

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-isoquinoline

von *Herbert Budzikiewicz* und *Uwe Krüger*

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

sowie *Wulf-Dieter Sasse* und *Wolfgang Wiegrebe*

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 Wiegrebe*

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

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**; $R^1 = \text{CH}_3$) mit Acetanhydrid entsteht, ist auf 1-[3,4-Dimethoxy-phenyl]-8,9-dimethoxy-5-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-pyrrolo[2,1-*a*]isochinolin-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**; $R^1 = \text{CH}_3$) 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 Tetrahydroisochinoly-phenyl-carbinole¹⁾ **1** untersuchten wir eine Farbreaktion der 1-Benzoyl-3,4-dihydro-isochinoline **2**, da Verbindungen dieses Typs Vorstufen für Derivate von **1** sind²⁾.

Es ist bekannt³⁾, daß die Lösung von 3,4-Dihydro-papaveraldin (**2**; $R^1 = \text{H}$) in Acetanhydrid beim Kochen grün wird. Wir fanden, daß andere 1-Benzoyl-3,4-dihydro-isochinoline **2** ebenso reagieren²⁾.

Die beim Kochen von **2** ($R^1 = \text{H}$) mit überschüssigem Acetanhydrid anfangs durch Salzbildung gelbbraune Lösung färbte sich schnell tiefgrün ($\lambda_{\text{max}} = 730 \text{ nm}$). 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.

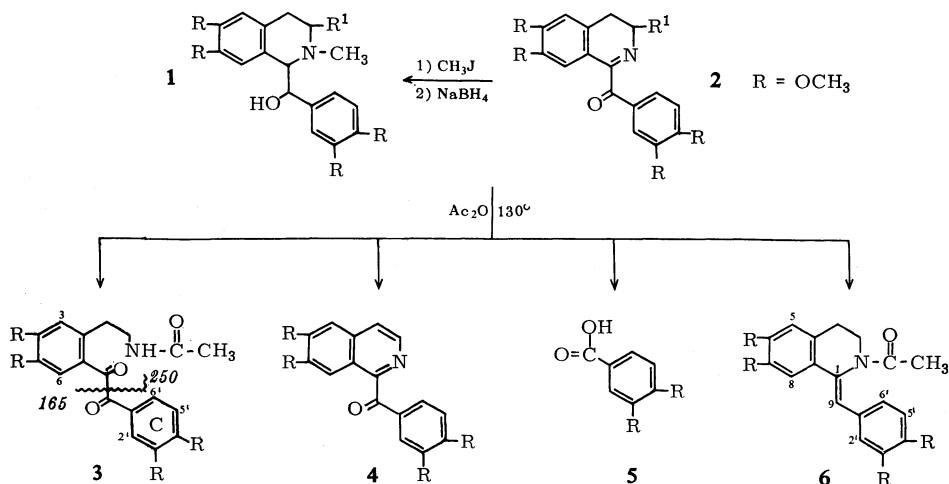
Wir trennten das Gemisch im Stas-Otto-Gang nach den Angaben auf S. 125. Als Hauptprodukt isolierten wir aus den *in Äther schwerlöslichen Neutralstoffen* schwach

1) *W. Wiegrebe* und *W. Awe*, Arch. Pharmaz. **296**, 807 (1963).

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

3) *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 cm^{-1} (Amid) und 1660 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^+ 100% rel. Intensität ausmacht). Eines der Hauptspaltprodukte, das bei $m/e = 165$ (36%) auftritt, ist das 3,4-Dimethoxy-benzoyl-Kation (vgl. Formel 3), das das Vorhandensein des unveränderten Ringes C bestätigt. Das Komplementärfragment ($m/e = 250$; 12%) kann seinerseits unter Abspaltung von Keten⁴⁾ weiter zerfallen ($m/e = 208$; 100%), wie es für die Anwesenheit einer Acetamid-Gruppe zu erwarten ist.

⁴⁾ 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-[β -Acetamino-äthyl]-4.5.3'.4'-tetramethoxy-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-benzoesäure (**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: $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 220(4.45), 332 \text{ nm}(4.43)$. Das IR-Spektrum (KBr) zeigte nur eine Carbonyl-Bande bei 1633 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 Keten⁴⁾ ($m/e = 341$; 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. τ -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 Swan⁵⁾ 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 Vorschrift⁵⁾ 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 ist⁶⁾. 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_2 zu einem Singulett zusammen.

Aus der 6 enthaltenden Phase ließen sich außerdem zwei weinrote, äußerst labile Verbindungen (A und B) isolieren. Beide Substanzen zersetzten 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 \rightarrow 3), dehydrierende (2 \rightarrow 4), oxydierende (2 \rightarrow 5) und reduzierende (2 \rightarrow 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-isochinolininen gegeben wird. Wir hatten nämlich beobachtet, daß die Fähigkeit des Isochinolin-Stickstoffs, nucleophil zu reagieren, durch C-3-Alkylierung sinkt⁷⁾.

Dazu stellten wir 3-Methyl-3,4-dihydro-papaveraldin (2: $R^1 = CH_3$) durch Oxydation von 3-Methyl-3,4-dihydro-papaverin⁸⁾ (2: $R^1 = CH_3$; CH_2 statt CO) mit

⁵⁾ I. Baxter und G. A. Swan, J. chem. Soc. [London] **1965**, 4014.

⁶⁾ ^{6a)} H. Paulsen und K. Todt, Angew. Chem. **78**, 943 (1966). — ^{6b)} U. Krüger und H. Hettler, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. **73**, 15 (1969).

⁷⁾ W. Wiegrebe, Arch. Pharmaz. **300**, 332, 712 (1967).

⁸⁾ ^{8a)} E. Merck, Dtsch. Reichs-Pat. 550122 [C. 1931 II, 1196]. — ^{8b)} W. Wiegrebe, 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 ($\lambda_{\max} = 730 \text{ nm}$). 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. $226 - 228^\circ$.

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 cm^{-1} . Wir schließen aus diesen Befunden auf eine Acetamid-Gruppierung, deren α -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 $J_m = 2 \text{ Hz}$ und die Niederfeldhälfte des Doppeldoublets von H-6' zu erkennen. Die Methyl-Gruppe am C-5 erscheint als Dublett bei $\tau = 8.94$ ($J = 7 \text{ Hz}$). 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 unüberschaubaren Gemischen. Wir oxydierten daher **8** mit Permanganat in Pyridin/Wasser. Dabei sollten als Beweis für die Verknüpfung des α -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-benzoesäure (**5**) auftreten.

In früheren Versuchen⁹⁾ hatten wir allerdings festgestellt, daß Acetophenon unter diesen Bedingungen stabil ist.

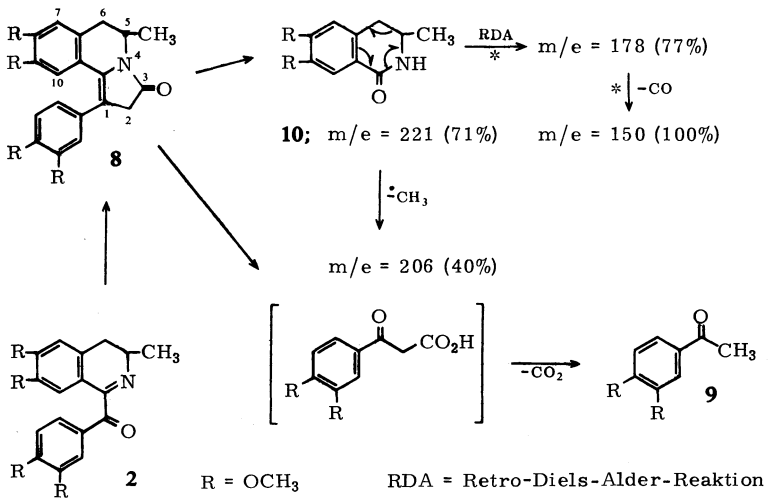
Oxydativer Abbau von 8 führte zu zahlreichen Produkten. Nach Vortrennung im Stas-Otto-Gang fanden wir in der *Säure-Fraktion* u. a. eine Substanz, die mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin eine positive Carbonylgruppen-Reaktion gab¹⁰⁾. Da **9** nicht vorhanden war, vermuteten wir, daß β -[3,4-Dimethoxy-phenyl]- β -oxo-propionsäure

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

¹⁰⁾ H. Mühlemann 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-phenylhydrazon durch Vergleich mit authentischen Substanzen dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden. Das Massenspektrum bestätigte unseren Befund.

Der Rest der Säure-Fraktion wurde mit *Diazomethan* verestert. In diesem Ansatz wurde der Methylester von **5** dünnschichtchromatographisch 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^{8b)} 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 blauviolettten **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 erklären¹¹⁾.

Auch das NMR-Spektrum deutet durch das Auftreten von mehr als 4 Methoxyl-Signalen bzw. mehr als einem CH₃-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 × 20 cm-Platten wurden 30 g Kieselgel PF₂₅₄ (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-papaveraldin (2: R¹ = H)

4,0 g **2** (R¹ = 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 2*n* H₂SO₄ 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): λ_{max} (log ε) = 231 (4.47), 285 (4.24), 332 nm (4.25).

C₂₂H₂₅NO₇ (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 12*n* HCl auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 10 Min. war **3** dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt, mit NH₃ alkalisiert und die Base mit Chloroform ausgeschüttelt. Durch Reinigung an Al₂O₃ (nach Brockmann) wurde **2** (R¹ = 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 (wäbr. Schicht = *Basen-Phase*). Nach Extrahieren dieser Ätherauszüge mit 1proz. Natronlauge wurde die wäbr. Phase mit 2*n* H₂SO₄ 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 12*n* HCl so lange versetzt wurden, bis ein flockiger *Niederschlag* entstand, der beim

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

Erwärmen wieder in Lösung ging. Beim Erkalten kristallisierte **5** aus. Ausbeute 7 mg, Schmp. 182° (Lit.¹²) 181°. — **5** wurde in methanol. Lösung mit *Diazomethan* verestert. Das Produkt war im DC mit Benzol/Methanol (8:2) identisch mit authent. Ester¹³.

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.

$C_{22}H_{25}NO_5$ (383.4) Ber. C 68.90 H 6.57 N 3.65 Gef. C 68.67 H 6.72 N 3.44

Die *Basen-Phase* (s. S. 125) wurde mit 2*n* NH_3 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** ($R^1 = H$) 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: $R^1 = CH_3$)

1.0 g **2** ($R^1 = CH_3$) wurde, wie S. 125 beschrieben, mit 2.5 ccm *Acetanhydrid* umgesetzt, das Rohprodukt in Chloroform aufgenommen und dünnschichtchromatographisch 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, violette 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-pyrrolo[2,1-a]isochinolin-3-on (8)*.

Oxydativer Abbau von 8: 100 mg **8** wurden in 10 ccm wäßr. *Pyridin* (50proz.) gelöst, mit 60 mg $KMnO_4$ in 10 ccm des gleichen Lösungsmittels versetzt und 2 Stdn. bei Raumtemperatur geschüttelt. Durch Einleiten von SO_2 wurde überschüssiges Permanganat reduziert, die nach Filtration klare gelbe Lösung mit 2*n* HCl angesäuert und ausgeäthert. In der Ätherphase waren dünnschichtchromatographisch mit Benzol/Aceton/Methanol (6:3:1) etwa 10 Substanzen nachweisbar; es wurde mit 5proz. $NaHCO_3$ -Lösung ausgeschüttelt, die alkalisch-wäßrige Phase erneut angesäuert und mit Methylenchlorid 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 5proz. 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 Dinitrophenylhydrazin-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.

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

¹³⁾ K. U. Matsumoto, Ber. dtsh. 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 *2-Amino-1-[3,4-dimethoxy-phenyl]-propan*^{8b)} 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 2*n* 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 *POCl₃* 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 2*n* HCl ausgezogen. Nach dem Alkalisieren mit NH₃ wurde die Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformphase an *Al₂O₃* (Woelm, neutral, Aktiv.-Stufe 1) chromatographiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels blieb ein gelbliches Öl zurück, das aus Methanol kristallisierte. Schmp. 190°, Ausbeute 600 mg.

$C_{12}H_{15}NO_3$ (221.3) Ber. C 65.14 H 6.83 Gef. C 65.32 H 6.81

N-Acetyl-tetrahydro-papaverin (7). — 2.8 g *1,2,3,4-Tetrahydro-papaverin*¹⁴⁾ 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^{-1} . — *Massenspektrum*¹⁵⁾: Das Molekül-Ion $m/e = 385$ tritt nur sehr schwach auf; der Peak stärkster Intensität rührt vom *N*-Acetyl-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-isochinolinium-Ion ($m/e = 234$) her, das Keten abspaltet⁴⁾ ($m/e = 192$; 57%). Das Dimethoxybenzyl-Kation ($m/e = 151$) tritt mit 5% Intensität auf.

$C_{22}H_{27}NO_5 \cdot 0.5H_2O$ (394.4) Ber. C 66.98 H 7.16 Gef. C 66.63 H 7.47

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

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