

Sonderdruck aus

Archiv der Pharmazie

315. Band, Heft 3, Seite 262—273

Verlag Chemie GmbH, Weinheim (Bergstr.)

Nachweis der Inversion bei der Umsetzung optisch aktiver 1-(o-Hydroxymethyl-benzyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline zu 3-Phenylisochromanen

Wolfgang Wiegreb^e*)**), Silvia Prior und Klaus K. Mayer

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 262–273 (1982)

Nachweis der Inversion bei der Umsetzung optisch aktiver 1-(o-Hydroxymethyl-benzyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochi- noline zu 3-Phenylisochromanen

Wolfgang Wiegreb^{*)***}, Silvia Prior und Klaus K. Mayer

Lehrstuhl Pharmazeutische Chemie I der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV – Chemie und
Pharmazie – der Universität Regensburg, Postfach 397, D 8400 Regensburg 2
Eingegangen am 31. März 1981

Optisch aktive 1-(2-Hydroxymethyl-benzyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline reagieren mit Chlorameisensäureethylester (CAE) zu optisch aktiven 3-Phenylisochromanen. Oxidation zu 3-Phenylisochroman-1-onen und Ozonabbau zu Äpfelsäure beweisen die Inversion bei der CAE-Reaktion.

Conversion of 1-[2-(Hydroxymethyl)benzyl]-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines to 3-Phenylisochromans: Evidence of Inversion.

Optically active 1-[2-(hydroxymethyl)benzyl]-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines react with ethyl chloroformate (CAE) to yield optically active 3-phenylisochromans. Oxidation to the 3-phenylisochroman-1-ones and degradation with ozone to malic acid demonstrate an inversion in the course of the CAE reaction.

^{**} Herrn Prof. Dr. phil. Dr. med. h.c. H.H. Inhoffen in Dankbarkeit und Verehrung zum
75. Geburtstag gewidmet.

Gadamer¹⁾ spaltete die C-1-N-Bindung in 1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen mit CAE zu Stilbenen. – Der CAE-Abbau von 6'- α -hydroxymethyl- bzw. 6'- α -hydroxyethyl-substituierten 1-Benzyltetrahydroisochinolinen führt zu 3-Phenylisochromanen^{2,3)} (Abb. 1).

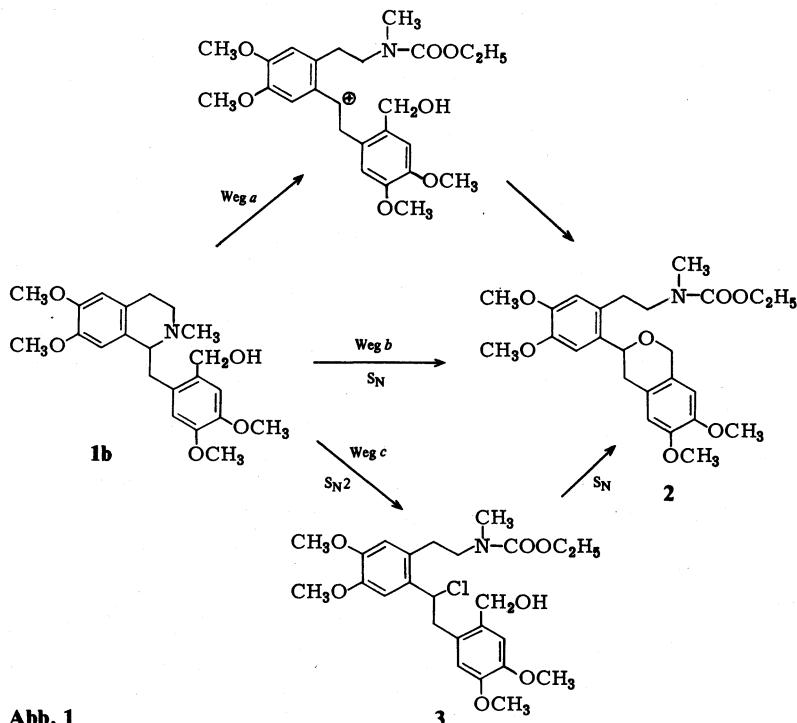


Abb. 1

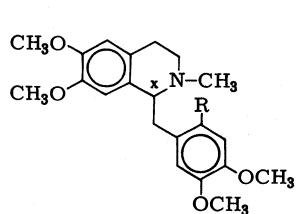
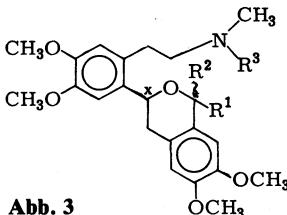


Abb. 2

Aus optisch reinem *S*-(+)-6'-Hydroxymethyllaudanosin (**1b**)⁴⁾ (Abb. 2) entstand das optisch aktive 3-Phenylisochroman **2** (Abb. 3) mit 82 % optischer Reinheit, aber unbekannter absolut. Konfiguration. Das macht ein Carbeniumion (Abb. 1, Weg a) als Zwischenprodukt unwahrscheinlich. Somit bleiben eine intramolekulare S_N-Reaktion mit Inversion (Abb. 1, Weg b) oder eine zweistufige Reaktion über ein 1-Chlor-1,2-diphenylethan **3**, das nach Williamson⁵⁾ weiterreagiert (Abb. 1, Weg c). Die Bestimmung der absolut. Konfiguration von optisch aktivem **2** sollte zwischen diesen Möglichkeiten entscheiden, da Weg **b** unter Inversion und Weg **c** unter Retention verläuft, zweimalige Inversion

R	Stereochemie
1: CH ₂ OH	rac.; 1a (-) <i>R</i> ; 1b: (+) <i>S</i>
13: COOH	rac.; 13a: (+) <i>R</i> ; 13b: (-) <i>S</i>
15: CH=O	rac.
16: CO-OCH ₃	rac.
17: Br	rac.; 17a: (+) <i>S</i>
18: H	rac.; 18a: (+) <i>S</i> ; 18b: (-) <i>R</i>

vorausgesetzt. Dazu mußte zu einem Strukturfragment bekannter absolut Konfiguration abgebaut werden. Wir wollten das dem optisch aktiven **2** entsprechende optisch aktive 3-Phenylisochroman-1-on **4** (Abb. 3) synthetisieren und es mit O_3 zu optisch aktiver Äpfelsäure abbauen.

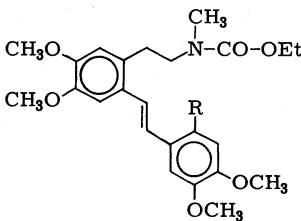


	R ¹	R ²	R ³	Stereochemistry
2:	H	H	CO-OEt	rac.; 2a: (-) S
4:	= O		CO-OEt	rac.; 4a: (-) S; 4b: (+) R
9:	H	CH ₃	CO-OEt	rac.; Diastereomere
10:	H	H	CH ₃	rac.; 10a: (+) S
11:	= O		CH ₃	rac.; 11a: (+) S

3-Phenylisochroman-1-one

Das 3-Phenyl-isochroman-1-on **4a** sollte aus dem Phenylisochroman **2a** durch selektive Oxidation an C-1 nach Vorversuchen mit **2** dargestellt werden. Umwandlungen cyclischer Ether in Lactone mit $RuO_4^{(6)}$, $SeO_2^{(7)}$ und $CrO_3^{(8,9)}$ sind beschrieben.

RuO_4 in CCl_4 bewirkt keine Umsetzung. Die Reaktion von **2** mit SeO_2 liefert einen Stilben-Aldehyd **5**. Das MS bestätigt die Struktur; die ms-Spaltung der Doppelbindung dieses o-alkylsubstituierten Stilbens wird gesondert publiziert.



R
5: CH=O
6: CH ₂ OH
7: CHOH-CH ₃

Abb. 4

5 läßt sich zum Stilbenalkohol **6** (Abb. 4) reduzieren, der säurekatalysiert zum Isochroman **2** cyclisiert. Das homologe 2'- α -Hydroxyethylstilben **7** (Abb. 4) reagiert abweichend¹⁰ durch H^+ -katalysierte Wasserabspaltung zum Inden **8** (Abb. 5). Wir erklären die Bildung von **2** aus **6** durch Protonierung der Doppelbindung und nucleophilen Angriff durch die prim. Alkoholgruppe. Bei sek. Alkoholen ist diese Addition erschwert¹⁰, die H_2O -Eliminierung erleichtert.

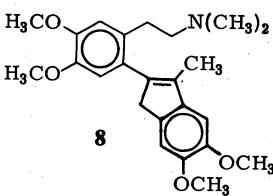


Abb. 5

CrO_3 -Oxidation des Isochromans **2** führte zum gesuchten 3-Phenylisochroman-1-on **4**; das 1H -NMR-Signal der Ethylgruppe ist breit und wird beim Erwärmen bei 31° in

d_5 -Pyridin zum Triplet (behinderte Rotation um die Amidbindung). Das Doppeldoublett für H-3 schließt ein 3-Phenylisochroman-4-on aus. **4** wurde ms untersucht: Neben $M^+ - 103$ mu durch McLafferty-Umlagerung und $M^+ - 116$ mu durch Benzylspaltung – beides in der Seitenkette – treten Ionen bei m/z 195 und m/z 278 auf. Abb. 6 erklärt ihre Entstehung und die folgenden Fragmentierungen.

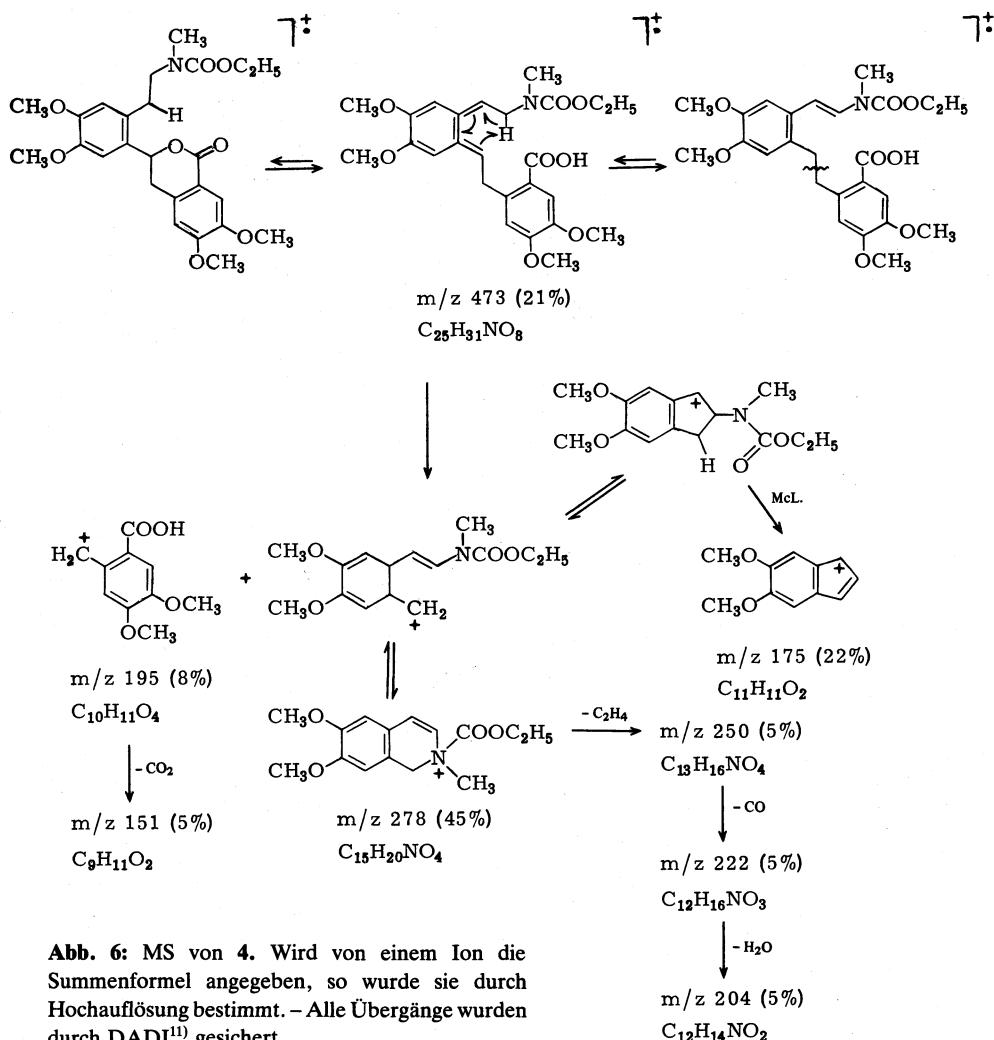


Abb. 6: MS von **4**. Wird von einem Ion die Summenformel angegeben, so wurde sie durch Hochauflösung bestimmt. – Alle Übergänge wurden durch DADI¹¹⁾ gesichert.

CrO_3 -Oxidation von **2a** gab **4a**. – LiAlH_4 -Reduktion²⁾ von **2** zu **10**¹²⁾ und dessen Umsetzung mit CrO_3 führte zu **11** (Abb. 3). Das MS (Abb. 7) zeigt, daß die Reduktion der Ethoxycarbonyl- zur Methylgruppe zu einem völlig anderen Zerfall führt (vgl. Abb. 6).

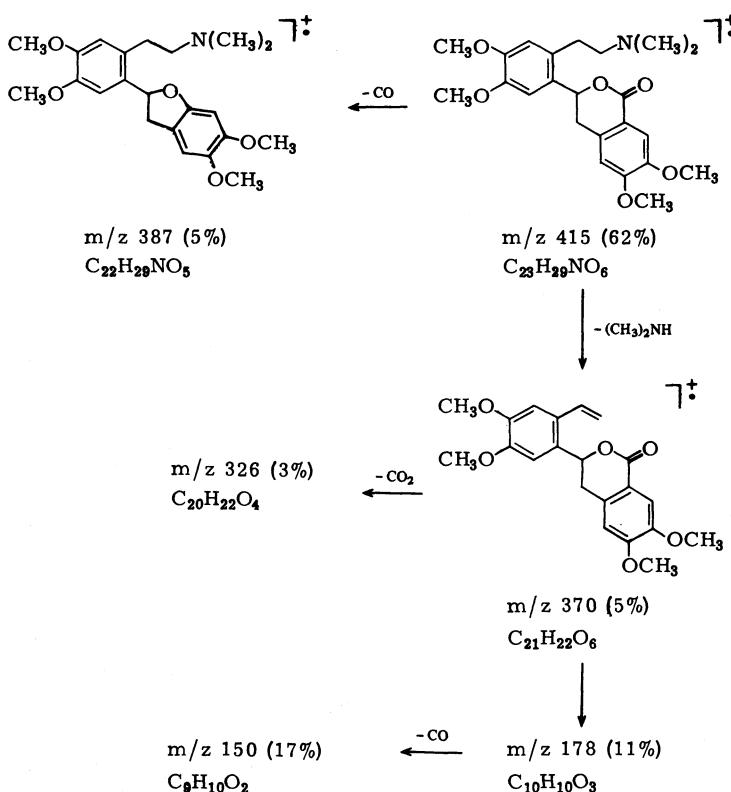


Abb. 7

Auch die O-Funktionen am Aromaten beeinflussen die Fragmentierung: *Shamma*¹³⁾ findet für Peschawarin (**12**) (Abb. 8) abweichend Ionen bei m/z 190, m/z 163, m/z 150 und m/z 135.

Nach diesen Vorversuchen wurde das Isochroman **10a** gleichermaßen zum Isochromanon **11a** oxidiert.

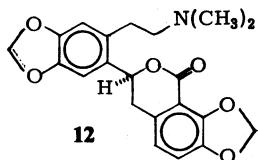


Abb. 8

Einen weiteren Zugang zu einem optisch aktiven 3-Phenyl-isochroman-1-on bot der CAE-Abbau von (+)- oder (-)-6'-Laudanosincarbonsäure (**13a**), (**13b**) (Abb. 2).

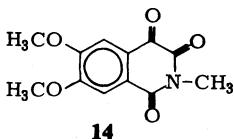


Abb. 9

Da die beschriebenen **13**-Darstellungen^{2,14)} langwierig sind, wurde **13** durch Oxidation von 6'-Hydroxymethyllaudanosin (**1**)²⁾ hergestellt. **1** wurde unter Phasentransferkatalyse mit KMnO_4 ^{15,16)} und durch $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ¹⁷⁾ nicht oxidiert, mit CrO_3 in Eisessig¹⁸⁾ entstand 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methyl-isochinolin-1,3,4-trion (**14**)¹⁹⁾ (Abb. 9). – **1** wurde daraufhin mit MnO_2 in CH_2Cl_2 zu 6'-Formyllaudanosin (**15**) oxidiert; es stellt ein Analogon zu den Alkaloiden Canadalin²⁰⁾ und Aobamin²¹⁾ dar, die sich nur im Substitutionsmuster von **15** unterscheiden. **15** wurde mit NaCN /aktivem MnO_2 in Methanol²²⁾ umgesetzt. Das Produkt ist mit 6'-Laudanosincarbonsäuremethylester (**16**)^{2,14)} identisch; **16** wurde zu **13** verseift, aber das so erhaltene **13** stimmt in Schmp. und spektroskopischen Daten nicht mit den Werten von Wiriyachitra *et al.*²³⁾ überein. Sie synthetisierten **13** durch Umsetzung von 6'-Bromlaudanosin (**17**)²⁴⁾ (Abb. 2) mit Butyllithium/ CO_2 und charakterisierten **13** als **16**, dessen Daten wiederum unseren entsprechen. Beim Nacharbeiten des Wiriyachitra²³⁾-Weges erhielten wir **13**, das unsere Daten ausweist. – **13** kann schonend aus **1** mit Pyridiniumdichromat (PDC)²⁵⁾ erhalten werden: in CH_2Cl_2 entsteht **13** als einziges Produkt, während in DMF **15** und **13** gebildet werden. Optisch aktive 6'-Laudanosincarbonsäure (**13b**) wurde aus Laudanosin (**18a**) (Abb. 2), das durch Racematspaltung mit D-(–)-Mandelsäure²⁴⁾ in 90proz. optischer Reinheit dargestellt wurde, synthetisiert. **18a** wurde zu 6'-Bromlaudanosin (**17a**)²⁶⁾ umgesetzt, aus dem mit Butyllithium/ CO_2 ²³⁾ die 6'-Laudanosincarbonsäure (**13b**) entsteht. **13b** wurde auf diesem für das Racemat²³⁾ beschriebenen Weg hergestellt, da das Racemat des Laudanosins (**18**) mit größerer Ausbeute an optisch aktivem Material gespalten werden kann als 6'-Hydroxymethyllaudanosin-Racemat (**1**)²⁾. – CAE-Abbau von **13b** führte zum 3-Phenylisochroman-1-on **4b**.

Diese Reaktion zeigt, daß der CAE-Abbau einer 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-isochinolin-6'-carbonsäure zum Isochromanonringssystem führt²⁷⁾. Daneben sichert das so erhaltene Isochromanon **4b** die Struktur des durch Oxidation des Isochromans **2** erhaltenen **4**.

Ozonolyse von **4a**

Da CD-Vergleiche bisher keine eindeutigen Aussagen über die absoluten Konfigurationen unserer optisch aktiven CAE-Abbauprodukte zulassen, wurde mit O_3 zu einem stereochemisch definierten Produkt abgebaut.

Bei der Ozonolyse des 3-Phenyl-isochroman-1-ons **4a**, das wie o.a. von *R*-(–)-6'-Hydroxymethyllaudanosin (**1a**)⁴⁾ über **2a** oder von *R*-(–)-Laudanosin (**18b**)²⁴⁾ ausgehend über **13a** unabhängig synthetisiert wurde, sollte Äpfelsäure (**19**) in optisch aktiver Form entstehen (Abb. 10), deren absolut. Konfiguration²⁸⁾ bekannt ist. Da O_3 das Chiralitätszentrum nicht angreift, sollte damit die absolut. Konfiguration von **4a** an C-3 bestimmt sein, so daß zwischen Retention (Weg c) oder Inversion (Weg b) (Abb. 1) unterschieden werden kann. – **4a** wurde analog Arakawa²⁹⁾ abgebaut. Nach Endoxidation mit H_2O_2 konnte durch DC (Detektion mit Bromkresolgrün³⁰⁾) und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum **19** neben Oxalsäure nachgewiesen werden. **19** ließ sich durch enzymatische Bestimmung mit $\text{NAD}^\oplus/\text{L-MDH}$ in Gegenwart von GOT³¹⁾ als L-Äpfelsäure (**19a**) identifizieren, wurde verestert und sa gereinigt: Der Äpfelsäuredimethylester (**20a**), der lt. GC noch wenig Oxalsäuredimethyl-

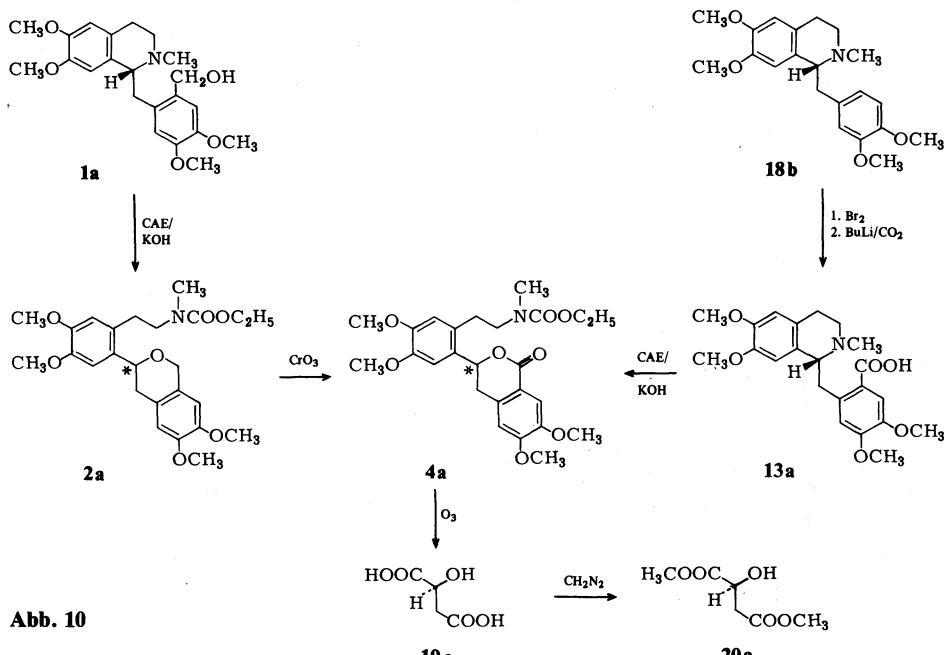


Abb. 10

ester enthielt, drehte links. Da (-)-Äpfelsäuredimethylester (**20a**) *S*-Konfiguration hat³²⁾, und die Edukte **1a** und **18b** *R*-Konfiguration besitzen, müssen beide CAE-Abbaureaktionen unter Konfigurationsumkehr zu **2a** bzw. **4a** verlaufen.

Experimenteller Teil

Schmp.: Apparatur nach Tottoli (Firma Büchi), (nicht korrigiert). – *Elementaranalysen:* Mikroanalytisches Laboratorium der Universität Regensburg (Leiter: G. Wandinger). – *IR:* Beckman Acculab III. *¹H-NMR:* Varian EM 360 A (60 MHz), Bruker WH 90 (90 MHz). *CDCl₃* mit TMS als inn. Stand. bei 30°. *MS:* Varian MAT CH 5; Anregungsenergie 70 eV. Signale mit einer rel. Intensität < 1 % sind nicht aufgeführt. Rel. Intensitäten und metastabile Ionen (*) sind in Klammern angegeben. Für hochauflösende Massenspektrometrie, DADI und Linked Scan: Varian MAT 311A. *UV:* Shimadzu 210, Uvikon 810 (Kontron); Aufnahme in Methanol (Uvasol® Merck) bei 10 mm Schichtdicke. *CD:* Jasco J 40 S; Aufnahme in Ethanol (Uvasol® Merck) bei 1 mm Schichtdicke, T = 25°, c = 0,5 – 1,0 · 10⁻³ Mol/l. *Drehwerte:* Polarimeter Perkin Elmer 241 MC; Schichtdicke 10 cm, c = 0,5.

2-(β-*N*-Ethoxycarbonyl-*N*-methyl-aminoethyl)-2'-formyl-4,4',5,5'-tetramethoxy-stilben (**5**)

0,46 g (1 mmol) **2** werden mit 0,13 g (1,2 mmol) SeO₂ in 25 ml absol. Xylo 40 h unter Rückfluß erhitzt. Se wird nach Abkühlen der Lösung abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert. Das zurückbleibende Öl kristallisiert aus Ether und wird aus absol. Ethanol umkristallisiert (farblose Nadeln). Ausb. 0,35 g (70 %), Schmp. 164°. C₂₅H₃₁NO₇ (457,5) Ber. C 65,6 H 6,83 Gef. C 65,9 H 7,11. IR (KBr): 1670 (CHO), 1700 cm⁻¹ (CO). MS: m/z = 457 (M⁺, 100 %), 439 (5 %, *421,71), 412 (1 %), 354 (83 %, *274,21), 341 (39 %), 339 (20 %, *324,64), 313 (24 %, *287,30), 278 (8 %), 176 (11 %), 175 (11 %), 165 (5 %), 151 (12 %), 116 (38 %). *¹H-NMR:* δ (ppm) = 1,14, 1,18 (2 x t; J = 7 Hz, zusammen 3H,

$-\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.82 (s; 3H, $-\text{NCH}_3$), 2.82 – 4.10 (m; 6H, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.88 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.95 (s; 6H, $-\text{OCH}_3$), 4.10 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 6.65 (s; 1H, Aromaten-H), 6.80 – 7.68 (m; 2H, Vinyl-H), 7.18 (s; 1H, Aromaten-H), 7.34 (s; 2H, Aromaten-H), 10.40 (s; 1H, $-\text{CHO}$). UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 242 (3.96), 282 (4.08), 318 (sh; 3.96), 358 nm (sh; 3.91).

2-(β -N-Ethoxycarbonyl-N-methyl-aminoethyl)-2'-hydroxymethyl-4',5',5'-tetramethoxy-stilben (6)

0,23 g (0,5 mmol) **5** werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 0,01 g (0,25 mmol) NaBH_4 40 min. bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 wird zur Trockne eingeengt, die Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 0,10 g (42 %), Schmp. 128°. $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_7$ (459.5) Ber. C 65.3 H 7.24 Gef. C 65.1 H 6.97. IR (KBr): 1685 (CO), 3400 cm^{-1} (breit; OH). MS: m/z = 459 (M^+ , 46 %), 441 (9 %, *423.71), 356 (16 %, *276.11), 338 (20 %), 325 (17 %), 206 (40 %), 164 (100 %), 151 (9 %), 149 (18 %, *135.37), 121 (14 %), 116 (27 %). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 0.93 – 1.40 (breit; 3H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.67 – 4.13 (m; 6H, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.90 (s; 3H, $-\text{NCH}_3$), 3.90 (s; 12H, $-\text{OCH}_3$), 4.70 – 5.00 (breit; 1H, $-\text{OH}$), 4.97 (s; 2H, $-\text{CH}_2\text{-OH}$), 6.60 – 7.36 (m; 2H, Vinyl-H), 6.60 (s; 1H, Aromaten-H), 6.68 (s; 1H, Aromaten-H), 6.73 (s; 1H, Aromaten-H), 7.10 (s; 1H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 225 (4.15), 286 (4.02), 330 nm (3.86).

Säurekatalysierte Umsetzung von **6** zu

3-[2'-(β -N-Ethoxycarbonyl-N-methyl-aminoethyl)-4',5'-dimethoxy-phenyl]-6,7-dimethoxy-isochroman (2)

a) 0,23 g (0,5 mmol) **6** werden in 3 ml Ethanol gelöst und mit 10 ml 2 N-HCl 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird die Lösung mit 20 ml Wasser verdünnt, mit NaHCO_3 neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Das Solvens wird mit Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert: farblose Kristalle aus Ether. Ausb. 0,16 g (70 %), Schmp. 150° (Lit.²⁾ 150–151°). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 0.90 – 1.43 (breit; 3H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.85 – 4.10 (m; 6H, $-\text{CH}_2-$), 2.90 (s; 3H, $-\text{NCH}_3$), 3.87 (s; 12H, $-\text{OH}_3$), 4.87 (t; J = 5 Hz, 1H, $-\text{O-CH-}$), 4.93 (s; 2H, $-\text{O-CH}_2-$), 6.57 (s; 1H, Aromaten-H), 6.63 (s; 1H, Aromaten-H), 6.68 (s; 1H, Aromaten-H), 7.07 (s; 1H, Aromaten-H).

b) 0,23 g (0,5 mmol) **6** werden in 20 ml absol. Methanol gelöst, mit 5 Tr. H_3PO_4 versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Aufarbeitung wie a.: **2** (0,15 g, 55 %).

3-[2'-(β -N-Ethoxycarbonyl-N-methyl-aminoethyl)-4',5'-dimethoxy-phenyl]-6,7-dimethoxy-isochroman-1-on (4)

0,46 g (1 mmol) **2** werden in 5 ml Eisessig gelöst und mit 0,27 g CrO_3 in 0,2 ml Wasser und 1 ml Eisessig 24 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird mit Wasser verdünnt, mit NaHCO_3 neutralisiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Das nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Abziehen des CH_2Cl_2 erhaltene Öl kristallisiert aus Ether und wird aus Methanol umkristallisiert: farblose Kristalle. Ausb. 0,45 g (95 %), Schmp. 160°. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_8$ (473.5) Ber. C 63.4 H 6.60 Gef. C 63.5 H 6.73. IR (KBr): 1685 (N-CO), 1705 cm^{-1} (O-CO). MS: m/z = 473 (M^+ , 21 %), 437 (1 %), 370 (100 %, *289.43), 357 (3 %), 352 (8 %, *334.88), 343 (3 %), 339 (22 %), 321 (4 %), 278 (45 %), 250 (5 %), 222 (5 %), 204 (5 %), 195 (8 %), 178 (19 %), 175 (22 %), 151 (5 %), 150 (8 %), 116 (46 %). MS -HR: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_8$; Ber. 473.20498, Gef. 473.20501. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_4$; Ber. 278.13922, Gef. 278.13862. MS -DADI: m/z 473 → [455, 393, 370, 358, 278, 266, 178, 116]. m/z 278 → [277, 250, 247, 234, 232, 222, 206, 204, 175]. MS-Linked Scan (B²/E): m/z 278 und m/z 370 sind direkte Zerfallsprodukte von m/z 473. $^1\text{H-NMR}$ - und UV-Spektrum:²⁷⁾.

CrO_3 -Oxidation von **2a** zu **4a**

0,12 g (0,25 mmol) **2a** ([$\alpha_D^{20} = -53^\circ$ (Chloroform)]) werden wie o.a. umgesetzt, die Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0,08 g (68 %), Schmp. 161°. [$\alpha_D^{20} = -38^\circ$ (Chloroform)]. Analytische

Daten s.o. CD (Ethanol): λ ($\Delta\epsilon$) = 226 (-1.66), 245 (+0.68), 268 (-1.25), 285 (+0.21), 299 nm (-0.41).

3-*f*2'--(β -*N,N*-Dimethyl-aminoethyl)-4',5'-dimethoxy-phenyl]-6,7-dimethoxy-isochroman-1-on (11)

Zu 0,71 g (1,8 mmol) **10** in 8,7 ml Eisessig werden 0,48 g (6,7 mmol) CrO_3 in 0,4 ml Wasser und 1,6 ml Eisessig getropft. Es wird 24 h bei Raumtemp. gerührt. Aufarbeitung wie o.a.: Die Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 0,48 g, (65 %) Schmp. 146–147°. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ (415.5) Ber. C 66.5 H 7.03 Gef. C 65.9 H 7.18. IR (KBr): 1710 cm^{-1} (CO). MS: m/z = 415 (M^+ , 62 %), 387 (5 %, *360.89), 370 (5 %), 326 (3 %), 194 (6 %), 179 (10 %), 178 (11 %), 165 (13 %), 151 (11 %), 150 (17 %), 58 (100 %). MS-DADI: m/z 415 → [414, 387, 370, 220, 219, 208, 207, 178]. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.32 (s; 6H, -NCH₃), 2.40–3.80 (m; 6H, -CH₂-), 3.90 (s; 6H, -OCH₃), 3.98 (s; 6H, -OCH₃), 5.77 (dd; $J_{1,2}$ = 12/4 Hz, 1H, -O-CH-), 6.75 (s; 2H, Aromaten-H), 7.17 (s; 1H, Aromaten-H), 7.69 (s; 1H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ max (log ϵ) = 228 (4.09), 267 (3.63), 288 nm (sh; 3.47).

Herstellung von **11a aus **10a****

Umsetzung von **10a** ([α]_D²⁰ = +37° (Chloroform)) zu **11a** wie o.a. Ausb. 60 %, Schmp. 150°. [α]_D²⁰ = +26° (Chloroform).

1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methyl-isochinolin-1,3,4-trion (14)

0,97 g (2,5 mmol) **1** werden in 16 ml Essigsäure/ H_2SO_4 /Wasser-Gemisch (5:1:2) gelöst und 1,2 g (12 mmol) CrO_3 in 8 ml 50proz. Essigsäure/Wasser zugetropft. Nach 2stdg. Röhren wird die Lösung mit 80 ml Wasser verdünnt und unter leichtem Erwärmen bei 60° NaHSO_3 zugegeben. Die Lösung wird nach dem Abkühlen mit Chloroform extrahiert und die organische Phase mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Das nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Öl kristallisiert aus Methanol und wird durch SC (Kieselgel 60 (70–230 mesh ASTM); Chloroform) gereinigt: schwach gelbe Kristalle. Ausb. 0,53 g (85 %), Schmp. 275° (Lit.¹⁹ 275–276°). $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ (249.1) Ber. C 57.8 H 4.42 Gef. C 57.5 H 4.30. IR (KBr): 1670 cm^{-1} (CO). MS: m/z = 249 (M^+ , 60 %), 221 (69 %, *196.15), 206 (11 %, *192.02), 177 (100 %, *141.76), 164 (78 %), 136 (76 %, *112.78), 121 (31 %, *107.65), 93 (44 %). MS -HR: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_5$; Ber. 249.06372, Gef. 249.06320. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 3.50 (s; 3H, -NCH₃), 4.08 (s; 3H, -OCH₃), 4.13 (s; 3H, -OCH₃), 7.67 (s; 1H, Aromaten-H), 7.80 (s; 1H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ max (log ϵ) = 224 (sh; 3.46), 264 nm (3.84).

6'-Formyllaudanosin (15)

0,58 g (1,5 mmol) **1** werden in 20 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 2,30 g akt. Braunstein 40 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wird MnO_2 abfiltriert und mit CH_2Cl_2 gewaschen. Durch Abziehen des Lösungsmittels bleibt ein Öl zurück, das nicht zur Kristallisation gebracht werden kann, es wird über sein Bisulfitaddukt gereinigt und anschließend aus Ethanol umkristallisiert: farblose Kristalle. Ausb. 0,33 g (56 %), Schmp. 120°. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (385.5) Ber. C 68.6 H 7.06 Gef. C 68.4 H 6.83. IR (KBr)- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum:²⁷. UV (Methanol): λ max (log ϵ) = 237 (4.12), 282 (4.07), 313 nm (3.78).

6'-Laudanosincarbonsäuremethylester (16)

1,00 g (2,6 mmol) **15** und 0,68 g (18,4 mmol) NaCN werden in 35 ml absol. Methanol gelöst und unter Zusatz von 0,24 g (4 mmol) Eisessig 3 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird mit 4,60 g akt. Braunstein nochmals 12 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe der gleichen Mengen an NaCN und akt. Braunstein wird 10 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen der Lösung wird MnO_2 abfiltriert, mit Methanol gewaschen und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird zwischen Wasser und

Ether verteilt. Nach Trocknen der Etherphase mit Na_2SO_4 und Abdestillieren bleibt ein kristalliner Rückstand, der aus Methanol umkristallisiert wird. Ausb. 0,49 g (45 %), Schmp. 130° (Lit.²) 130–132°). $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ (415.5) Ber. C 66.5 H 7.03 Gef. C 66.5 H 7.10. IR (KBr): 1715 cm^{-1} (CO). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.52 (s; 3H, -NCH₃), 2.60–3.80 (m; 7H, -CH₂-, -N-CH-), 3.57 (s; 3H, -OCH₃), 3.75 (s; 3H, -OCH₃), 3.85 (s; 6H, -OCH₃), 3.92 (s; 3H, -OCH₃), 6.05 (s; 1H, Aromaten-H), 6.42 (s; 1H, Aromaten-H), 6.53 (s; 1H, Aromaten-H), 7.45 (s; 1H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ max (log ϵ) = 263 (4.05), 290 nm (3.85).

6'-Laudanosincarbonsäure (13)

0,41 g (1 mmol) **16** werden mit 10 ml 20proz. KOH 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die nach üblicher Aufarbeitung erhaltenen Kristalle werden aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 0,40 g (100 %), Schmp. 158° (Lit.²³) 141–143°). $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ (401.5) Ber. C 65.8 H 6.73 Gef. C 65.9 H 6.98. IR (KBr): 1600 (CO), 3400 cm^{-1} (breit; OH). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.60–4.40 (m; 8H, -CH₂-, -N-CH-, -OH), 2.63 (s; 3H, -NCH₃), 3.66 (s; 3H, -OCH₃), 3.69 (s; 3H, -OCH₃), 3.89 (s; 3H, -OCH₃), 3.94 (s; 3H, -OCH₃), 6.13 (s; 1H, Aromaten-H), 6.18 (s; 1H, Aromaten-H), 6.65 (s; 1H, Aromaten-H), 7.69 (s; 1H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ max (log ϵ) = 256 (3.52), 284 nm (3.43).

Oxidation von 1 mit PDC zu 15 und 13

- a) Zu 0,39 g (1 mmol) **1** in 10 ml absol. CH_2Cl_2 werden unter Kühlen 0,63 g (3,5 mmol) PDC²⁵ gegeben, dann wird 10 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird mit 20 ml Ether verdünnt, der Niederschlag abgetrennt, die Lösung über eine dünne Schicht MgSO_4 filtriert, um Chromreste zu entfernen, und anschließend zur Trockne eingeengt: farblose Kristalle von **15**. Ausb. 0,30 g (80 %). Analytische Daten s.o.
- b) Ansatz wie bei a), nur werden 10 ml absol. DMF als Lösungsmittel verwendet. Zur Aufarbeitung wird die Lösung auf Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Das Solvens wird mit Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert: farblose Kristalle von **15** (0,27 g, 70 %). Nach Neutralisation der wäßrigen Phase wird mit Chloroform extrahiert. Das Lösungsmittel wird mit Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert: **13** (0,04 g, 10 %). Analytische Daten s.o.

Synthese von S-(-)-6'-Laudanosincarbonsäure (13b)

S-(+)-Laudanosin (**18a**) ($[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$ (Chloroform)) wurde nach den Literaturvorschriften¹³⁾²⁴⁾ zu **13b** umgesetzt. Ausb. 80 %, Schmp. 158°. $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ (Chloroform).

CAE-Abbau von 13b zu 4b

4,01 g (10 mmol) **13b** werden in 50 ml Chloroform/Ether 1:1 gelöst, zweimal mit 50 ml 15proz. KOH und 7,5 ml CAE versetzt und je 2 h geschüttelt. Anschließend wird nochmals mit 25 ml 15proz. KOH 1 h geschüttelt und über Nacht stehen gelassen. Die Chloroform/Ether-Schicht wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N-HCl ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das nach Abziehen des Lösungsmittels erhaltene Öl kristallisiert aus CH_2Cl_2 /Ether und wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 2,64 g (56 %), Schmp. 161°. $[\alpha]_D^{20} = +18^\circ$ (Chloroform). Analytische Daten s. 4.

Ozonabbau von 4a zu Äpfelsäure (19)

2,60 g (5,5 mmol) **4a** ($[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$ (Chloroform)) werden in 80 ml Eisessig gelöst, dann wird 75 h ein Ozon-Luftgemisch (150 ml/min) durch die Lösung geleitet. Zur Endoxidation wird mit 8 ml H_2O_2 48 h stehen gelassen. Nach Zusatz von 40 ml Wasser wird solange Pd/C (10 %) unter leichtem Erwärmen zugesetzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Pd/C wird abfiltriert und mit Wasser

gewaschen. Ein Großteil der Oxalsäure wird mit Calciumacetat gefällt; nach Filtration wird die Lösung zur Trockne eingeengt. Durch enzymatische Bestimmung mit der Testcombination zur UV-Bestimmung von L-Äpfelsäure (Boehringer Mannheim, Best. Nr. 139068) konnten in 5 mg des Substanzgemisches 0,4 mg L-Äpfelsäure nachgewiesen werden. Das erhaltene Öl wird in 100 ml Methanol/Wasser (9:1) aufgenommen und bei Raumtemp. mit einem Überschuß an etherischer Diazomethanlösung versetzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert; zurück bleibt ein Öl, das durch SC (Kieselgel; Chloroform) gereinigt wird. Bei der GC-Untersuchung (Säule Se 30; $T_i = 250^\circ$, $T_d = 250^\circ$, $T_c = 88^\circ$) werden Äpfelsäuredimethylester (**20a**) und Oxalsäuredimethylester nachgewiesen. Ausb. 0,10 g, $\alpha_D^{20} = -0,050$ (Aceton, $c = 4,0$; digitale Ablesung).

*Addendum aus der Dissertation H. Reinhart, Braunschweig 1969: Reduktion von **2** zu **10***

1,0 g **2** wurde in 50 ml absol. THF gelöst und zu 0,3 g LiAlH₄ in absol. Ether unter Rühren und leichtem Erwärmen getropft. Anschließend wurde 1 h unter Rückfluß erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung weiße Nadeln, die aus Ether umkristallisiert wurden. Schmp.: 145°, Ausb. 0,7 g (80% d. Th.). C₂₃H₃₁NO₅ (401,5) Ber. C 68,8 H 7,78 Gef. C 68,8 H 7,78.

Literatur

- 1 J. Gadamer und F. Knoch, Arch. Pharm. (Weinheim) **259**, 135 (1921).
- 2 W. Wiegrefe, H. Reinhart und J. Fricke, Pharm. Acta Helv. **48**, 420 (1973).
- 3 W. Wiegrefe, Arch. Pharm. (Weinheim) **301**, 672 (1968).
- 4 H.M. Stephan, G. Langer und W. Wiegrefe, Pharm. Acta Helv. **51**, 164 (1976).
- 5 G. Dittus, W. Lürken, E. Müller und B. Zech in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. VI, 4, S. 16, Thieme Verlag, Stuttgart 1966.
- 6 R.M. Moriarty, H. Gopal und T. Adams, Tetrahedron Lett. **1970**, 4003.
- 7 J. Colonge und P. Boisde, Bull. Soc. Chim. Fr. **1956**, 1337.
- 8 J.N. Srivasta und D.N. Chaudhury, J. Org. Chem. **27**, 4337 (1962).
- 9 M. Yamato, K. Sato, A. Taniguchi, A. Miyaki und T. Koyama, Chem. Pharm. Bull. **1978**, 1995.
- 10 J. March, Advanced Organic Chemistry, 2. Edition, S. 699, McGraw-Hill Book Company, New York 1977.
- 11 U.P. Schlunegger, Angew. Chem. **87**, 731 (1975).
- 12 Dissertation H. Reinhart, S. 9 ff., Braunschweig 1969.
- 13 M. Shamma, A.S. Rothenberg, G.S. Jayatilake und S.F. Husain, Tetrahedron **34**, 635 (1978).
- 14 M. Shamma und L.A. Smeltz, Tetrahedron Lett. **1976**, 1415.
- 15 A.W. Herriott und D. Picker, Tetrahedron Lett. **1974**, 1511.
- 16 D.J. Sam und H.E. Simmons, J. Am. Chem. Soc. **94**, 4024 (1972).
- 17 O. Bayer in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. VII, 1, S. 171, Thieme Verlag, Stuttgart 1954.
- 18 M. Shamma und V.St. Georgiev, Tetrahedron Lett. **1974**, 2339.
- 19 C. Bogentoft, A.v. Klaudy und K. Folkers, J. Med. Chem. **15**, 1131 (1972).
- 20 J. Gleye, A. Ahond und E. Stanislav, Phytochemistry **13**, 675 (1974).
- 21 T. Kametani, M. Takemura, M. Ihara und K. Fukumoto, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, **1977**, 390.
- 22 W. Sucrow und W. Richter, Chem. Ber. **103**, 3771 (1970).
- 23 P. Wiriyachitra und M.P. Cava, J. Org. Chem. **42**, 2274 (1977).
- 24 M.P. Cava und A. Afzali, J. Org. Chem. **40**, 1553 (1975).

- 25 E.J.Corey und G. Schmidt, Tetrahedron Lett. 1979, 399.
- 26 M. Tomita, H. Furukawa, S.-T. Lu und S.M. Kupchan, Chem. Pharm. Bull. 15, 959 (1967).
- 27 W.Wiegreb und S. Prior, Chimia 32, 256 (1978).
- 28 K. Freudenberg, Chem. Ber. 47, 2027 (1914).
- 29 H. Arakawa, Bull. Chem. Soc. Jpn. 33, 200 (1960).
- 30 E. Stahl, Dünnschichtchromatographie, 2. Aufl., S. 621, Springer Verlag, Berlin 1967.
- 31 H. Möllering in H.U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, 3. Aufl., Bd. 2, S. 1636, Verlag Chemie, Weinheim 1974.
- 32 P. Walden, Z. Phys. Chem. (Leipzig) 17, 245 (1895).

[Ph 424]
