

Sonderdruck aus

Archiv der Pharmazie

315. Band, Heft 3, Seite 273—283

Verlag Chemie GmbH, Weinheim (Bergstr.)

Synthese und Chlorameisensäureethylester-Abbau von 6'-Hydroxymethyl-9-methyllaudanosin

Silvia Prior, Wolfgang Wiegerebe*^{**})

Naturwissenschaftliche Fakultät IV-Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg,
Universitätsstraße 31, D 8400 Regensburg
unter Mitarbeit von

und Günay Sariyar

Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, University of Istanbul, Türkei
Eingegangen am 31. März 1981

Der CAE-Abbau von *cis*-5,8,13,13a-Tetrahydro-2,3,10,11-tetramethoxy-13-methyl-6*H*-dibenzo[a,g]chinolizin (**5**) führt in Gegenwart von I[⊖] zu dem Dibenz[c,g]azecin **19** und nicht zu einer Vorstufe der 6'-Hydroxymethyl-9-methyllaudanosine **3**, die aus 9-Methylpapaverin durch Hydroxymethylierung, Quaternisierung und Boranat-Reduktion erhalten wurden. Aus sterischen Gründen bilden sich mit CAE nur die Ethoxycarbonate **26**, aber kein 3-Phenyl-4-methyl-isochroman **4**. Auch aus dem Alkaloid Macrantalin (**27**) entsteht aus gleichem Grund kein 3-Phenylisochroman: hier weicht die CAE-Reaktion zum Stilben **28** hin aus. Beide Reaktionen stehen mit einem Inversionsmechanismus an C-1 bei der Umsetzung geeigneter 1-Benzyltetrahydroisoquinoline zu 3-Phenylisochromanen in Einklang.

Synthesis of 6'-(Hydroxymethyl)-9-methyllaudanosine and its Degradation with Ethyl Chloroformate

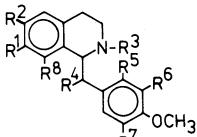
Degradation of *cis*-5,8,13,13a-tetrahydro-2,3,10,11-tetramethoxy-13-methyl-6*H*-dibenzo[a,g]quinalizine (**5**) with ethyl chloroformate and I[⊖] leads to the dibenz[c,g]azecine **19** but not to a precursor of the 6'-(hydroxymethyl)-9-methyllaudanosines **3**. These molecules are synthesized from 9-methylpa-

**) Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. K. E. Schulte zum 70. Geburtstag mit verbindlichen Grüßen gewidmet.

paverine by hydroxymethylation, quaternization and reduction with NaBH_4 . On account of steric reasons, the reaction with ethyl chloroformate does not lead to the 3-phenyl-4-methylisochroman **4**, but to the ethoxycarbonates **26**. Because of steric hindrance the alkaloid macrantaline (**27**) does not give rise to a 3-phenylisochroman. Rather the degradation with ethyl chloroformate evades to produce stilbene **28**. Both reactions are in accord with a mechanism that includes an inversion at C-1 in the course of the conversion of 1-benzyltetrahydroisoquinolines to 3-phenylisochromans.

Kürzlich haben wir durch O_3 -Abbau eines opt. aktiven 3-Phenylisochromanons **2** (Abb. 2), das aus einem 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-methylisochinolin bekannter Konfiguration **1** (Abb. 1) durch Chlorameisensäureethylester (CAE)-Abbau und CrO_3 -Oxidation entstanden war, gezeigt, daß die CAE-Reaktion unter Inversion an C-1 von **1** verläuft¹⁾.

Wir beschreiben hier Versuche, durch CAE-Abbau eines 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-9-methyl-isochinolins über die relativen Konfigurationen an C-1 und C-9 der Edukte bzw. an C-3 und C-4 der 3-Phenylisochroman-Produkte entsprechende Aussagen machen zu können.

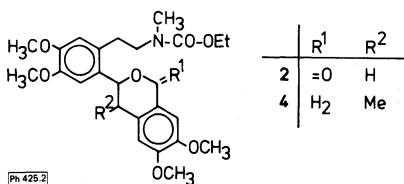


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Stereochemistry
1	OMe	OMe	Me	H	CH ₂ OH	H	OMe	H	C-1(-)R
3	OMe	OMe	Me	Me	CH ₂ OH	H	OMe	H	3:erythro,3a:threo
6	OMe	OMe	CO-OEt	Me	CH ₂ I	H	OMe	H	
7	OMe	OMe	CO-OEt	Me	CH ₂ OAc	H	OMe	H	
9	-O-CH ₂ -O-	CO-OEt	H	CH ₂ I	OMe	H	H	H	
10	-O-CH ₂ -O-	CO-OEt	H	CH ₂ OEt	OMe	H	H	H	
11	-O-CH ₂ -O-	CO-OEt	H	CH ₂ Cl	H	H	H	H	
17	OMe	OMe	H	Me	H	H	OMe	H	
24	OMe	OMe	Me	Me	H	H	OMe	H	
26	OMe	OMe	Me	Me	CH ₂ O-	H	OMe	H	26:erythro,26a:threo
27	-O-CH ₂ -O-	Me	H	CH ₂ OH	OMe	H	OMe	C-1: S	

Ph 425.1

Abb. 1

Der CAE-Abbau des 6'-Hydroxymethyl-9-methyl-laudanosins (**3**) (Abb. 1) mit bekannter rel. Konfiguration an C-1 und C-9 sollte zum 4-Methyl-3-phenyl-isochroman **4** führen (Abb. 2), bei dem ¹H-NMR-spektroskopisch über die Kopplungskonstanten der Protonen C-3/C-4 zwischen Retention und Inversion an C-1 des Benzylisochinolins **3** entschieden werden sollte.

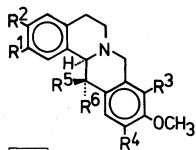


	R ¹	R ²
2	=O	H
4	H ₂	Me

Ph 425.2

Abb. 2

Die rel. Konfiguration an C-1 und C-9 von **3** kann über das 13-Methyl-tetramethoxyberbin **5** (Abb. 3) durch die Kopplungskonstanten H-13/H-13a bestimmt werden⁴⁻⁸⁾. Die Zuordnung zum *cis*- oder *trans*-Chinolizidinsystem ist durch die Lage der C-13-Methylgruppe im ¹H-NMR^{-3,4,9,10)} und durch die *Bohlmann*-Bande¹¹⁾ im IR-Spektrum möglich.



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
5	OMe	OMe	H	OMe	Me	H
8	-O-CH ₂ -O-	OMe	H	H	H	H
12	OMe	OMe	H	OMe	H	Me

Abb. 3

Das Berbin **5** sollte nach *Rönsch*¹²⁾ abgebaut werden, der beim Tetrahydropalmatin die N-C-8-Bindung durch CAE/NaI zum entspr. N-Ethoxycarbonyl-1-(o-iodmethylbenzyl)-tetrahydroisoquinolin gespalten hat. Analog sollte aus **5** **6** (Abb. 1) entstehen. **6** könnte dann zu **7** (Abb. 1) acetyliert und dieses zur Ausgangsverbindung **3** reduziert werden.

CAE-Abbau von Tetrahydroberberin (8)

Vorversuche zur CAE-Ringöffnung wurden am Tetrahydroberberin **8** (Abb. 3)¹³⁾ durchgeführt. Beim CAE/NaI-Abbau entsteht aus **8** nach IR- und ¹H-NMR-Spektrum **9** (Abb. 1). Die Ethoxygruppe führt durch Rotationsbehinderung zu zwei Triplets. Auch das komplexe Spektrum der Aromaten-H deutet auf Rotamere hin. Außerdem ist das nach $\delta = 5.20$ ppm verschobene Triplet charakteristisch. **9** reagiert mit NaHCO₃ in Methanol zum Ether **10** (Abb. 1). Sein ¹H-NMR-Spektrum entspricht dem von **9**, abgesehen von der zusätzlichen Methoxygruppe. Im MS spaltet M⁺ (m/z 443) Methanol zu m/z 411 ab, Benzylspaltung führt zu m/z 248 (100 %), das unter *McLafferty*-Umlagerung (-C₂H₄) zu m/z 220 und anschließender Decarboxylierung zu m/z 176 zerfällt. – Kocht man **8** 72 h nur in CAE, so entsteht das 1-(6'-Chlormethylbenzyl)-tetrahydroisoquinolin **11**¹⁴⁾ (Abb. 1).

Synthese und CAE-Abbau der *cis*- und *trans*-5,8,13,13a-Tetrahydro-2,3,10,11-tetramethoxy-13-methyl-6H-dibenzo[a,g]chinolizine **5** und **12**

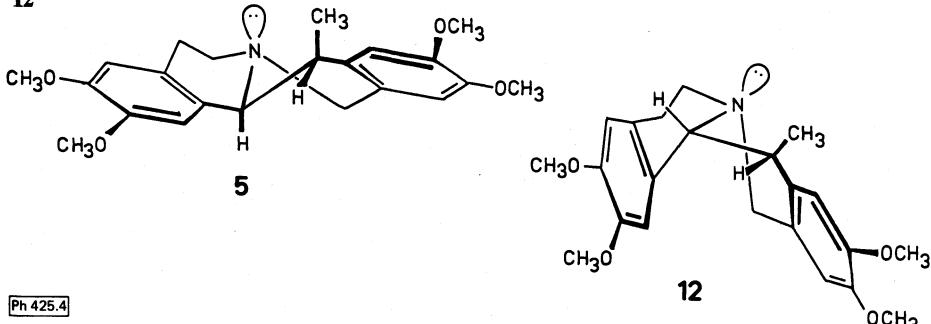


Abb. 4: Dean und Rapoport³⁾ beziehen die Angaben *cis* und *trans* auf die H-Atome an C-13 und C-13a: im *trans*-Chinolizidin **5** stehen die fraglichen H-Atome *cis*, im *cis*-Chinolizidin **12** *trans*.

Die Synthese des Tetrahydro-13-methyl-tetramethoxyberbins **5** (Abb. 3,4) ist beschrieben: es kann aus 9-Methylpapaverin (**13**)^{15,16)} (Abb. 5) durch Vilsmeier-Formylierung zu **14** (Abb. 6) und dessen Reduktion oder aus 6'-Hydroxymethylpapaverin **15**^{18,19,20)} (Abb. 5) mit HCHO/HCOOH²¹⁾ zu **14**, Überführung in das Lactam **16**²¹⁾ (Abb. 6) und Reduktion²¹⁾ dargestellt werden. Beide Synthesen liefern schlechte Ausbeuten des Chinolizidins **5**; die chem. Verschiebung der benzylständigen Methylgruppe ($\delta = 0.97$ ppm, $J = 7$ Hz) beweist seine *cis*-Struktur (Abb. 4), da das *cis*-Chinolizidin **12**³⁾ das entspr. Dublett bei $\delta = 1.50$ ppm ($J = 7$ Hz) zeigt. Reduktionsversuche an **14** mit Zn/Eisessig/HCOOH¹⁷⁾, amalg. Zink in verd. Essigsäure²²⁾ und Zn/verd. Ameisensäure^{23,24)} führten nur zu **13** als Rückspaltungsprodukt. Wir können das nicht erklären, zumal Faber¹⁶⁾ das 8,13-Dimethylanaloge unter diesen Bedingungen reduzieren konnte. –

Aufgrund der geringen Ausbeuten dieser Wege wurde 9-Methyl-norlaudanosin (**17**) (Abb. 1) durch Druckhydrierung von **13** analog der Hydrierung von Papaverin (**18**)²⁵⁾ (Abb. 5) dargestellt. **17** zeigt ein Dublett für die 9-Methylgruppe, so daß wahrscheinlich nur ein Diastereomerpaar vorliegt. Aus **17** wurde durch Mannich-Kondensation²⁾ das *cis*-Chinolizidin **12** dargestellt (Abb. 3). Bei Versuchen, **17** nach Eschweiler-Clarke zu **12** umzusetzen, wurde **17** zurückgewonnen.

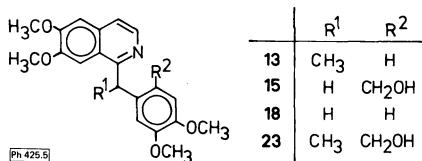


Abb. 5

Das *cis*-Chinolizidin **12** wurde mit CAE/NaI analog **8** abgebaut: Das Produkt ist halogenfrei und zeigt im IR-Spektrum eine OH-Bande. Offensichtlich ist bei der Aufarbeitung das primär gebildete Benzyliodid hydrolysiert worden. Auffallend ist die Hochfeld-Verschiebung des Signals der C-9-Methylgruppe von $\delta = 1.50$ ppm in **12** um 0.6 ppm. Nach Shamma²⁶⁾ und unserer Erfahrung bleibt die Lage der 9-Methylgruppe beim Übergang vom 1-Benzyl-9-methyltetrahydroisoquinolin zum Chinolizidinsystem nahezu gleich. Unerwartet war auch ein Dublett (1H) $\delta = 5.73$ ppm ($J = 2$ Hz) einer O-substituierten Benzylgruppe. Nach diesen Ergebnissen ist **12** nicht zwischen C-8 und N

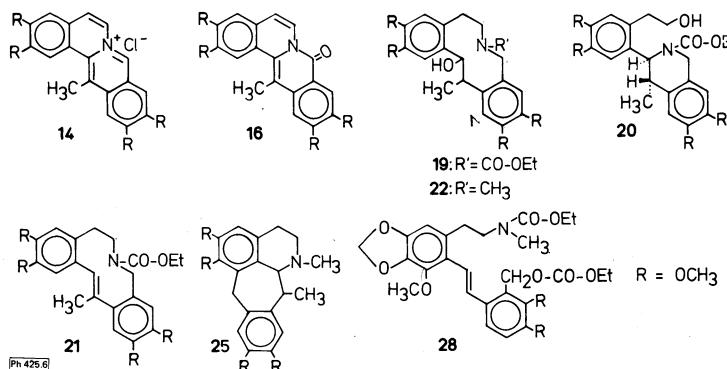


Abb. 6

wie **8**, sondern zwischen C-13a und N („berberin bridge“) gespalten worden und ein Dibenz[c,g]azecin **19** entstanden (Abb. 6). Hanaoka²⁷⁾ beschreibt dagegen bei **8** Spaltungen der C-6-N-(Hauptprodukt) und der C-8-N-Bindung (Nebenprodukt) bei der CAE-Reaktion ohne NaI.

Im MS von **19** (Abb. 7) tritt als Peak größter Massenzahl $M^+ \cdot H_2O$ bei m/z 441 auf; das steht mit unseren unveröffentl. Untersuchungen an 1,2-Diphenylethanolen in Einklang. Charakteristisch ist das Dihydroisochinolinium-Ion m/z 264, das über eine trans-annulare Reaktion entstanden sein muß und C_2H_4 verloren. – Das 3-Phenylisochinolin **20** ist danach ausgeschlossen.

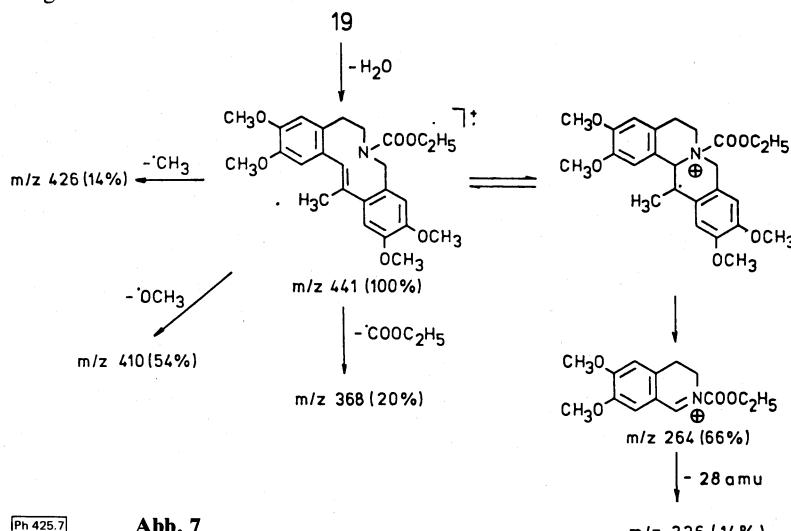


Abb. 7

Zur Struktursicherung wurde aus **19** Wasser zu dem überbrückten Stilben **21** (Abb. 6) abgespalten, das durch das CH_3 -Singulett $\delta = 2.43$ ppm und das langwellige Maximum bei 288 nm charakterisiert ist. Die Lage entspricht dem *trans*-konfigurierten 3,4-Dimethoxy-10,11-methylendioxy-6-cyano-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1,2-diazecin²⁸⁾ (λ_{max} 286 nm). Die stereochem. Zuordnung ist dennoch nicht eindeutig, da die Stilbenchromophore in *cis*- und *trans*-Dibenzazecinen ähnliche Werte zeigen: *cis*-Stilben²⁹⁾ λ_{max} 294, *trans*-Stilben³⁰⁾ λ_{max} 285. – Das Urethan **19** wurde zu **22** reduziert (Abb. 6). – Das *trans*-Chinolizidin **5** gibt mit CAE statt des gesuchten 1-Benzyl-N-ethoxycarbonyl-6'-iodmethyl-9-methyl-tetrahydroisochinolins (Diastereomer von **6**) ein komplexes Produktgemisch, aus dem sich nichts isolieren ließ.

Synthese der diastereomeren 6'-Hydroxymethyl-9-methyllaudanosine **3** und **3a** und CAE-Abbau

3 wurde aus **13** synthetisiert, das zu **23** hydroxymethyliert wurde (Abb. 5). **23** wurde in **23**· CH_3I überführt und anschließend mit $NaBH_4$ in absol. Ethanol bei 0° analog Shamma²⁶⁾ reduziert, der unter diesen Bedingungen aus einem 3,4-Dihydroisochinolin nur

ein Diastereomerenpaar erhielt. Wir isolierten jedoch die Diastereomerenpaare **3** und **3a** (3 : 2) (Abb. 1). Die ¹H-NMR-Spektren zeigen Tab. 1:

Tab. 1: NMR-Spektren von 3

	-C-CH ₃	-N-CH ₃	-OCH ₃	Aromaten-H
3	1.46	2.60	3.33 (3H) 3.83 (6H) 3.90 (3H)	5.48 6.48 6.78 6.82
3a	1.07	2.00	3.90 (12H)	6.72 (2H) 6.92 (1H) 6.97 (1H)

Analog²⁶⁾ haben wir **3** erythro- und **3a** threo-Konfiguration zugeordnet. Eine 2. Synthese für **3** und **3a** sollte über die diastereomeren 9-Methylaudanosine **24** und **24a** führen (Abb. 1), die wir durch Hydroxymethylierung zu **3** und **3a** umsetzen wollten. – Aus **13** entstand **13·CH₃I**, das mit NaBH₄ zu **24** und **24a** (1 : 1) reduziert wurde. Die Hydroxymethylierung dieses Gemisches führte statt zu **3** und **3a** zu zwei neuen Produkten. Beide MS zeigen identische M⁺ und identische Zerfälle (Verlust von ·CH₃ und ·OCH₃). Da beide IR-Spektren keine OH-Bande aufweisen, in den ¹H-NMR-Spektren zwei Aromaten-H fehlen und die MS, verglichen mit **24** und **24a**, um 12 m*u* größere M⁺ zeigen, muß der Benzylrest über eine CH₂-Gruppe mit dem Tetrahydroisochinolinrest verbunden sein: folglich sind die diastereomeren Benzocycloheptisoquinoline **25** (Abb. 6) entstanden. – Eine analoge Verbindung erhielt Kometani³¹⁾ bei der entspr. Umsetzung von Laudanosin. – **3** wurde mit CAE/KOH umgesetzt, um **4** zu erhalten: Das Produkt zeigt jedoch ein **3** sehr ähnliches ¹H-NMR-Spektrum, in dem das N-Methylsignal nicht verschoben und eine Ethylgruppe erkennbar ist. Da zudem die OH-Bande fehlt, handelt es sich um den Ester **26** (Abb. 1). – Das Gemisch von **3** und **3a** reagiert mit CAE/KOH zu **26** und dem diastereomeren Ethoxycarbonat **26a**.

Das im Vergleich zu **1** und seinem Racemat unerwartete Verhalten von **3** gegenüber CAE erklären wir mit einer zu großen Gruppenhäufung im Übergangszustand. Dafür spricht auch die Umsetzung des Macrantalins (**27**)³²⁾ mit CAE: es entsteht das Stilben **28** (Abb. 6). Hier hemmt die OCH₃-Gruppe an C-1 den intramolekularen Rückseitenangriff. Somit stehen die Ergebnisse des CAE-Abbaus an **3** und **27** im Einklang mit einem Inversionsmechanismus¹⁾.

Experimenteller Teil

Allgem. Angaben: s. S. 268.

2-Ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(2-iodmethyl-veratryl)-6,7-methylendioxy-isochinolin (9)

0,34 g (1 mmol) **8** werden in 30 ml absol. Aceton unter Erwärmen gelöst, mit 0,90 g (6 mmol) trockenem NaI und 0,12 g (1,1 mmol) CAE versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen

wird der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen, entstandenes I₂ mit Na₂S₂O₅ reduziert und die Lösung mit CHCl₃ extrahiert. Das Solvens wird mit Na₂SO₄ getrocknet und abdestilliert: gelbes Öl, das durch SC (Kieselgel; CHCl₃) gereinigt und aus Ether kristallisiert wird: schwach gelbe Kristalle, Ausb. 0,40 g (74 %), Schmp. 100° (Zers.). C₂₃H₂₆INO₆ (539.4). IR (KBr): 1685 cm⁻¹ (CO). ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.08, 1.27 (2 × s; J = 7 Hz, zusammen 3H, -CH₂-CH₃), 2.67–4.17 (m; 8H, -CH₂-, -CH₂-CH₃), 3.80 (s; 3H, -OCH₃), 3.97 (s; 3H, -OCH₃), 4.47, 4.57 (2 × s; zusammen 2H, -CH₂-J), 5.20 (t; J = 7 Hz, 1H, -N-CH-), 5.85 (s; 2H, -O-CH₂-O-), 5.85, 6.03, 6.38, 6.58, 6.63, 6.72, 6.85 (7 × s; zusammen 4H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{max} (logε) = 224 (sh; 3.90), 288 nm (3.51).

2-Ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(2-methoxymethyl-veratryl)-6,7-methylendioxy-isochinolin (10)

0,32 g (0,6 mmol) 9 werden in 4 ml Methanol und 20 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung gelöst und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird mit Chloroform extrahiert, das Lösungsmittel mit Na₂SO₄ getrocknet und abdestilliert: das Öl wird durch SC (Kieselgel; MeOH) gereinigt und kristallisiert aus Ether, Ausb. 0,21 g (80 %), Schmp. 106°. C₂₄H₂₉NO₇ (443.5) Ber. C 65.0 H 6.59-Gef. C 64.7 H 6.57. IR (KBr): 1690 cm⁻¹ (CO). MS: m/z = 443 (M⁺, 2 %), 411 (2 %, *381.31), 248 (100 %), 220 (16 %, *195.16), 176 (9 %, *140.80). ¹H-NMR: δ (ppm) = 0.97 (t; J = 7 Hz, 3H, -CH₂-CH₃), 2.63 (s; 3H, -CH₂-OCH₃), 2.73–3.75 (m; 6H, -CH₂-, -CH₂-CH₃), 3.80 (s; 6H, -OCH₃), 4.57 (s; 2H, -CH₂-O-), 5.20 (t; J = 7 Hz, 1H, -N-CH-), 5.87 (s; 2H, -O-CH₂-O-), 6.57 (s; 2H, Aromaten-H), 6.77 (s; 2H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{max} (logε) = 235 (sh; 3.82), 288 nm (3.61).

1-(2-Chlormethyl-veratryl)-2-ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-methylendioxy-isochinolin (11)

1,02 g (3 mmol) 8 werden mit 10 ml CAE 72 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird der Niederschlag abgetrennt und mit Ether gewaschen: 8 (0,80 g, 78 %). Überschüssiges CAE wird abdestilliert und der Rückstand durch SC (Kieselgel; Ether) gereinigt: farblose Kristalle. Ausb. 0,10 g (7 %), Schmp. 103–105°, die Lit. Ausbeute¹⁴⁾ (81 %) war nicht zu reproduzieren. C₂₃H₂₆CINO₆ (447.9) Ber. C 61.7 H 5.85 Gef. C 61.4 H 5.86. IR (KBr): 1690 cm⁻¹ (CO). ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.07, 1.30 (2 × t; J = 7 Hz, zusammen 3H, -CH₂-CH₃), 2.70–4.35 (m; 8H, -CH₂-, -CH₂-CH₃), 3.87 (s; 3H, -OCH₃), 3.95 (s; 3H, -OCH₃), 4.75 (s; 2H, -CH₂Cl), 5.25 (t; J = 7 Hz, 1H, -N-CH-), 5.92 (s; 2H, -O-CH₂-O-), 5.92, 6.10, 6.47, 6.65, 6.77, 6.83 (6 × s; zusammen 4H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{max} (logε) = 219 (4.18), 238 (sh; 4.00), 291 nm (3.85). – Hanaoka¹⁴⁾ gibt für 11 keine Daten an.

cis-5,8,13,13a-Tetrahydro-2,3,10,11-tetramethoxy-13-methyl-6H-dibenzo[a,g]chinolizin (5)

Zu 0,50 g NaBH₄ in 20 ml 50proz. Ethanol werden langsam (Entfärbung abwarten) 0,46 g (1 mmol) 14-Perchlorat in ca. 50 ml 50proz. Ethanol getropft. Es wird 2 h unter Rückfluß erhitzt, das Produkt nach Abkühlen der Lösung, Abdestillieren des Lösungsmittels und Aufnahme des Rückstandes mit Wasser mit CHCl₃ extrahiert. Die org. Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Die so erhaltenen Kristalle sind reines *trans*-Chinolizidin 5. Ausb. 0,33 g (89 %), Schmp. 146° (Lit.²¹⁾: 154°). C₂₂H₂₇NO₄ (369.5) ¹H-NMR: δ (ppm) = 0.97 (d; J = 7 Hz, 3H, -CH-CH₃), 2.67–3.86 (m; 8H, -CH₂-, -CH-N-, -CH-CH₃), 3.87 (s; 12H, -OCH₃), 6.58 (s; 1H, Aromaten-H), 6.60 (s; 1H, Aromaten-H), 6.70 (s; 2H, Aromaten-H).

9-Methyl-norlaudanosin (17)

3.53 g (10 mmol) 13 werden mit 0,50 g Raney-Ni in 125 ml Ethanol 8 h bei 150° und 200 atm hydriert. Raney-Ni wird abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert. Das Öl wird sc (Kieselgel; Methanol) gereinigt: farblose Kristalle, Ausb. 3,25 g (91 %), Schmp. 93–94°. C₂₁H₂₇NO₄ (357.5) Ber. C 70.6 H 7.61 Gef. C 70.2 H 7.48. ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.47 (d; J = 7 Hz, 3H, -CH-CH₃), 2.48–4.23 (m; 7H,

$-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}$, $-\text{N}-\text{CH}-$, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 3.72 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.83 (s; 9H, $-\text{OCH}_3$), 6.52–6.85 (m; 5H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 217 (4.13), 230 (4.19), 281 nm (3.72).

trans-5,8,13,13a-Tetrahydro-2,3,10,11-tetramethoxy-13-methyl-6H-dibenzo[a,g]chinolizin (12)

1,07 g (3 mmol) **17** in 10 ml 2N-HCl und 5 ml Methanol werden erwärmt, mit 3 ml Formalin versetzt und 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird neutralisiert und mit CHCl_3 extrahiert. Das Solvens wird mit Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert: farblose Kristalle, die aus Toluol umkristallisiert werden: *cis*-Chinolizidin **12**, Ausb. 0,98 g (88 %), Schmp. 148–150° (Lit.³⁾ 148°). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.50 (d; J = 7 Hz, 3H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.70–3.73 (m; 8H, $-\text{CH}_2-$, $-\text{N}-\text{CH}-$, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 3.85 (s; 6H, $-\text{OCH}_3$), 3.88 (s; 6H, $-\text{OCH}_3$), 6.57 (s; 1H, Aromaten-H), 6.67 (s; 1H, Aromaten-H), 6.73 (s; 1H, Aromaten-H), 6.80 (s; 1H, Aromaten-H). – Das Spektrum stimmt nicht in allen Einzelheiten mit dem von Rapoport³⁾ publizierten überein.

6-Ethoxycarbonyl-5,6,7,8,13,14-hexahydro-13-hydroxy-2,3,10,11-tetramethoxy-14-methyl-dibenzo[c,g]azecin (19)

1,11 g (3 mmol) **12** werden in 90 ml absol. Aceton mit 2,70 g (18 mmol) trockenem NaI und 0,36 g (3,3 mmol) CAE 20 h unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie **9**. Die Kristalle werden mit 40 ml Ether gewaschen: **12** (0,35 g, 31 %). Die etherische Lösung wird eingeengt: farbloses Öl von **19**, das langsam aus Ether kristallisiert; Ausb. 0,80 g (47 %), Schmp. 60–62°. $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_7$ (459.5) IR (KBr): 1690 (CO), 3450 cm^{-1} (breit; OH). MS: m/z 441 (100 %), 426 (14 %), 410 (54 %), 368 (20 %), 339 (23 %), 338 (21 %), 264 (66 %), 262 (15 %), 236 (14 %), 151 (83 %). MS-HR: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_4$: Ber. 264.12350 Gef. 264.12357 (Δm 0,07; 0,2 ppm) $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4$: Ber. 236.09216 Gef. 236.09228 (Δm 0,10; 0,4 ppm).

6-Ethoxycarbonyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,3,10,11-tetramethoxy-14-methyl-dibenzo[c,g]azecin (21)

0,23 g (0,5 mmol) **19** werden mit 3 ml H_3PO_4 5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Neutralisation wird die Lösung mit CHCl_3 extrahiert und die org. Phase mit Wasser gewaschen. Das nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Abziehen des CHCl_3 erhaltene Öl wird sc (Kieselgel; Dichlormethan/Essigester 1:1) gereinigt: amorpher Feststoff. Ausb. 0,20 g (90 %). Schmp. 70° (Zers.). $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ (441.5). IR (KBr): 1690 cm^{-1} (CO). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.23 (t; J = 7 Hz, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.40–3.80 (m; 6H, $-\text{CH}_2-$), 2.43 (s; $-\text{CH}_3$), 3.83 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.87 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.90 (s; 6H, $-\text{OCH}_3$), 4.13 (q; J = 7 Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 6.58 (s; 1H), 6.90–7.02 (m; 4H) UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 224 (4.45), 288 nm (4.07).

5,6,7,8,13,14-Hexahydro-13-hydroxy-2,3,10,11-tetramethoxy-6,14-dimethyl-dibenzo[c,g]azecin (22)

0,23 g (0,5 mmol) **19** werden in 5 ml absol. THF gelöst und zu 0,04 g (1 mmol) LiAlH_4 in 2 ml absol. Ether getropft. Die Lösung wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird wie üblich mit H_2O und NH_4Cl -Lösung aufgearbeitet. Die org. Phase wird dekantiert und der Niederschlag mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden nach Trocknen mit Na_2SO_4 eingeengt: farblose Kristalle, Ausb. 0,18 g (90 %), Schmp. 136–137°. $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ (401.5). IR (KBr): 3400 cm^{-1} (breit; OH). MS (~12 eV): m/z = 383 (100 %), 368 (26 %), 352 (58 %). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 0.80 (d; J = 7 Hz, 3H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.30–4.17 (m; 7H, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.60 (s; 3H, $-\text{NCH}_3$), 3.77 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.87 (s; 6H, $-\text{OCH}_3$), 3.92 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.67 (d; J = 2 Hz, 1H, $-\text{CH}-\text{OH}$), 6.57–7.03 (m; 4H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 228 (sh; 4.19), 284 nm (3.74).

6'-Hydroxymethyl-9-methyl-papaverin (23)

0,72 g (8 mmol) Trioxan werden in 75 ml Eisessig und 5 ml konz. HCl gelöst und 2,30 g (6 mmol) **13** zugesetzt. Die Lösung wird 12 h bei 60° gehalten, nach Abkühlen mit 800 ml Wasser verdünnt, mit

40proz. NaOH neutralisiert und mit CHCl_3 extrahiert. Das Solvens wird mit Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert, die Kristalle werden aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 1,80 g (78 %), Schmp. 163°. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (383.4) Ber. C 68.9 H 6.57 Gef. C 68.9 H 6.48. IR (KBr): 3220 cm^{-1} (OH). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.83 (d; J = 7 Hz, 3H, -CH- CH_3), 3.63 (s; 3H, -OCH₃), 3.83 (s; 6H, -OCH₃), 3.97 (s; 3H, -OCH₃), 4.83 (d; J = 2 Hz, 2H, -CH₂-OH), 5.27 (q; J = 7 Hz, 1H, -CH- CH_3), 6.67 (s; 1H, Aromaten-H), 6.93 (s; 1H, Aromaten-H), 7.07 (s; 1H, Aromaten-H), 7.48, 8.50 (AB; J = 6 Hz, 2H, Aromaten-H), 7.57 (s; 1H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{\max} (log_e) = 240 (4.28), 266 (3.63), 276 (3.65), 312 (3.45), 323 nm (3.51).

6'-Hydroxymethyl-9-methyl-papaverin-N-methiodid (23 · CH₃I)

1,53 g (4 mmol) **23** werden in 20 ml CH_3I gelöst und 48 h unter Rückfluß erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird mit Ether gewaschen. Ausb. 2,02 g (96 %), Schmp. 228° (Rohprodukt). $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{I}$ (525.3) Ber. C 52.6 H 5.33 Gef. C 51.9 H 5.24. IR (KBr): 3340 cm^{-1} (breit; OH). UV (Methanol): λ_{\max} (log_e) = 221 (4.32), 228 (sh; 3.99), 257 (4.30), 287 (sh; 3.32), 314 (3.54), 338 nm (sh; 3.43).

Diastereomere 6'-Hydroxymethyl-9-methyl-laudanosine 3, 3a

5,25 g (10 mmol) **23 · CH₃I** in 600 ml absol. Ethanol werden bei 0° zu 1,50 g NaBH_4 in 10 ml absol. Ethanol getropft. Nach 5 h Rühren bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Die wäßrige Phase wird mit CHCl_3 extrahiert, dieses mit Na_2SO_4 getrocknet und abgezogen. Die aus Ether erhaltenen Kristalle bestehen aus den Diastereomerpaaren **3** (60 %) und **3a** (40 %). Durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol werden **3** und **3a** getrennt; **3a** wird aus Toluol umkristallisiert.

3: Ausb. 2,31 g (57 %), Schmp. 164°. $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ (401.4) Ber. C 68.8 H 7.73 Gef. C 68.5 H 7.62. IR (KBr): 3140 cm^{-1} (OH). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.46 (d; J = 7 Hz, 3H, -CH- CH_3), 1.90–3.73 (m; 6H, -CH₂-, -CH-CH₃, -N-CH₂-), 2.60 (s; 3H, -NCH₃), 3.33 (s; 3H, -OCH₃), 3.83 (s; 6H, -OCH₃), 3.90 (s; 3H, -OCH₃), 4.20, 4.82 (AB; J = 11 Hz, 2H, -CH₂-OH), 5.48 (s; 1H, Aromaten-H), 6.48 (s; 1H, Aromaten-H), 6.78 (s; 1H, Aromaten-H), 6.82 (s; 1H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{\max} (log_e) = 232 (sh; 3.97), 285 nm (3.78).

3a: Ausb. 1,53 g (38 %), Schmp. 136–137°. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.07 (d; J = 7 Hz, 3H, -CH-CH₃), 2.00 (s; 3H, -NCH₃), 2.15–5.10 (m; 8H, -CH₂-, -N-CH₂-, -CH-CH₃, -CH₂-OH), 3.90 (s; 12H, -OCH₃), 6.72 (s; 2H, Aromaten-H), 6.92 (s; 1H, Aromaten-H), 6.97 (s; 1H, Aromaten-H).

9-Methylpapaverin-N-methiodid (13 · CH₃I)

3,53 g (10 mmol) **13** werden in 30 ml CH_3I 24 h unter Rückfluß erhitzt. Überschüssiges CH_3I wird abdestilliert und der kristalline Rückstand mit Ether gewaschen: farblose Kristalle, Ausb. 4,70 g (95 %), Schmp. 189–191°. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{I}$ (495.4) Ber. C 53.3 H 5.25 Gef. C 53.1 H 5.01. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.10 (d; J = 7 Hz, 3H, -CH-CH₃), 3.70 (s; 3H, -OCH₃), 3.80 (s; 3H, -OCH₃), 3.85 (s; 3H, -OCH₃), 4.12 (s; 3H, -OCH₃), 4.77 (s; 3H, -N⁺-CH₃), 5.52 (q; J = 7 Hz, 1H, -CH-CH₃), 6.77 (s; 1H, Aromaten-H), 6.90 (s; 2H, Aromaten-H), 7.38 (s; 1H, Aromaten-H), 7.77 (s; 1H, Aromaten-H), 8.40, 8.88 (AB; J = 7 Hz, 2H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{\max} (log_e) = 223 (4.54), 254 (4.70), 288 (sh; 3.72), 317 (3.96), 339 nm (sh; 3.83).

Diastereomere 9-Methyllaudanosine 24, 24a

2,48 g (5 mmol) **13 · CH₃I** werden in 400 ml absol. Ethanol gelöst und bei 0° zu 1,00 g NaBH_4 in 5 ml absol. Ethanol getropft. Es wird 24 h bei Raumtemp. gerührt und wie bei **3, 3a** aufgearbeitet. – Das erhaltene Öl wird sc (Kieselgel; Methanol) gereinigt: farblose Kristalle von **24** und **24a** (Verhältnis

1 : 1), Ausb. 1,52 g (82 %). – Durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol kann **24a** rein erhalten werden. Schmp. 98°. C₂₂H₂₉NO₄ (371.4) Ber. C 71.1 H 7.81 Gef. C 70.5 H 7.86. ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.15 (d; J = 7 Hz, 3H, -CH-CH₃), 2.57–3.77 (m; 6H, -CH₂-, -N-CH-, -CH-CH₃), 2.65 (s; 3H, -NCH₃), 3.60 (s; 3H, -OCH₃), 3.90 (s; 9H, -OCH₃), 6.00 (s; 1H, Aromaten-H), 6.67–6.90 (m; 4H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{max} (logε) = 229 (sh; 4.03), 281 nm (3.71). Das durch fraktionierte Kristallisation erhaltene **24** (s.o.) ist mit 10 % **24a** verunreinigt, Schmp. 85–87°.

24: ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.40 (d; J = 7 Hz, 3H, -CH-CH₃), 2.42 (s; 3H, -NCH₃), 2.57–3.77 (m; 6H, -CH₂-, -N-CH-, -CH-CH₃), 3.43 (s; 3H, -OCH₃), 3.78 (s; 3H, -OCH₃), 3.87 (s; 6H, -OCH₃), 5.72 (s; 1H, Aromaten-H), 6.53–6.80 (m; 4H, Aromaten-H).

1,2,3,7,12,12a-Hexahydro-5,6,9,10-tetramethoxy-1,12-dimethyl-benzo[5,6]cyclohept[1,2,3-i,j]-isochinolin **25**, **25a**

0,93 g (2,5 mmol) **24** und **24a** (1 : 1) werden mit 0,30 g (3,3 mmol) Trioxan in 30 ml Eisessig und 2 ml konz. HCl 12 h auf 60° erhitzt. Die Lösung wird nach dem Abkühlen mit 500 ml Wasser verdünnt, mit 40proz. NaOH neutralisiert und mit CHCl₃ extrahiert. Das Solvens wird mit Na₂SO₄ getrocknet und abdestilliert: farbloses Öl, das sc (Kieselgel; Essigester) getrennt wird. Fraktion 1 (Rf 0,6): farbloses Öl, das aus Ether kristallisiert:

25: (0,38 g, 40 %), Schmp. 115–116°. C₂₃H₂₉NO₄ (383.5) MS: m/z = 383 (M⁺, 100 %), 368 (66 %), 352 (60 %), 204 (22 %). ¹H-NMR: δ (ppm) = 0.80 (d; J = 7 Hz, 3H, -CH-CH₃), 2.60 (s; 3H, -NCH₃), 2.62–3.83 (m; 5H, -CH₂-, -CH-CH₃), 3.77 (s; 3H, -OCH₃), 3.87 (s; 6H, -OCH₃), 3.90 (s; 3H, -OCH₃), 4.17 (s; 2H, -CH₂-), 6.60 (s; 2H, Aromaten-H), 6.80 (s; 1H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{max} (logε) = 216 (4.57), 286 nm (3.65).

Fraktion 2 (Rf 0,4): farbloses Öl von **25a**, das nicht kristallisiert (0,17 g, 18 %). MS: m/z = 383 (M⁺, 100 %), 368 (58 %), 352 (69 %), 204 (50 %). ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.53 (d; J = 7 Hz, 3H, -CH-CH₃), 2.55 (s; 3H, -NCH₃), 2.57–3.93 (m; 7H, -CH₂-, -CH-CH₃), 3.80 (s; 6H, -OCH₃), 3.85 (s; 6H, -OCH₃), 6.50 (s; 1H, Aromaten-H), 6.57 (s; 1H, Aromaten-H), 6.73 (s; 1H, Aromaten-H).

6'-Ethoxycarbonyloxymethyl-9-methyl-laudanosin (**26**)

0,80 g (2 mmol) **3** werden in 10 ml CHCl₃/Ether (1 : 1) gelöst, zweimal mit 10 ml 15proz. KOH und 1,5 ml CAE versetzt und je 2 h geschüttelt. Anschließend wird nochmals mit 5 ml 15proz. KOH geschüttelt. Nach Stehen über Nacht wird die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit N-HCl ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das so erhaltene Öl kristallisiert aus Ether. Ausb. 0,72 g (81 %), Schmp. 197–200°. C₂₆H₃₅NO₇ (473.5) Ber. C 66.0 H 7.40 Gef. C 65.7 H 7.29. IR (KBr): 1735 cm⁻¹ (CO). ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.28 (t; J = 7 Hz, 3H, -CH₂-CH₃), 1.42 (d; J = 7 Hz, 3H, -CH-CH₃), 2.42–3.80 (m; 6H, -CH₂-, -N-CH-, -CH-CH₃), 2.45 (s; 3H, -NCH₃), 3.43 (s; 3H, -OCH₃), 3.85 (s; 3H, -OCH₃), 3.88 (s; 6H, -OCH₃), 4.18 (q; J = 7 Hz, 2H, -CH₂-CH₃), 4.57 (d; J = 5 Hz, 2H, -CH₂O-), 5.70 (s; 1H, Aromaten-H), 6.58 (s; 1H, Aromaten-H), 6.82 (s; 1H, Aromaten-H), 6.87 (s; 1H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{max} (logε) = 232 (4.16), 282 nm (3.88).

2-[β-(N-Ethoxycarbonyl-N-methyl-)aminoethyl]-6-methoxy-4,5-methylenedioxy-2'-(ethoxycarbonyloxymethyl)-3',4'-dimethoxy-stilben (**28**)

0,04 g (0,1 mmol) Macrantalin (**27**) wurden analog **3** mit CAE/KOH umgesetzt. – **28** fiel ölig an und wurde sc gereinigt (Kieselgel/Essigsäureethylester). Ausb. 0,042 g (73 %). C₂₈H₃₅NO₁₀ (545.5). IR (Film) 1700 (CO), 1750 cm⁻¹ (CO). MS: m/z = 545 (29 %), 473 (21 %), 455 (4 %, *437.68), 352 (51 %), 339 (40 %), 338 (50 %), 292 (36 %), 164 (100 %). ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.13 (t, J = 7 Hz, 6H, -CH₂CH₃), 2.77–4.50 (m, 8H, -CH₂-, -CH₂-CH₃), 2.83 (s, 3H, -NCH₃), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 3.87 (s,

3H, -OCH₃), 3.93 (s, 3H, -OCH₃), 5.33 (s, 2H, -CH₂-O-), 5.88 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 6.08 (s, 1H, Aromaten-H), 6.73–7.52 (m, 4H, Aromaten-H, -CH=CH-). UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 309 (4.04), 2.90 nm (3.95).

Literatur

- 1 W. Wiegrebe, S. Prior und K.K. Mayer, Arch. Pharm. (Weinheim) **315**, 262 (1982).
- 2 J. A. D. Jeffreys, J. Chem. Soc. C **1955**, 79.
- 3 R. T. Dean und H. Rapoport, J. Org. Chem. **43**, 4183 (1978).
- 4 T.R. Govindachari, K. Nagarajan, R. Charubala, B.R. Pai und P.S. Subramanian, Indian J. Chem. **8**, 769 (1970).
- 5 C. K. Yu, D. B. MacLean, R. G. A. Rodrigo und R. H. F. Manske, Can. J. Chem. **48**, 3673 (1970).
- 6 T. Kametani, H. Matsumoto, Y. Satoh, N. Nemoto und K. Fukumoto, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 **1977**, 376.
- 7 M. Cushman, J. Gentry und F. W. Dekow, J. Org. Chem. **42**, 1111 (1977).
- 8 M. Cushman und F. W. Dekow, J. Org. Chem. **44**, 407 (1979).
- 9 M. Shamma, C. D. Jones und J. A. Weiss, Tetrahedron **25**, 4347 (1969).
- 10 B. R. Pai, K. Nagarajan, H. Suguna und S. Natarajan, Heterocycles **9**, 1287 (1978).
- 11 H. W. Bersch, Arch. Pharm. (Weinheim), **291**, 595 (1958).
- 12 H. Rönsch, Phytochemistry **16**, 691 (1977).
- 13 W. Awe, H. Wichmann und R. Buerhop, Chem. Ber. **90**, 1997 (1957).
- 14 M. Hanaoka, K. Nagami und T. Imanishi, Heterocycles **12**, 497 (1979).
- 15 E. Späth und N. Polgar, Chem. Ber. **59**, 2787 (1926).
- 16 W. Wiegrebe, U. Krüger, H. Reinhart und L. Faber, Arch. Pharm. (Weinheim) **301**, 50 (1968).
- 17 W. Wiegrebe, D. Sasse, H. Reinhart und L. Faber, Z. Naturforsch. **25b**, 1408 (1970).
- 18 P. Mathieu und J. Gardent, C. R. Acad. Sci. **267**, 1416 (1968).
- 19 S. Pavelka und J. Kovar, Collect. Czech. Chem. Commun. **41**, 3654 (1976).
- 20 M. Shamma und V. St. Georgiev, Tetrahedron **32**, 211 (1976).
- 21 P. Mathieu und J. Gardent, C. R. Acad. Sci. **270**, 835 (1970).
- 22 W. Awe und H. Unger, Chem. Ber. **70**, 472 (1937).
- 23 W. Awe, J. Thum und H. Wichmann, Arch. Pharm. (Weinheim) **293**, 907 (1960).
- 24 S. V. Kessar, Y. P. Gupta, P. Singh, S. K. Gupta und A. K. Nanda, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1978**, 885.
- 25 L. E. Craig und D. S. Tarbell, J. Am. Chem. Soc. **70**, 2784 (1948).
- 26 M. Shamma und C. D. Jones, J. Am. Chem. Soc. **92**, 4943 (1970).
- 27 M. Hanaoka, K. Nagami, S. Horima und T. Imanishi, Heterocycles **15**, 297 (1981).
- 28 I. Sallay und R. H. Ayers, Tetrahedron **19**, 1397 (1963).
- 29 S. Teitel, J. Borgese und A. Brossi, Helv. Chim. Acta **56**, 554 (1973).
- 30 P. B. Russell, J. Am. Chem. Soc. **78**, 3115 (1956).
- 31 T. Kametani, M. Takemura, K. Takahashi, M. Takeshita, M. Ihara und F. Fukumoto, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 **1975**, 1012.
- 32 G. Sariyar und J. D. Phillipson, Phytochemistry **16**, 2009 (1977).