

Experimenteller Teil

Durchführung und Auswertung der Proteinbindungsstudien wurden bereits beschrieben⁴⁾. Es wurden je Substanz vier Messungen durchgeführt. Die Substanzkonzentration in der Pufferlösung war $1.14 \cdot 10^{-5}$ (1), $2.67 \cdot 10^{-5}$ (2) und $1.7 \cdot 10^{-5}$ mol \cdot l⁻¹ (3). Die Extinktion wurde bei 313 nm gemessen. Die Durchflußmenge war 0.7 ml \cdot min⁻¹.

Literatur

¹⁾ 3. Mitt.: K. Rehse, M. Rothe und M. Kühn, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 52 (1982).

** Teil der Dissertation M. Rothe, F.U. Berlin 1980.

1 K. Rehse und J. Tenczer, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 249 (1980).

2 A. Kinawi und C. Teller, Arzneim. Forsch. 29, 1495 (1979).

3 K. Rehse, M. Rothe und A. Kinawi, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 1046 (1981).

4 K. Rehse, M. Rothe, R. Maurer und A. Kinawi, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 867 (1981).

[Ph 423]

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-tetrahydroisochinoline zu 3-Phenylisochromanen

Wolfgang Wiegrebe^{*)**)}, 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-tetrahydroisochinoline 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).

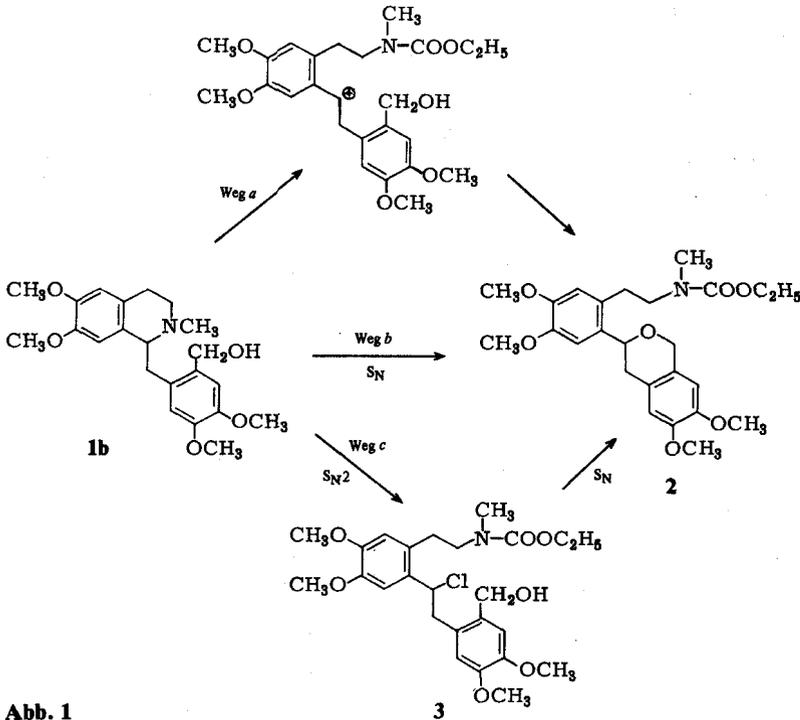


Abb. 1

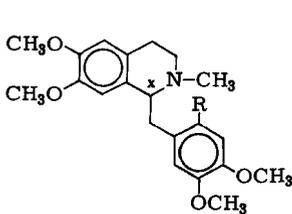


Abb. 2

Aus optisch reinem *S*-(+)-6'-Hydroxymethylaudanosin (**1b**)⁴⁾ (Abb. 2) entstand das optisch aktive 3-Phenylisochroman **2** (Abb. 3) mit 82 % optischer Reinheit, aber unbekannter absol. 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 *Williamson*⁵⁾ weiterreagiert (Abb. 1, Weg c). Die Bestimmung der absol. 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 absol. 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.

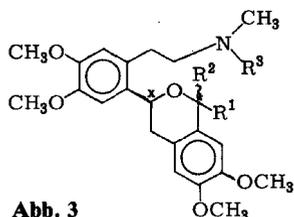


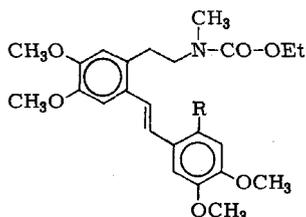
Abb. 3

	R^1	R^2	R^3	Stereochemie
2:	H	H	CO-OEt	rac.; 2a: (-) <i>S</i>
4:	= O		CO-OEt	rac.; 4a: (-) <i>S</i> ; 4b: (+) <i>R</i>
9:	H	CH_3	CO-OEt	rac.; Diastereomere
10:	H	H	CH_3	rac.; 10a: (+) <i>S</i>
11:	= O		CH_3	rac.; 11a: (+) <i>S</i>

3-Phenylisochroman-1-one

Das 3-Phenylisochroman-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_2OH
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 abweichend³⁾ 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.

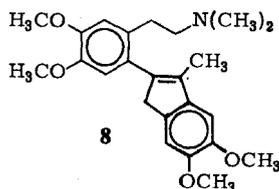


Abb. 5

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 Triplett (behinderte Rotation um die Amidbindung). Das Doppeldublett 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.

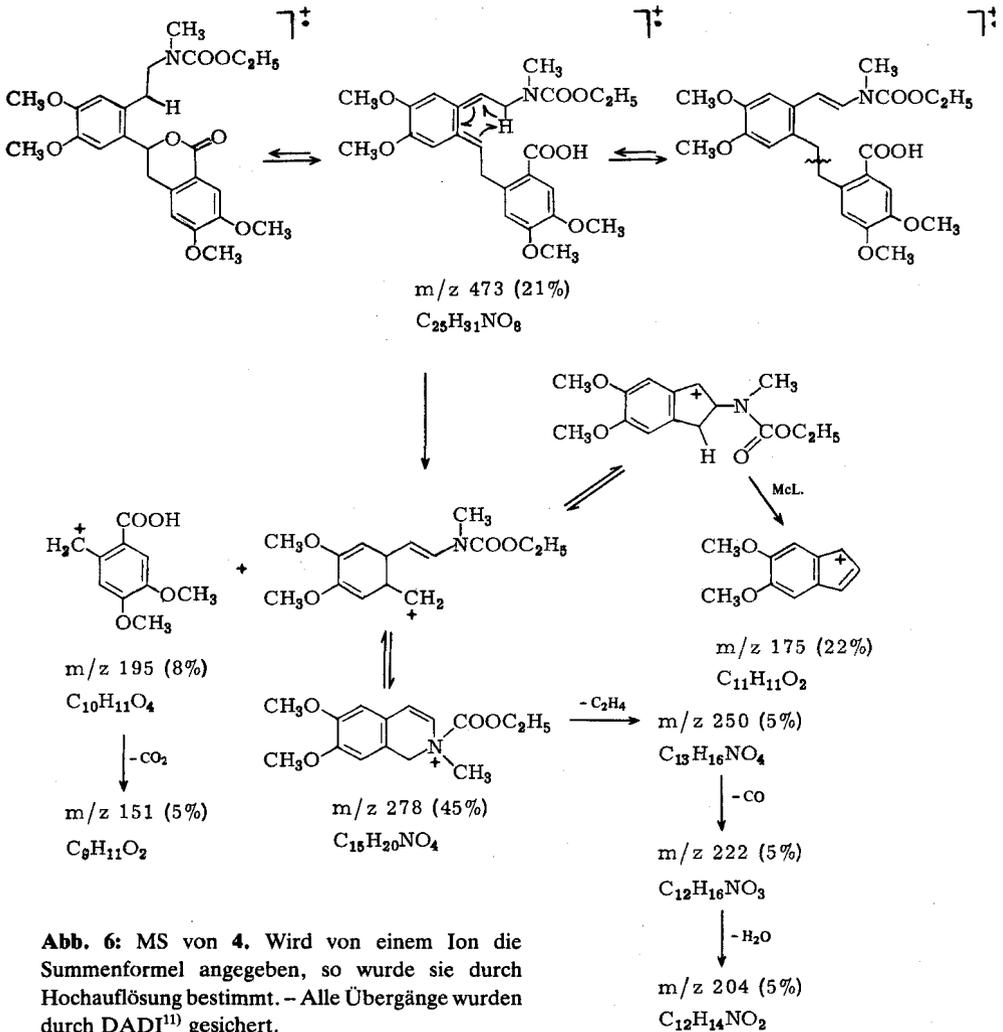


Abb. 6: MS von **4**. Wird von einem Ion die Summenformel angegeben, so wurde sie durch Hochauflösung bestimmt. – Alle Übergänge wurden durch DADI¹¹) gesichert.

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).

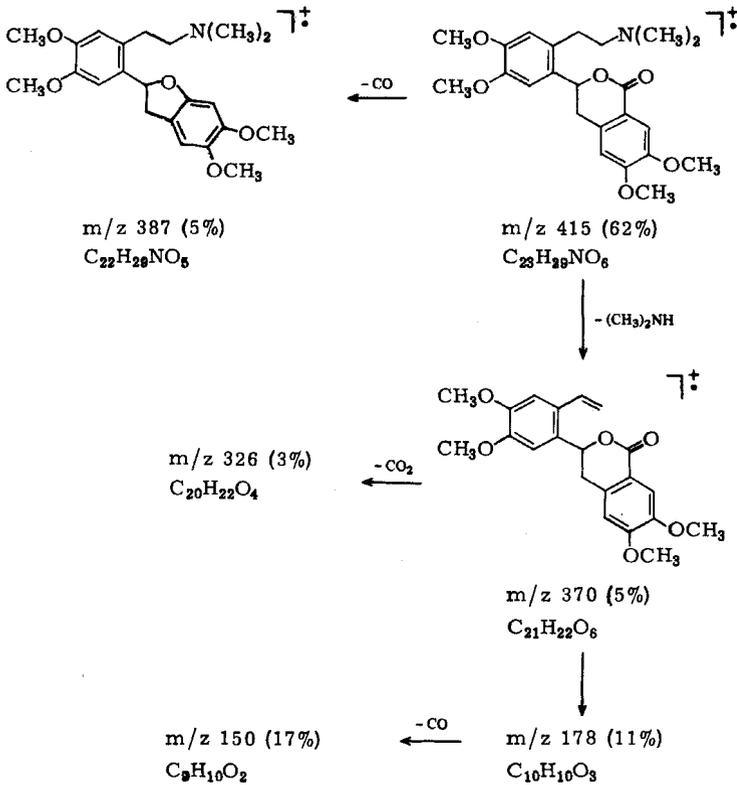


Abb. 7

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.

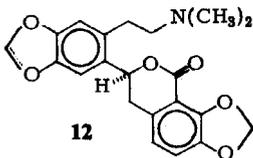


Abb. 8

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

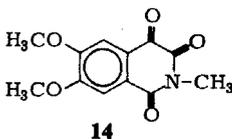


Abb. 9

Da die beschriebenen **13**-Darstellungen^{2,14}) langwierig sind, wurde **13** durch Oxidation von 6'-Hydroxymethylaudanosin (**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 *Wiriyachitra*²³)-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'-Hydroxymethylaudanosin-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 Isochromanonringsystem 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 absol. Konfigurationen unserer optisch aktiven CAE-Abbauprodukte zulassen, wurde mit O_3 zu einem stereochemisch definierten Produkt abgebaut.

Bei der Ozonolyse des 3-Phenylisochroman-1-ons **4a**, das wie o.a. von *R*-(-)-6'-Hydroxymethylaudanosin (**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 absol. Konfiguration²⁸) bekannt ist. Da O_3 das Chiralitätszentrum nicht angreift, sollte damit die absol. 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 *Arakawa*²⁹) 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 NAD^{\oplus} /L-MDH in Gegenwart von GOT³¹) als L-Äpfelsäure (**19a**) identifizieren, wurde verestert und so gereinigt: Der Äpfelsäuredimethylester (**20a**), der lt. GC noch wenig Oxalsäuredimethyl-

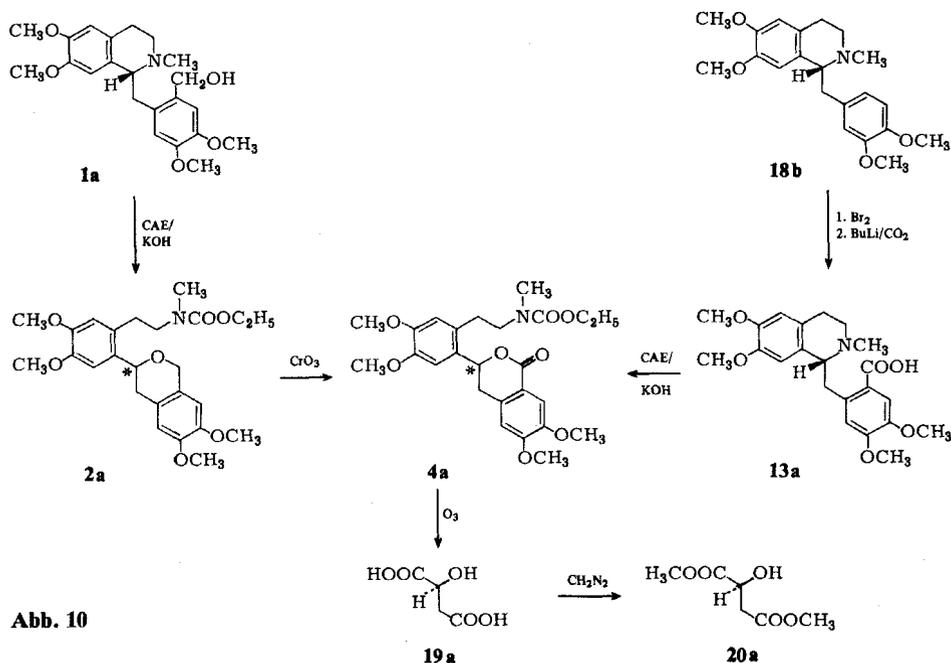


Abb. 10

ester enthält, 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 korr.). – *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*: Jasko 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. Xylol 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 xt; 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} (loge) = 242 (3.96), 282 (4.08), 318 (sh; 3.96), 358 nm (sh; 3.91).

2-(β -*N*-Ethoxycarbonyl-*N*-methyl-aminoethyl)-2'-hydroxymethyl-4,4',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 eingeeengt, 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} (loge) = 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 \rightarrow [455, 393, 370, 358, 278, 266, 178, 116]. m/z 278 \rightarrow [277, 250, 247, 234, 232, 222, 206, 204, 175]. MS-Linked Scan (B^2/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** ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53^\circ$ (Chloroform)) werden wie o.a. umgesetzt, die Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0,08 g (68 %), Schmp. 161°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38^\circ$ (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-[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 \rightarrow [414, 387, 370, 220, 219, 208, 207, 178]. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.32 (s; 6H, - NCH_3), 2.40–3.80 (m; 6H, - CH_2 -), 3.90 (s; 6H, - OCH_3), 3.98 (s; 6H, - OCH_3), 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** ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +37^\circ$ (Chloroform)) zu **11a** wie o.a. Ausb. 60 %, Schmp. 150°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26^\circ$ (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. Rühren 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, - NCH_3), 4.08 (s; 3H, - OCH_3), 4.13 (s; 3H, - OCH_3), 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 Bisulfidaddukt 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⁾ $130\text{--}132^\circ$). $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ (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, $-\text{NCH}_3$), 2.60–3.80 (m; 7H, $-\text{CH}_2-$, $-\text{N-CH-}$), 3.57 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.75 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.85 (s; 6H, $-\text{OCH}_3$), 3.92 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 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} ($\log \epsilon$) = 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) $141\text{--}143^\circ$). $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ (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, $-\text{CH}_2-$, $-\text{N-CH-}$, $-\text{OH}$), 2.63 (s; 3H, $-\text{NCH}_3$), 3.66 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.69 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.89 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.94 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 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} ($\log \epsilon$) = 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 eingengt: 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**) ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +95^\circ$ (Chloroform)) wurde nach den Literaturvorschriften¹³⁾²⁴⁾ zu **13b** umgesetzt. Ausb. 80 %, Schmp. 158° . $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35^\circ$ (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° . $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18^\circ$ (Chloroform). Analytische Daten s. 4.

Ozonabbau von **4a** zu Äpfelsäure (19)

2,60 g (5,5 mmol) **4a** ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18^\circ$ (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 eingengt. 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 Diazomethanolösung versetzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert; zurück bleibt ein Öl, das durch SC (Kieselgel; Chloroform) gereinigt wird. Bei der GC-Untersuchung (Säule Se 30; $T_1 = 250^\circ$, $T_d = 250^\circ$, $T_c = 88^\circ$) 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 LiAlH_4 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.). $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ (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. Wiegrebe, H. Reinhart und J. Fricke, Pharm. Acta Helv. 48, 420 (1973).
- 3 W. Wiegrebe, Arch. Pharm. (Weinheim) 301, 672 (1968).
- 4 H.M. Stephan, G. Langer und W. Wiegrebe, 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. Boisdé, 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. Klauudy 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. Wiegrebe 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]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 273–283 (1982)

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

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

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-methylaudanosine **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-Benzyltetrahydroisochinoline zu 3-Phenylisochromanen in Einklang.

Synthesis of 6'-(Hydroxymethyl)-9-methylaudanosine 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*]quinolizine (**5**) with ethyl chloroformate and I[⊖] leads to the dibenz[*c,g*]azecine **19** but not to a precursor of the 6'-(hydroxymethyl)-9-methylaudanosines **3**. These molecules are synthesized from 9-methylpa-

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