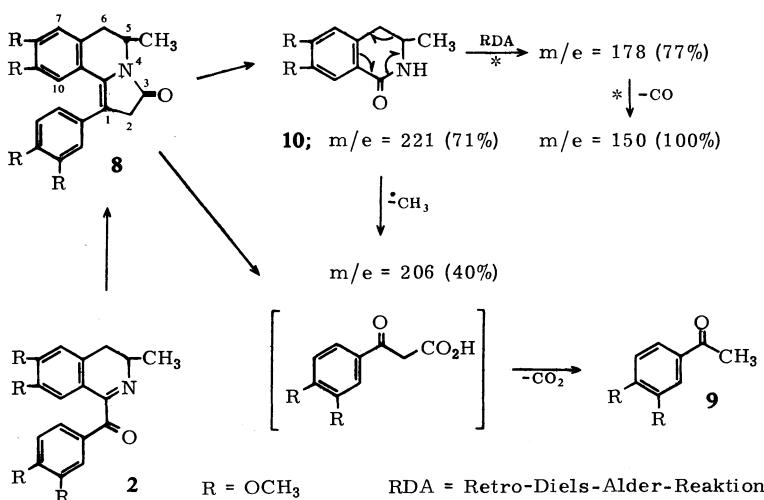
*Oxydativer Abbau von **8*** führte zu zahlreichen Produkten. Nach Vortrennung im Stas-Otto-Gang fanden wir in der *Säure-Fraktion* u. a. eine Substanz, die mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin eine positive Carbonylgruppen-Reaktion gab<sup>10)</sup>. Da **9** nicht vorhanden war, vermuteten wir, daß  $\beta$ -[3,4-Dimethoxy-phenyl]- $\beta$ -oxo-propionsäure

9) Vgl. W. Wiegrefe, Arch. Pharmaz. **300**, 338 (1967).

10) H. Mühlmann und A. Bürgin, Qualitative Arzneimittel-Analyse, 2. Aufl., S. 68, E. Reinhardt-Verlag, München 1956.

entstanden war; Versuche zu deren Isolierung scheiterten an der geringen Konzentration. Deshalb wurde ein Teil der Säure-Fraktion alkalisiert und erhitzt. Aus diesem Ansatz konnte **9** direkt und als 2,4-Dinitro-phenylhydrazone durch Vergleich mit authentischen Substanzen dünnsschichtchromatographisch nachgewiesen werden. Das Massenspektrum bestätigte unseren Befund.

Der Rest der Säure-Fraktion wurde mit *Diazomethan* verestert. In diesem Ansatz wurde der Methylester von **5** dünnsschichtchromatographisch nachgewiesen. Bei weiteren Versuchen konnte **5** auch kristallin erhalten werden.



Bei der oxydativen Spaltung der tetrasubstituierten Doppelbindung in **8** sollte neben **9** und **5** auch 3-Methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-on (**10**) entstehen. Wir stellten dieses durch Umsetzung von 1-[3,4-Dimethoxy-phenyl]-2-amino-propan<sup>8b)</sup> mit Chlorameisensäureäthylester und nachfolgenden Ringschluß her. **10** wurde unter den Bedingungen des oxydativen Abbaus nur z. T. zerstört, so daß wir es durch Vergleich mit authentischer Substanz im Dünnschichtchromatogramm der Abbauprodukte von **8** lokalisieren, nach Schichtchromatographie kristallin isolieren und durch Vergleich der Massenspektren sowie durch die Mischprobe identifizieren konnten.

Die Absorption des blauvioletten **8** bei 730 nm kann als Folge eines charge-transfer-Komplexes aus 2 Molekülen gedeutet werden. Eine Molekulargewichtsbestimmung nach Rast scheiterte, weil **8** sich in der Kampferschmelze unter Rotfärbung zersetzt; die ebullioskopische Bestimmung in Benzol schied wegen der Schwerlöslichkeit von **8** aus. Die osmometrische Bestimmung erbrachte das Molekulargewicht 755. Da sich

für das Dimere von **8** ein Mol.-Gew. von 790 errechnet, stimmen die Werte hinreichend überein, um das Maximum bei 730 nm durch die Absorption des angenommenen charge-transfer-Komplexes zu erklären<sup>11)</sup>.

Auch das NMR-Spektrum deutet durch das Auftreten von mehr als 4 Methoxyl-Signalen bzw. mehr als einem  $\text{CH}_3$ -Dublett — in Abhängigkeit von Lösungsmittel und Konzentration — auf einen solchen Komplex hin.

Diese Arbeit wurde durch Forschungsmittel des *Landes Niedersachsen* gefördert, für die wir auch an dieser Stelle vielmals danken. Herrn Prof. Dr. phil., Dr. med. h. c. *H. H. Inhoffen* danken wir verbindlich für die Unterstützung dieser Arbeit. Unser Dank gilt auch der Fa. *E. Merck*, Darmstadt, die diese Arbeit durch Chemikalienspenden gefördert hat.

## Beschreibung der Versuche

Die *Schmelzpunkte* wurden im Cu-Block bestimmt und nicht korrigiert. — *Präparative Schichtchromatographie* (PC): Zur Beschichtung von  $20 \times 20$  cm-Platten wurden 30 g Kieselgel PF<sub>254</sub> (Merck) mit 75 ccm Wasser angerührt. — Die *Spektren* wurden mit folgenden Geräten aufgenommen: Leitz-Unicam SP. 200 G (IR), Zeiss-Spektralphotometer PMQ II (UV), Varian HA-100 (NMR; Tetramethylsilan als innerer Standard), MS 9 der Fa. AEI, Manchester (Massenspektren; Ionisierungsenergie 70 eV, Quellentemperatur ca. 200°).

### Umsetzung von 3,4-Dihydro-papaveralidin (2: $R^1 = H$ )

4.0 g **2** ( $R^1 = H$ ) wurden mit 10 ccm *Acetanhydrid* 10 Min. zu mäßigem Sieden erhitzt. Überschüssiges Acetanhydrid wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in möglichst wenig Methanol kalt gelöst und in ca. 100 ccm Wasser gerührt. Die Suspension wurde mit 2n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  schwach angesäuert. Es entstand ein flockiger *Niederschlag*, der abgesaugt, getrocknet, mit Äther gewaschen und aus Methanol umkristallisiert wurde. Ausbeute 400 mg schwachgelbe Nadeln von **3**, Schmp. 172°. — *UV-Spektrum* (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 231 (4.47), 285 (4.24), 332 nm (4.25).

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_7$  (415.4) Ber. C 63.60 H 6.07 N 3.37 Gef. C 63.79 H 5.99 N 3.23

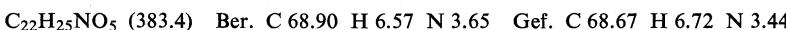
30 mg **3** wurden mit 3 ccm 12n *HCl* auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 10 Min. war **3** dünnenschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt, mit  $\text{NH}_3$  alkalisiert und die Base mit Chloroform ausgeschüttelt. Durch Reinigung an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (nach Brockmann) wurde **2** ( $R^1 = H$ ) kristallin erhalten; Schmp. 191° (Mischprobe). Die IR-Spektren (KBr) waren identisch.

Das *Filtrat* von **3** wurde mit Äther ausgeschüttelt und diese *Ätherphase* mit der Ätherlösung vereinigt, die beim Waschen des rohen **3** erhalten worden war (wäßr. Schicht = *Basen-Phase*). Nach Extrahieren dieser Ätherauszüge mit 1 proz. Natronlauge wurde die wäßr. Phase mit 2n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Im DC mit Benzol/Aceton/Methanol (6:2:2) wurde eine Hauptsubstanz neben vielen Verunreinigungen nachgewiesen, die durch PC im gleichen Fließmittel (Laufstrecke 3 × 20 cm) abgetrennt wurde. Die Hauptzone wurde mit Methanol eluiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 240° (Zers.), die in wenig Wasser gelöst und mit 12n *HCl* so lange versetzt wurden, bis ein flockiger Niederschlag entstand, der beim

<sup>11)</sup> Wir danken Herrn Prof. Dr. *H. H. Perkampus* für die Diskussion dieses Ergebnisses.

Erwärmten wieder in Lösung ging. Beim Erkalten kristallisierte **5** aus. Ausbeute 7 mg, Schmp. 182° (Lit.<sup>12)</sup> 181°). — **5** wurde in methanol. Lösung mit *Diazomethan* verestert. Das Produkt war im DC mit Benzol/Methanol (8 : 2) identisch mit authent. Ester<sup>13)</sup>.

Aus der nach dem Ausschütteln mit Natronlauge verbliebenen Ätherlösung (Neutralstoffe) wurden durch PC mit Benzol/Aceton/Methanol (6 : 1 : 3; Laufstrecke 3 × 20 cm) die roten Verbindungen **A** und **B** sowie **6** vom Schmp. 202°, Ausbeute 11 mg, isoliert.



Die *Basen-Phase* (s. S. 125) wurde mit 2n *NH*<sub>3</sub> versetzt und mit Äther extrahiert. Die durch das DC mit Benzol/Aceton/Methanol (5 : 3 : 2) ausgewiesenen Hauptsubstanzen wurden durch PC mit Benzol/Methanol (4 : 1; Laufstrecke 2 × 20 cm) getrennt. Beide Substanzen kristallisieren aus Äthanol. Es handelt sich um **2** (*R*<sup>1</sup> = H) und **4**, das durch Schmp. (212°), UV- und IR-Spektrum mit authentischer Substanz identifiziert wurde; Ausbeute 14 mg.

*Umsetzung von 3-Methyl-3,4-dihydro-papaveraldin (2: R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>)*

1.0 g **2** (*R*<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>) wurde, wie S. 125 beschrieben, mit 2.5 ccm *Acetanhydrid* umgesetzt, das Rohprodukt in Chloroform aufgenommen und dünnsschichtchromatographisch mit Benzol/Aceton (7 : 3) untersucht. Von den vielen Nebenprodukten wurde die grüne Verbindung durch PC mit Benzol/Aceton (7 : 3; Laufstrecke 3 × 20 cm) getrennt. Man eluiert die entsprechende Zone mit Chloroform/Methanol (1 : 1), zieht die Lösungsmittel ab, löst den Rückstand in möglichst wenig Chloroform und filtriert in erwärmtes Cyclohexan. In der Kälte kristallisieren kleine, violett schimmernde Plättchen vom Schmp. 226—228° (Zers.); Ausbeute 100 mg *1-[3,4-Dimethoxy-phenyl]-8,9-dimethoxy-5-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-pyrido[2,1-*a*]isochinolin-3-on* (**8**).

*Oxydativer Abbau von 8:* 100 mg **8** wurden in 10 ccm wäßr. *Pyridin* (50 proz.) gelöst, mit 60 mg *KMnO*<sub>4</sub> in 10 ccm des gleichen Lösungsmittels versetzt und 2 Stdn. bei Raumtemperatur geschüttelt. Durch Einleiten von SO<sub>2</sub> wurde überschüssiges Permanganat reduziert, die nach Filtration klare gelbe Lösung mit 2n *HCl* angesäuert und ausgeäthert. In der Ätherphase waren dünnsschichtchromatographisch mit Benzol/Aceton/Methanol (6 : 3 : 1) etwa 10 Substanzen nachweisbar; es wurde mit 5 proz. *NaHCO*<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt, die alkalisch-wäßrige Phase erneut angesäuert und mit Methylenechlorid extrahiert. In dieser *Säuren-Fraktion* lag u. a. eine gegenüber 2,4-Dinitro-phenylhydrazin positive Substanz vor, vermutlich *β-[3,4-Dimethoxy-phenyl]-β-oxo-propionsäure*. — Ein Teil der Methylenchlorid-Phase wurde eingedampft und der Rückstand mit 2 ccm 5 proz. Natronlauge 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung enthielt **9**, das chromatographisch mit Benzol/Aceton (9 : 1) von Begleitstoffen getrennt wurde. In der wäßrigen Phase war keine Säure mehr enthalten, die mit Dinitro-phenylhydrazin-Lösung reagierte. — Ein anderer Teil der Methylenchlorid-Phase wurde nach dem Verdampfen des Lösungsmittels mit äther. *Diazomethan*-Lösung versetzt. Im DC mit Benzol/Methanol (8 : 2) fanden wir den *Methylester von 5*.

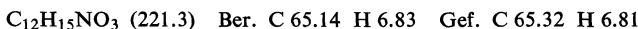
Bei einem anderen Ansatz wurde die Methylenchloridlösung auf **5** hinaufgearbeitet. Nach PC mit Benzol/Methanol (5 : 5) wurde krist. **5** erhalten.

<sup>12)</sup> R. L. Shriner, R. C. Fuson und D. Y. Curtin, *Systematic Identification of Organic Compounds*, S. 279, J. Wiley & Sons, Inc., New York 1956.

<sup>13)</sup> K. U. Matsumoto, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **11**, 127 (1878).

Aus dem nach der Reduktion überschüssigen Permanganats erhaltenen Filtrat eines weiteren Reaktionsansatzes wurde **10** durch PC mit Benzol/Aceton (3:2) abgetrennt und aus Methanol kristallin erhalten; Schmp. 190°, Ausbeute 6 mg.

**3-Methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-on (10).** — 5.0 g  $\alpha$ -Amino-1-[3,4-dimethoxy-phenyl]-propan<sup>8b)</sup> wurden in 50 ccm Chloroform gelöst und mit 50 ccm 15proz. Natronlauge und 5 ccm Chlorameisensäure-äthylester 2 Stdn. geschüttelt. Man extrahierte die wäßrige Phase 2mal mit Äther und die vereinigten organischen Phasen mit 2n HCl. Wir erhielten 6.0 g *N*-Äthoxycarbonyl-2-amino-1-[3',4'-dimethoxy-phenyl]-propan als helles Öl, das in 80 ccm Xylol gelöst, mit 2 ccm  $POCl_3$  versetzt und 90 Min. auf 140° erhitzt wurde. Die flüchtigen Bestandteile wurden i. Vak. abdestilliert und der Rückstand wurde zunächst mit Wasser, dann mit heißer 2n HCl ausgezogen. Nach dem Alkalisieren mit NH<sub>3</sub> wurde die Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformphase an  $Al_2O_3$  (Woelm, neutral, Aktiv.-Stufe 1) chromatographiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels blieb ein gelbliches Öl zurück, das aus Methanol kristallisierte. Schmp. 190°, Ausbeute 600 mg.



***N*-Acetyl-tetrahydro-papaverin (7).** — 2.8 g *1,2,3,4-Tetrahydro-papaverin*<sup>14)</sup> wurden mit 30 ccm Acetanhydrid 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in 50 ccm Wasser gegossen, die wäßrige Lösung mit 10 ccm 10proz. Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Das DC mit Benzol/Aceton (7:3) zeigte, daß das Tetrahydropapaverin vollständig umgesetzt worden war. **7** kristallisiert aus Äther; Schmp. 115°, Ausbeute 2.5 g. — *IR* (KBr): Breite Bande bei 3415 cm<sup>-1</sup>. — *Massenspektrum*<sup>15)</sup>: Das Molekül-Ion m/e = 385 tritt nur sehr schwach auf; der Peak stärkster Intensität röhrt vom *N*-Acetyl-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-isochinolinium-Ion (m/e = 234) her, das Keten abspaltet<sup>4)</sup> (m/e = 192; 57%). Das Dimethoxybenzyl-Kation (m/e = 151) tritt mit 5% Intensität auf.



<sup>14)</sup> *K. Kindler und W. Peschke, Arch. Pharmaz.* **272**, 240 (1934).

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