

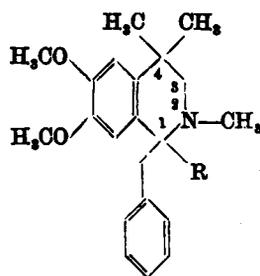
2323. J. Knabe und J. Kubitz

Über eine Umlagerung von N-Methyl-1,2-dihydropapaverin mit verdünnten Säuren*)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der TH Braunschweig

(Eingegangen am 2. Oktober 1963)

Die Aromatisierung des Laudanosins (N-Methyl-tetrahydropapaverin) mit Quecksilber(II)-äthylendiamintetraacetat¹⁾ muß nach unseren Untersuchungen über die 1,4-Dihydroisochinoliniumverbindung als unter den Reaktionsbedingungen nicht faßbare Zwischenstufe verlaufen. In der Absicht, den postulierten Reaktionsverlauf zu beweisen, haben wir verschiedene geminal substituierte N-Methyltetrahydroisochinoline mit Hg(II)-ÄDTA umgesetzt²⁻⁵⁾. Während 1,1-Dibenzyl-2,4,4-trimethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Ia) dabei glatt die 1,4-Dihydroisochinoliniumverbindung ergab, wurde bei der Umsetzung von 1-Benzyl-2,4,4-trimethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Ib) überraschenderweise als einziges Reaktionsprodukt das 3,4-Dihydroisochinoliniumsalz erhalten und nicht eine Spur der erwarteten 1,4-Dihydroisochinoliniumverbindung. Es ist nicht einzusehen, warum die Dehydrierung nicht auch in diesem Falle wenigstens teilweise zum C-3 gehen soll, und wir kamen daher zu der Annahme, daß bei der Dehydrierung von Ib die Doppelbindung zunächst zumindest teilweise zwischen Stickstoff und C-3 eingeführt wird, und daß, da der Heterozyklus infolge Blockierung der 4-Stellung nicht aromatisiert werden kann, sekundär eine Verschiebung der Doppelbindung über den Imoniumstickstoff hinweg in Konjugation zum aromatischen Ring in die 1,2-Position erfolgt, so daß letzten Endes nur ein Reaktionsprodukt erhalten wird.



Ia: R = CH₂C₆H₅
 Ib: R = H

*) Vorgetragen auf dem 23. Internationalen Kongreß der Pharmazeutischen Wissenschaften (F. I. P.) am 12. 9. 63 in Münster/Westf., vgl. Kurzmitteilung Angew. Chem. 75, 981 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 689 (1963).

¹⁾ J. Knabe, Arch. Pharmaz. 292, 416, 652 (1959).

²⁾ J. Knabe, Arch. Pharmaz. 294, 587 (1961).

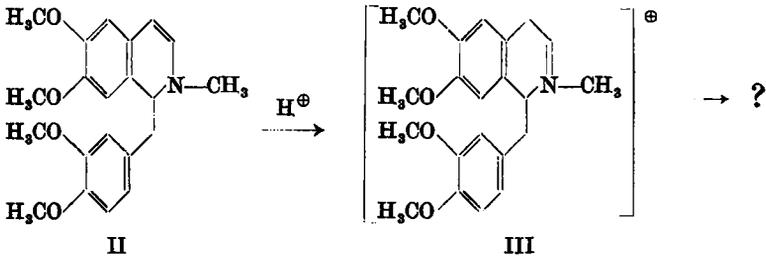
³⁾ J. Knabe und A. Schepers, Arch. Pharmaz. 295, 481 (1962).

⁴⁾ J. Knabe und J. Kubitz, Arch. Pharmaz. 296, 591 (1963).

⁵⁾ Vgl. Vortragsreferat Angew. Chem. 75, 873 (1963).

Bei Durchsicht der Literatur fanden wir zwei Fälle ^{6a)} ^{6b)}, in denen eine solche Verschiebung einer Doppelbindung über den Imoniumstickstoff zwar angenommen, jedoch nicht bewiesen wird und in denen sie auch nicht sehr wahrscheinlich ist. Dagegen wird die Umwandlung der Alkaloide Atisin, Veatchin, Cuauchichicin und Garryfolin zu Isoatsin, Garryin, Isocuauchichicin und Isogarryfolin auf eine prototrope Isomerisierung von Imoniumzwischenprodukten zurückgeführt ^{7a)}. Auch *Schumann* und *Schmid* ^{7b)} nehmen bei der Überführung von Condyfolin in Tubifolin eine derartige Isomerisierung eines intermediär entstehenden Imoniumsalzes an.

Als Modellsubstanz wählten wir N-Methyl-1,2-dihydropapaverin(II), das man nach *Schmid* und *Karrer* ⁸⁾ leicht durch Reduktion von N-Methylpapaveriniumjodid mit Lithiumalanat gewinnen kann; II reduziert in alkoholischer Lösung wäßrige neutrale Silbernitratlösung in der Kälte, eine Reaktion, die ganz allgemein zur Erkennung von N-Alkyl-1,2-dihydroisochinolininen dienen kann. Die Aufarbeitung bei der Gewinnung von II muß unter Säureausschluß erfolgen, da das unter Säureeinwirkung entstehende Imoniumsalz III irreversibel verändert wird, was sich schon daran zu erkennen gibt, daß die Substanz ihre reduzierenden Eigenschaften verliert ⁸⁾.



Bereits *Freund* und *Bode* ⁹⁾ haben bei der Darstellung von 1,2-Dihydroisochinolininen aus N-Methylisochinoliniumsalzen durch Grignardierung eine solche irreversible Veränderung der Reaktionsprodukte beim Kontakt mit Säuren beobachtet. *Battersby* und *Binks* ¹⁰⁾ erhielten aus II durch 25stdg. Erhitzen auf 125° in einem Gemisch von Phosphorsäure und Ameisensäure N-Methyl-pavin durch nucleophile Substitution der Doppelbindung des Imoniumsalzes III.

^{6a)} *S. N. Chakravarti, R. D. Harworth und W. H. Perkin jr., J. chem. Soc. (London) 1927, 2275.*

^{6b)} *E. P. Burrows, R. F. Hutton und W. D. Burrows, J. org. Chemistry 27, 316 (1962).*

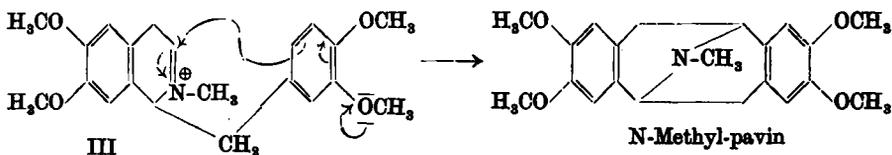
^{7a)} *N. J. Leonard, K. Conrow und R. R. Sauers, J. Amer. chem. Soc. 80, 5185 (1958), hier weitere Literatur.*

^{7b)} *D. Schumann und H. Schmid, Helv. chim. Acta 46, 1996 (1963).*

⁸⁾ *H. Schmid und P. Karrer, Helv. chim. Acta 32, 960 (1949).*

⁹⁾ *M. Freund und G. Bode, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 1746 (1909).*

¹⁰⁾ *A. R. Battersby und R. Binks, J. chem. Soc. (London) 1955, 2888.*



Ganz anders verläuft die Reaktion bei der Einwirkung verdünnter Säuren auf *N*-Methyl-1,2-dihydropapaverin (II). Bei Einwirkung von 2proz. Essigsäure auf dem Wasserbad — analog den Bedingungen bei der Dehydrierung von Ib — färbte sich die Lösung zunächst rotviolett und nahm dann eine bleibende Gelbfärbung an. Das UV-Spektrum der Reaktionslösung entsprach weitgehend dem einer 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinoliniumverbindung. Aus der mit Natriumhydrogencarbonat alkalisierten Lösung ließ sich keine tertiäre Base ausschütteln. Mit Kaliumcyanid fiel ein „Pseudocyanid“ an, das aus Äther in farblosen Drusen vom Schmp. 115—117° kristallisierte. Das Pseudocyanid wird durch Säuren — aber auch schon in polaren Lösungsmitteln — in das Imoniumsalz zurückverwandelt, dessen Lösungen schwach gelb gefärbt sind. Sein UV-Spektrum in Methanol beweist das Vorliegen eines 3,4-Dihydroisochinoliniumchromophors (λ Max.: 250, 310, 365 $m\mu$, Abb. 1).

Damit ist die Verschiebung der C—N-Doppelbindung aus der isolierten 2,3-Stellung (III) in Konjugation zum Aromaten in die 1,2-Stellung bewiesen.

Das aus dem Umlagerungsprodukt erhaltene „Pseudocyanid“ ist nicht mit 1-Cyanlaudanosin (IV) (Schmp. 145 bis 147°) identisch. Der Mischschmp. zeigte eine deutliche Depression, und auch im Dünnschichtchromatogramm verhielten sich die beiden Verbindungen verschieden. Auf Zusatz von KOH zum aus dem Umlagerungs-Pseudocyanid durch Säureeinwir-

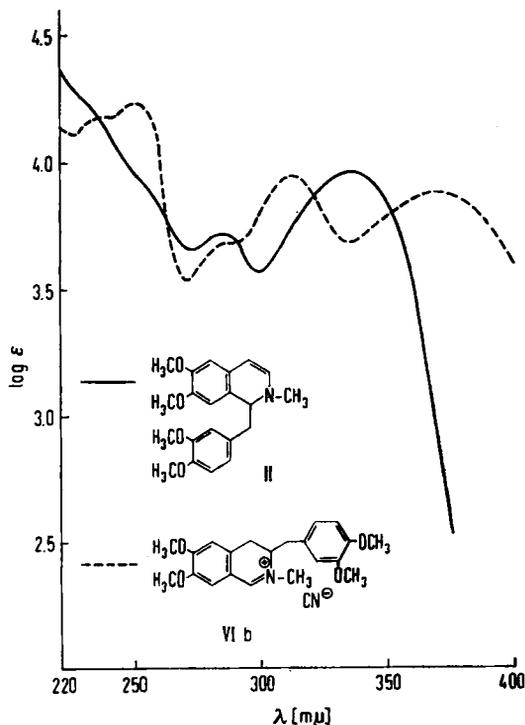
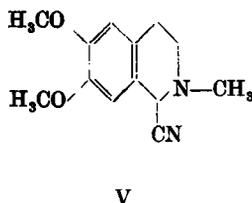
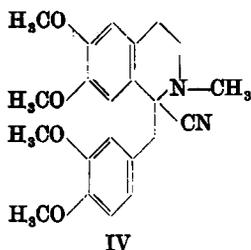
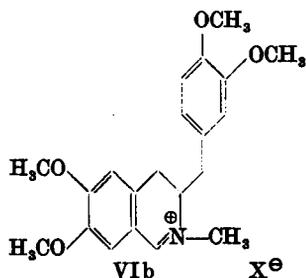
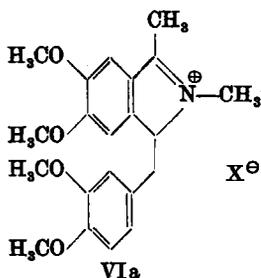


Abb. 1
UV-Spektrum von *N*-Methyl-1,2-dihydropapaverin (II) und des Umlagerungsproduktes (VIb)

kung zurückgewonnenen Imoniumsals entsteht nur eine weiße Fällung, während N-Methyl-3,4-dihydropapaveriniumjodid infolge Bildung der Stilben-Isobase eine gelbe Fällung ergibt. Dieser Befund ließ uns eine Eliminierung des 3,4-Dimethoxybenzylrestes in Betracht ziehen. Der Vergleich mit 1-Cyano-N-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (V)¹¹⁾ ergab jedoch keine Übereinstimmung der beiden Produkte. Die Elementaranalyse des aus dem Umlagerungsprodukt erhaltenen Pseudocyanids zeigte, daß es sich dabei um eine mit 1-Cyan-laudanosin (IV) isomere Verbindung handelte.



Nach diesen Befunden muß bei der Behandlung von N-Methyl-1,2-dihydropapaverin mit verdünnter Säure ein Imoniumsals entstanden sein, das im UV-Spektrum einen typischen 3,4-Dihydroisochinoliniumchromophor aufweist und mit N-Methyl-3,4-dihydropapaveriniumsals isomer ist, das jedoch an dem an der C—N-Doppelbindung beteiligten C-Atom nicht den 3,4-Dimethoxybenzylrest trägt. Auf Grund dieser Tatsachen haben wir für das Umlagerungsprodukt die Formulierungen VIa und VIb in Betracht gezogen:



Das Isoindolderivat VIa könnte aus dem Imoniumsals III durch Ringöffnung zwischen Stickstoff und C-3 und anschließenden Ringschluß des tautomeren Vinyl-

¹¹⁾ F. L. Pyman, J. chem. Soc. (London) 95, 1266 (1909).

alkoholderivates unter Ringverengung*) entstehen. Zur Bildung von VIb müßte Verschiebung der Doppelbindung in III von der 2,3- in die 1,2-Stellung und Wanderung des Dimethoxybenzylrestes aus der 1- in die 3-Stellung erfolgen.

Zur Konstitutionsaufklärung wurde das Umlagerungsprodukt mit amalgamiertem Zink-Cadmium-Gemisch hydriert¹²⁾, die erhaltene ölige tertiäre Base mit Methyljodid quaternisiert und zum Vergleich parallel mit Laudanosin-*N*-methyljodid nach Hofmann abgebaut. Während die Laudanosomethinbase (XV) und ihr Hydrochlorid kristallisierten, Schmp. 94° bzw. 221—222°, war sowohl die Methinbase des Abbauproduktes (IX) als auch deren Hydrochlorid ölig. Die unbekannte Methinbase ergab ein kristallines Perchlorat, Schmp. 204—206°. Im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G, Methanol/Aceton 1 : 1) hatte die Methinbase des Umlagerungsproduktes RF 0,5, die des Laudanosins RF 0,3. Während die IR-Spektren der beiden Methinbasen, gemessen in Chloroform, außerordentlich ähnlich sind, zeigt das Perchlorat der unbekannteren Methinbase im UV ein Maximum bei 265 m μ , Laudanosomethinbase dagegen bei 295 m μ eine Schulter und ein Maximum bei 334 m μ (Abb. 2).

Danach muß es sich bei der Methinbase des Umlagerungsproduktes um ein Styrol-(IXb) und nicht wie bei der Laudanosomethinbase (XV) um ein Stilbenderivat (IXa) handeln. Beide Methinbasen ergaben bei Ozonisation in mineralaurer Lösung als neutrales Spaltstück Veratrumaldehyd (XIII), der als Oxim charakterisiert wurde.

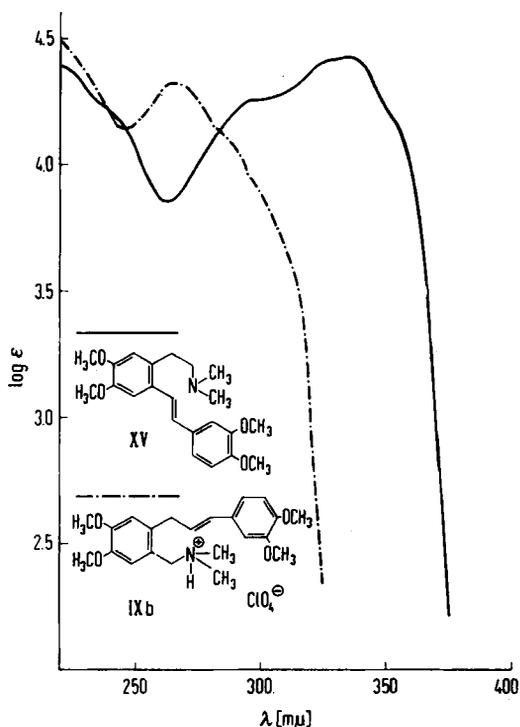
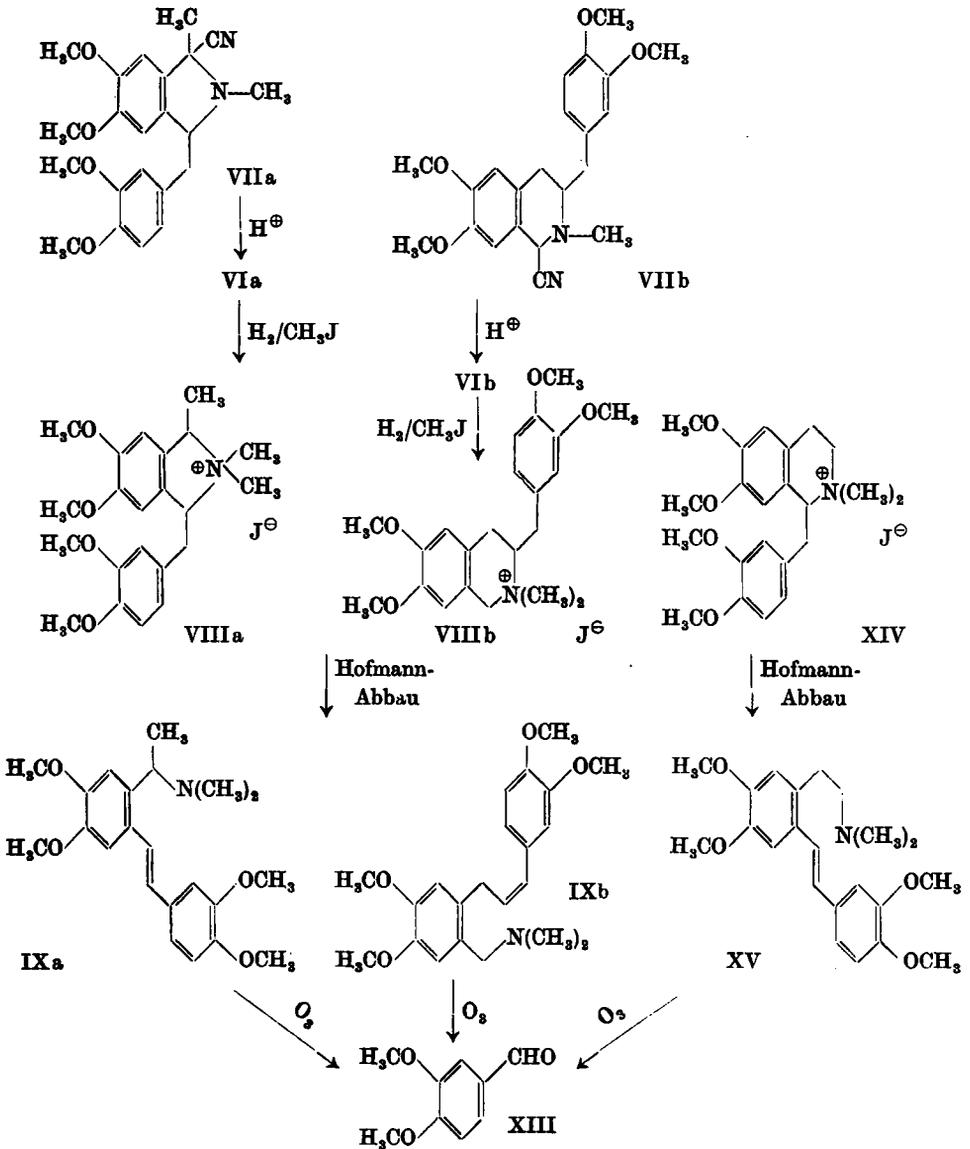


Abb. 2
UV-Spektrum der Laudanosomethinbase (XV) und des Perchlorats der Methinbase (IXb) des Umlagerungsproduktes

*) Näheres s. Dissertation J. Kubitz, Braunschweig 1963.

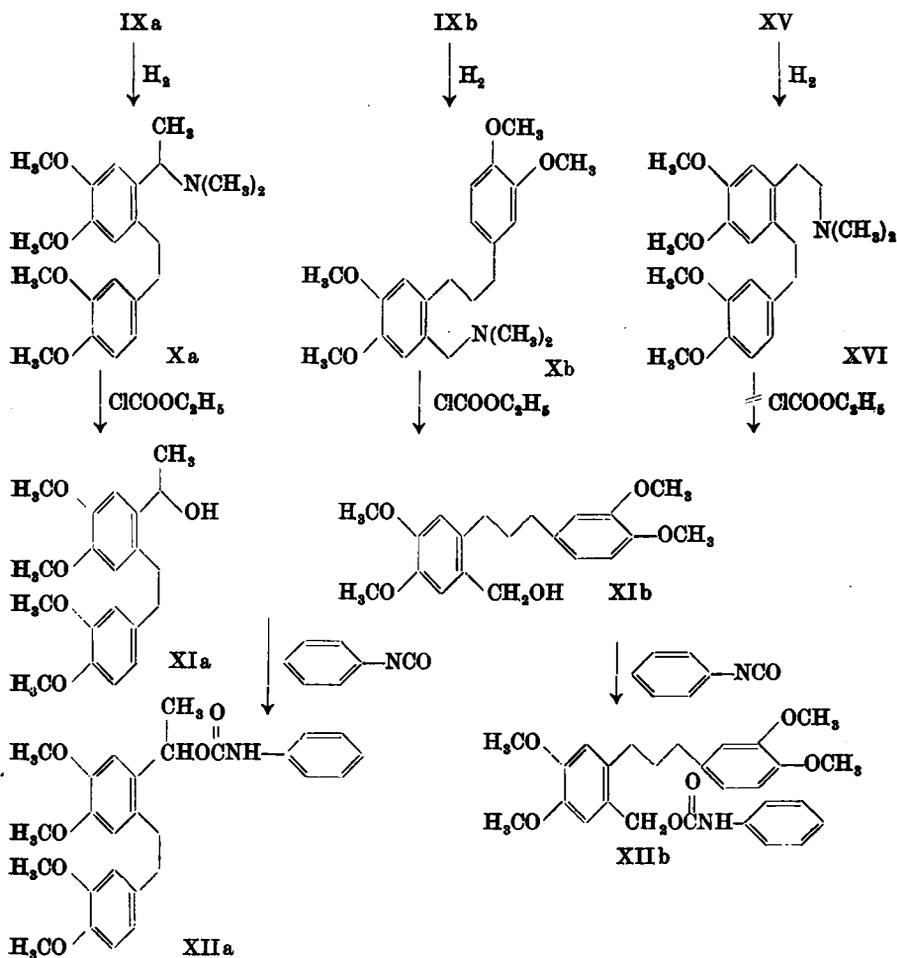
¹²⁾ W. Aue und H. Unger, Ber. dtach. chem. Ges. 70, 475 (1937).

Formelübersicht:



Versuche, den als basisches Spaltprodukt bei der Ozonisation von IX anfallenden Aminoaldehyd nach Reduktion mit Natriumborant durch Einwirkung von Phosphortrichlorid zu rezyklisieren, verliefen erfolglos. Die Entscheidung, ob es sich bei dem basischen Spaltstück der unbekanntenen Methinbase um einen aromatischen oder aliphatischen Aldehyd handelte, konnte aus dem IR-Spektrum nicht getroffen

werden, da die im Molekül gleichzeitig vorhandene tertiäre Aminogruppe erfahrungsgemäß die Lage der C=O-Bande mehr oder weniger stark beeinflusst. Deshalb beschritten wir einen anderen Weg:



Die Laudanosomethinbase und die Methinbase des Umlagerungsproduktes wurden katalytisch hydriert. Die unbekannte Dihydrobase X mußte ein Benzylamin-derivat sein, während die Dihydrolaudanosomethinbase (XVI) ein β -Phenyläthylamin-derivat darstellt. *Knabe* und *Shukla*¹³⁾ haben gezeigt, daß sich tertiäre Benzylamine mit Chlorameisensäureäthylester in quantitativer Ausbeute spalten lassen,

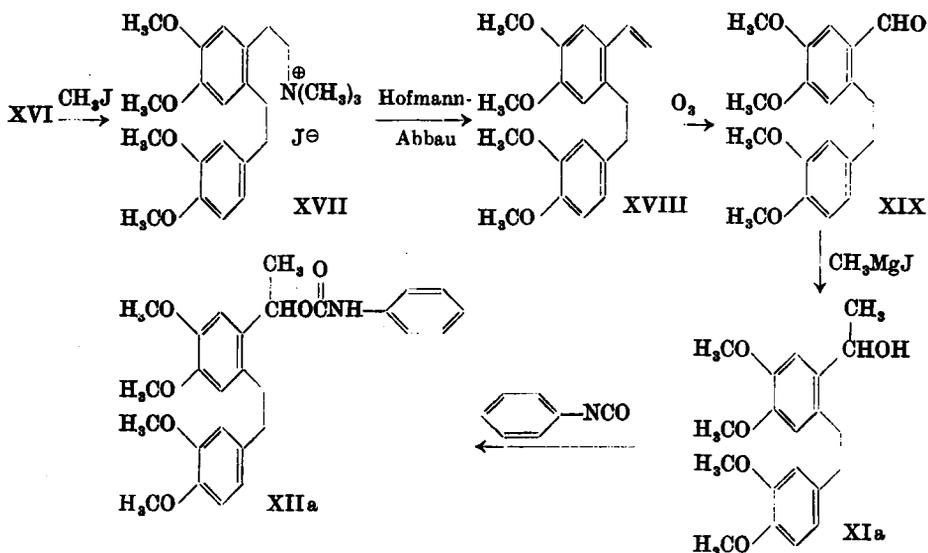
¹³⁾ *J. Knabe* und *U. R. Shukla*, *Arch. Pharmaz.* 295, 690, 871 (1962); vgl. auch: *H. Böhme* und *K. Hartke*, *Chem. Ber.* 93, 1305, 1310 (1960).

wenn in o- oder p-Stellung ein Elektronendonator vorhanden ist, β -Phenyläthylamine werden dagegen nicht angegriffen. Bei der Umsetzung mit Chlorameisensäureäthylester wurde die Dihydrolaudanosomethinbase erwartungsgemäß unverändert zurückgewonnen, während die unbekannte Dihyromethinbase quantitativ gespalten wurde. Da sich unter den Abbaubedingungen neben dem gewünschten Alkohol eventuell ein Benzylchloridderivat gebildet haben konnte, behandelten wir das Spaltprodukt mit alkoholischer Kalilauge. Der bei der Aufarbeitung anfallende ölige Alkohol wurde mit Phenylisocyanat zum Phenylurethan umgesetzt, das aus Äther/Petroläther in Nadeln vom Schmp. 115—116° kristallisierte.

Aus diesen Abbaureaktionen geht hervor, daß bei der Behandlung von N-Methyl-1,2-dihydropapaverin mit verdünnter Säure tatsächlich eine Umlagerung eintritt und daß es sich bei dem erhaltenen Imoniumsals bzw. dessen Pseudocyanid nicht etwa um polymorphe Modifikationen von N-Methyl-3,4-dihydropapaveriniumsals bzw. dessen Pseudocyanid handeln kann.

Mit der Formulierung VI b stehen alle Abbauergebnisse im Einklang, auch mit der Formulierung VI a lassen sich alle Befunde vereinbaren bis auf das UV-Spektrum der Methinbase IX (vgl. Abb. 2), das einen Styrol- und keinen Stilbenchromophor aufweist.

Von den beiden Phenylurethanen XII a oder XII b war XII a durch weiteren Abbau der schon vorhandenen Dihydrolaudanosomethinbase leicht und schnell zugänglich. Wir stellten daher XII a zur indirekten Bestätigung von XII b auf folgendem Wege her:



Die Dihydrolaudanosomethinbase XVI wurde mit Methyljodid zum quartären Ammoniumsalz XVII umgesetzt und die freie quartäre Base nach *Hofmann* abgebaut. Das entstandene stickstoff-freie Styrol XVIII wurde in Eisessig/Wasser ozonisiert und der Aldehyd XIX mit Methylmagnesiumjodid zum Alkohol XIa umgesetzt, der mit Phenylisocyanat das kristalline Phenylurethan XIIa ergab. Im Gegensatz zum Abbaualkohol XIb ist XIa kristallin und schmilzt bei 80—81°. Das Phenylurethan XIIa kristallisiert aus Äther/Petroläther in Nadeln vom Schmp. 104—105°. Der Mischschmp. mit dem Phenylurethan des Abbaualkohols (Schmp. 115—116°) ergab eine deutliche Depression, und auch die IR-Spektren der beiden Urethane sind verschieden.

Damit ist der Beweis erbracht, daß *N*-Methyl-1,2-dihydropapaverin bei Einwirkung verdünnter Säuren nicht unter Ringverengung in ein Isoindolderivat übergeht. Indirekt ist bewiesen, daß dem Abbaualkohol die Formel XIb zukommen muß und daß die Struktur des Umlagerungsproduktes demnach der Formulierung VIb entspricht.

Inzwischen ist auch die Synthese des Urethans XIIb abgeschlossen. Darüber wird in der folgenden Arbeit berichtet. Das synthetische 3,4-Dimethoxy-6-(γ -3',4'-dimethoxyphenyl-*n*-propyl)-benzylalkohol-phenylurethan ist mit dem Abbauprodukt XIIb vollkommen identisch. Damit ist für das Umlagerungsprodukt die Struktur VIb gesichert.

Zusammenfassung

N-Methyl-1,2-dihydropapaverin (II) erleidet bei Einwirkung verdünnter Säuren eine Umlagerung. Von den beiden für das Umlagerungsprodukt in Frage kommenden Formulierungen VIa und VIb wird VIb durch Abbaureaktionen indirekt bewiesen, da VIa durch eine unabhängige Darstellung des zu erwartenden Abbaualkohols XIa ausgeschlossen werden kann. Die folgende Arbeit bringt mit der Synthese des Abbaualkohols XIb die endgültige Sicherung der Konstitution des Umlagerungsproduktes als VIb.

VIb entsteht aus *N*-Methyl-1,2-dihydropapaverin (II) über das Imoniumsalz III, das eine isolierte Doppelbindung im Heterozyklus enthält, durch Verschiebung der Doppelbindung über den Imoniumstickstoff in Konjugation zum Aromaten unter gleichzeitiger Wanderung der Dimethoxybenzylgruppe vom C-1 zum C-3. Untersuchungen über den Mechanismus der Umlagerungsreaktion sind im Gange.

Diese Arbeit wurde gefördert mit Hilfe von Forschungsmitteln des Landes Niedersachsen und des Verbandes der Chemischen Industrie, Fonds der Chemischen Industrie, wofür wir bestens danken.

Beschreibung der Versuche

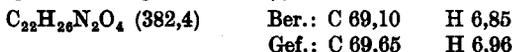
1. *N*-Methyl-1,2-dihydropapaverin (II)

II wurde aus *N*-Methylpapaveriniumjodid durch Reduktion mit LiAlH_4 nach *Schmid* und *Karrer*¹⁴⁾ hergestellt. Aus Äthanol feine Nadeln, Schmp. 127° (Lit.): Schmp. 135°; Lit.¹⁴⁾: Schmp. 129—130°. UV-Spektr. s. Abb. 1. Ausbeute 85% d. Th.

¹⁴⁾ C. *Schöpf* und K. *Thierfelder*, *Liebigs Ann. Chem.* 497, 22 (1932).

2. Umlagerung von N-Methyl-1,2-dihydropapaverin (II) mit verdünnten Säuren

Bei Behandlung von II mit 2proz. Essigsäure oder 2 n HCl entsteht eine rotviolette Lösung, deren Farbe beim Erhitzen auf dem Wasserbade in Gelb umschlägt. Nach 30 Min. Erhitzen wurde die Lösung abgekühlt und natriumhydrogencarbonatalkalisch ausgeäthert. Nach Abziehen des Äthers wurde keine Base als Rückstand erhalten. Bei Zusatz von konzentrierter KCN-Lösung zur wäßrigen Phase entstand eine farblose Fällung, die sich in Äther schütteln ließ. Das Pseudocyanid des Umlagerungsproduktes VIIb kristallisierte in farblosen Nadeln, Schmp. 115—117°. Wegen der Oxydationsempfindlichkeit wurde II bei weiteren Ansätzen nicht mehr isoliert, sondern der Reaktionslösung direkt mit Säure entzogen und die Lösung auf dem Wasserbad erhitzt. Das stabile Umlagerungsprodukt VIb ließ sich mit Chloroform ausschütteln. Es wurde nach Abziehen des Lösungsmittels in Wasser gelöst und mit KCN als Pseudocyanid (VIIb) isoliert. 10 g N-Methylpapaveriniumjodid ergaben so 5,5 g VIIb = 70% d. Th.



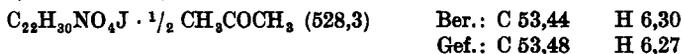
In polaren Lösungsmitteln wird VIIb in VIb zurückverwandelt. UV-Spektr. s. Abb. 1.

3. 1-Cyano-laudanosin (IV)

1 g N-Methyl-3,4-dihydropapaveriniumjodid, dargestellt nach *Kindler* und *Peschke*¹⁵⁾, wurde in Wasser gelöst und durch Zugabe von KCN IV gefällt. IV kristallisierte aus Äther in Nadeln vom Schmp. 145—147°. DC an Kieselgel G: Fließmittel: Aceton/Methanol (1:1) mit 5% Diäthylamin, 1-Cyanolaudanosin (IV) RF 0,57; Pseudocyanid des Umlagerungsproduktes VIIb RF 0,8.

4. N-Dimethyl-3-(3',4'-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium-jodid (VIIIb)

5 g VIIb wurden in einem Gemisch von Essigsäure und verd. Schwefelsäure mit amalgamiertem Zink-Cadmium-Gemisch¹²⁾ hydriert. Die tertiäre Base war ölig, Ausbeute 4 g = 78% d. Th. Mit Methyljodid in Aceton bildete sich bei Raumtemperatur innerhalb 1 Std. VIIIb, Schmp. 148—150°. Ausbeute 5,1 g (91% d. Th.). Das quartäre Salz kristallisierte mit $\frac{1}{2}$ Mol Aceton, das durch Trocknen nicht entfernt werden konnte. IR (KBr) 1710 K (Kristallaceton).



5. N-Methyl-laudanosinium-jodid (XIV)

7 g Laudanosin wurden in wenig Aceton gelöst und mit Methyljodid im Überschuß bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach 1 Std. war XIV quantitativ auskristallisiert. Schmp. 228—229° (Lit.¹⁶⁾; Schmp. 215—217°; Lit.¹⁷⁾; Schmp. 228—229°).



6. Hofmann-Abbau von N-Dimethyl-3-(3',4'-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinoliniumjodid (VIIIb)

5,1 g VIIIb wurden in 100 ml 40proz. Methanol gelöst, an einem stark basischen Anionenaustauscher (OH⁻-Form) in die quartäre Base verwandelt und die Lösung nach Ab-

¹⁵⁾ K. Kindler und W. Peschke, Arch. Pharmaz. 272, 236 (1934).

¹⁶⁾ A. Pictet und B. Athanasescu, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 2346 (1900).

¹⁷⁾ J. M. Z. Gladych, J. chem. Soc. (London) 1963, 733.

destillieren des Methanols bei einer Alkalikonzentration von 30% verköcht. Die anfallende Methinbase IX b wurde in Äther geschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung Ausbeute 3 g (80% d. Th.) ölige Methinbase IX b, deren Perchlorat aus Äthanol/Äther kristallisierte. Schmp. 204—206°. UV-Spektr. s. Abb. 2.

$C_{32}H_{30}NO_8Cl$ (471,9)	Ber.: C 56,00	H 6,41
	Gef.: C 56,04	H 6,12

7. Ozonisierung der Methinbase IX b

1,5 g IX b wurden in 35 ml 0,1 m H_3PO_4 und 70 ml Wasser gelöst und bis zur Aufnahme von 195 mg Ozon unter Eiskühlung ozonisiert. Die saure Lösung wurde mit Kochsalz gesättigt und das neutrale Spaltstück ausgeäthert. Nach Abziehen des Äthers und Vak.-Destillation des Rückstandes: Nadeln, Schmp. 42°; Oxim Schmp. 85—86°. Keine Depression mit authentischem Veratrumaldehyd bzw. dessen Oxim. IR-Spektr. des Oxims identisch mit Veratrumaldoxim.

Die wäßrige Phase wurde zur Isolierung des Aminoaldehyds mit dem halben Vol. 50proz. Kalilauge versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Aminoaldehyd war ein braunes Öl, das nicht kristallisierte und beim Stehen verharzte.

8. Katalytische Hydrierung der Methinbase IX b

1 g IX b wurde in einem geringen Überschuß 0,1 n H_2SO_4 gelöst und mit einer vorhydrierten Aufschwemmung von 0,5 g Kohle in 5 ml 1proz. Palladium(II)-chloridlösung hydriert. Die berechnete Wasserstoffmenge (65 ml) wurde in 30 Min. aufgenommen. Die Aufarbeitung ergab eine ölige Base (Xb), Ausbeute 810 mg (81% d. Th.), die ein kristallines Perchlorat vom Schmp. 186—187° lieferte.

$C_{22}H_{32}NO_8Cl$ (473,9)	Ber.: C 55,76	H 6,81
	Gef.: C 56,15	H 6,78

Die Laudanosomethinbase XV ergab bei der analogen Hydrierung die Dihydroverbindung XVI, deren Perchlorat bei 165° schmolz.

9. Spaltung von 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(2'-dimethylaminomethyl-4', 5'-dimethoxyphenyl)-propan (Xb) mit Chlorameisensäureäthylester¹³⁾

1 g Xb-Perchlorat wurde mit 5 ml Wasser angeschüttelt, mit 10 ml 15proz. Kalilauge versetzt und die Base in Äther geschüttelt. Die Ätherlösung wurde in Gegenwart der Lauge 2mal mit 1,5 ml Chlorameisensäureäthylester wie üblich¹³⁾ umgesetzt. Danach war keine basische Substanz in der Ätherphase mehr vorhanden. Der Ätherrückstand wurde mit 10proz. alkoholischer Kalilauge 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Der Alkohol XI b fiel als Öl in quantitativer Ausbeute an. Er wurde unter Feuchtigkeitsausschluß mit einem geringen Überschuß Phenylisocyanat im Ölbad 15 Min. auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther gelöst; nach Zusatz von Petroläther kristallisierte das Urethan XII b in Nadeln vom Schmp. 115—116°.

$C_{27}H_{31}NO_8$ (466,5)	Ber.: C 69,67	H 6,71
	Gef.: C 70,03	H 6,79

10. Umsetzung der Dihydrolaudanosomethinbase XVI mit Methyljodid zum quartären Ammoniumsalz XVII

6 g XVI wurden in 30 ml Aceton gelöst und unter Kühlung mit 3 ml Methyljodid versetzt. Nach 15 Min. war XVII auskristallisiert. Farblose Nadeln aus Methanol, Schmp. 197—198°, Ausbeute 8,2 g (98% d. Th.).

$C_{33}H_{34}NO_4J$ (515,4)	Ber.: C 53,60	H 6,65
	Gef.: C 53,82	H 6,84

11. Hofmann-Abbau des Ammoniumjodids XVII

4,5 g XVII wurden in 40proz. Methanol gelöst, an einem stark basischen Anionen-austauscher (OH⁻-Form) in die freie Base verwandelt und wie unter 6. beschrieben abgebaut. Das Styrolderivat XVIII kristallisierte aus Äther auf Zusatz von Petroläther in Drusen vom Schmp. 70—71°. Ausbeute 2 g (70% d. Th.).

$C_{20}H_{24}O_4$ (328,4)	Ber.: C 73,15	H 7,36
	Gef.: C 73,49	H 7,24

12. Ozonisierung von 6-[β -(3',4'-Dimethoxyphenyl)-äthyl]-3,4-dimethoxystyrol (XVIII)

1,5 g XVIII wurden in 35 ml Eisessig gelöst und die Lösung mit 12 ml Wasser versetzt. Unter Eiskühlung wurde ozonisiert, bis die berechnete Menge von 220 mg Ozon aufgenommen war. Beim anschließenden Verdünnen mit Wasser und Neutralisieren mit Soda schied sich ein Öl ab, das mit Methylchlorid ausgeschüttelt wurde. Nach Abziehen des Lösungsmittels kristallisierte der Aldehyd XIX langsam durch. Nach Umkristallisieren aus Methylchlorid/Petroläther Schmp. 95—97°, Ausbeute 1,3 g (86% d. Th.). IR (KBr): 1695 K (aromat. Aldehyd).

$C_{19}H_{22}O_5$ (330,4)	Ber.: C 69,07	H 6,71
	Gef.: C 69,10	H 6,58

13. 6-[β -(3',4'-Dimethoxyphenyl)-äthyl]-3,4-dimethoxyphenylmethylcarbinol (XIa)

Eine ätherische Lösung von 1 g XIX wurde zu einem 10fachen Überschuß an CH_2MgJ zuge tropft. Es trat spontan Umsetzung ein. Nach beendeter Zugabe wurde 30 Min. unter Rückfluß gekocht, mit Ammoniumchloridlösung zersetzt und XIa in Äther geschüttelt. Beim Einengen des Äthers kristallisierte XIa in Drusen vom Schmp. 80—81°. Ausbeute 800 mg (76% d. Th.). IR (KBr): 3530 K (OH-Valenzschwingung).

$C_{20}H_{28}O_5$ (346,4)	Ber.: C 69,35	H 7,57
	Gef.: C 69,13	H 7,40

14. Überführung von XIa in das Phenylurethan XIIa

200 mg XIa wurden mit 70 mg Phenylisocyanat unter Feuchtigkeitsausschluß 15 Min. auf dem Ölbad auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen und das rohe Urethan an einer Kieselgelsäule von nicht umgesetztem XIa befreit. Kontrolle DC: Kieselgel G, Fließmittel: Äther; Detektion: konz. H_2SO_4 . XIIa RF 0,9 (braunrot), XIa RF 0,77 (dunkelviolet). Das reine Urethan XIIa kristallisierte aus Äther/Petroläther in feinen Nadeln vom Schmp. 104—105°.

$C_{27}H_{31}NO_5$ (465,5)	Ber.: C 69,67	H 6,71
	Gef.: C 69,77	H 6,87

Elementaranalysen, Schmelzpunkte, Spektren

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalyt. Labor Dr. Ing. A. Schoeller, Kronach/Ofr., ausgeführt.

Die Schmp. wurden im Linström-Blook bestimmt und sind unkorrigiert.

Die UV-Spektren wurden im Zeiß-Spektralphotometer PMQ II in methanolischer Lösung gemessen, die IR-Spektren im Beckman-Spectrophotometer IR 5 in KBr-Preßlingen oder in absolutem Chloroform.