

91. Alkaloide im menschlichen Gewebe

5. Mitteilung [1]

Basenkatalysierte Epimerisierung von Derivaten aus Kondensationsprodukten von L- und D-Dopa mit Acetaldehyd

von Hans Bruderer, Arnold Brossi

Chemische Forschungsabteilung, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel

Antonino Focella und Sidney Teitel

Chemical Research Department, Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, New Jersey, USA

(11. II. 75)

Summary. Base catalysed equilibration studies of optically active 2-acetyl-tetrahydro-6,7-dimethoxy-1-methyl-isoquinoline carboxylic esters have been carried out, showing in all cases that the equilibrium mixtures mainly contain the *trans*-isomer.

Die Hauptprodukte bei der säurekatalysierten Kondensation von L- und D-Dopa mit Acetaldehyd *in vitro* sind die 1,3-*cis*-substituierten 1-Methyl-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäuren **1a** und **1b** (siehe *Schema 1*). Als Nebenprodukte werden die *trans*-verknüpften Carbonsäuren **1c** und **1d** isoliert [2]¹⁾. Die Säure **1a** findet sich neben L-Dopa in den Samen der Gattung *Mucuna* (*Leguminosae*) [3]. Die erhaltenen Carbonsäuren sind als potentielle Umwandlungsprodukte im Gewebe und Urin von Probanden zu erwarten, die Dopa erhielten [4].

Wegen der Basen-Empfindlichkeit der erwähnten Catecholsäuren wurden zum Studium basenkatalysierter Epimerisierungen die entsprechenden N-Acetyl-dimethoxyäthylester **5a-c** synthetisiert. Deren Herstellung geschah nach folgender Methode:

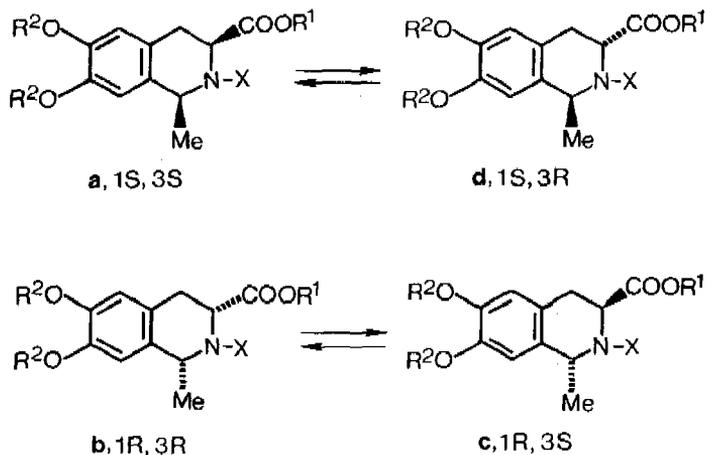
Die Ester **2a-c** wurden in die entsprechenden N,O,O-Triacetyl-derivate **3a-c** übergeführt, die bei der säurekatalysierten Hydrolyse die N-Acetyl-catecholester **4a-c** lieferten. Bei der Umsetzung dieser Verbindungen mit Dimethylsulfat entstanden die Äther **5a-c**.

Durch Erhitzen einer alkoholischen Lösung der Verbindungen **5a-c** in Gegenwart von Natriumäthylat unter Rückfluss, trat eine Epimerisierung an C(3) des Isochinolinringes ein; unter den gleichen Bedingungen wird in allen 3 Fällen ein Diastereomerenmisch erhalten, in dem nach gas-chromatographischen Untersuchungen das *trans/cis*-Verhältnis bzgl. der 1,3-Stellungen *ca.* 65:35 betrug.

Wie durch polarimetrische sowie durch gas- und dünn-schichtchromatographische Untersuchungen gezeigt werden kann, sind alle synthetisierten und aus den Äquilibriumsgemischen isolierten Verbindungen stereochemisch einheitlich. Die Hydrolyse von **5a** und **5b** mit 3N Salzsäure lieferte die 6,7-Dimethoxy-carbonsäuren **6a** und **6b** in Form ihrer Hydrochloride. Die Säure **6a** wurde ebenfalls durch Ver-

¹⁾ Bei der Durchführung der Reaktion unter schwach sauren Bedingungen können bis zu 25% *trans*-Säuren isoliert werden.

Schema 1



- 1 $X = R^1 = R^2 = H$
- 2 $X = R^2 = H, R^1 = Et$
- 3 $X = R^2 = Ac, R^1 = Et$
- 4 $X = Ac, R^1 = Et, R^2 = H$
- 5 $X = Ac, R^1 = Et, R^2 = Me$
- 6 $X = R^1 = H, R^2 = Me$
- 7 $X = H, R^1 = Et, R^2 = Me$
- 8 $X = -\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Ph, R^1 = Et, R^2 = Me$

esterung von **1a**, Verätherung mit Diazomethan und anschließende Esterhydrolyse erhalten.

Um den Einfluss der N-Acetylgruppe in diesen Verbindungen zu studieren, wurde ein Experiment mit dem entacetylierten Aminosäureester **7a** durchgeführt. In diesem Falle betrug der Grad der Epimerisierung *ca.* 50%. Das gleiche gilt für das N-Benzoylderivat **8a**.

Decarboxylierungsversuche mit den erhaltenen Aminosäuren zur Herstellung chiraler Tetrahydroisoquinoline verliefen leider erfolglos. Es besteht jedoch die Möglichkeit, die Säuren in die entsprechenden Nitrile umzuwandeln und diese auf reduktivem Wege in chirale Tetrahydroisoquinoline überzuführen [5].

Für die Aufnahme und Diskussion der Spektren sowie für die Ausführung der Mikroanalysen und Gas-Chromatogramme danken wir unseren physikalischen Abteilungen. Den Herren *P. Heslin*, *J. Metzger* und *R. Thommen* verdanken wir die Durchführung der Versuche.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Schmelzpunkte wurden in einem Apparat nach *Tottoli* bestimmt und sind nicht korrigiert. IR.-Spektren in KBr; Angaben in cm^{-1} . 60 MHz-NMR.-Spektren in $DMSO-d_6$ oder $CDCl_3$, chemische Verschiebung (Bereiche oder Signalzentren) in ppm; interner Standard: Tetramethylsilan = 0, *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *m* = Multiplett,

\mathcal{J} = Kopplungskonstante in Hz. Massenspektren (MS.) mit *AEI*-Gerät, Typ MS9; Angaben in *m/e*. Dünnschichtchromatographie (DC.) auf Kieselgel-HF₂₅₄-Platten (*Merck*), Entwickeln durch Fluoreszenzlicht (254 oder 300 nm) oder Chlorgas/*o*-Tolidin-Gas-Chromatographie: 5% Silicon SE 30 auf Gas-chrom Q, 80-100 mesh, Säule: 2 m, Trägergas He, 30 ml/Min., ST = Säulentemperatur, IT = Injektionstemperatur, DT = Detektortemperatur, RT = Retentionszeit (Sek.). Die Silylierung der Verbindungen erfolgt in Pyridin mit BSA und TMCS im Verhältnis 10:10:1. Optische Drehungen wurden bei 20° auf einem *Perkin-Elmer*-Polarimeter, Modell 141, aufgenommen. Rotationsdispersionskurven (ORD.) wurden mittels eines selbstabgleichenden photoelektrischen Polarimeters, das in den Werkstätten von *F. Hoffmann-La Roche* angefertigt wurde, aufgenommen.

Abdestillieren der Lösungsmittel erfolgt im Rotationsverdampfer (RV.) bei 40° im Vacuum, die Trocknung der Extraktionslösungen über wasserfreiem Magnesiumsulfat (*Siegfried*).

(1*S*,3*S*)-6,7-Dihydroxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäureäthylester (**2a**). Zu einer Lösung von 39,1 g Natriumhydrogencarbonat in 500 ml Wasser werden unter Rühren und Stickstoffatmosphäre innert ca. 30 Min. insgesamt 132 g (0,46 mol) **2a**-HCl [2] eingetragen und anschliessend während 1 Std. weitergerührt. Der ausgefallene Aminosäureester wird in 3mal je 600 ml Essigester aufgenommen und die organische Phase einmal mit Kochsalzlösung gewaschen. Der erhaltene kristalline Rückstand wird nach Verrühren mit 200 ml Isopropyläther abgesaugt: 93 g **2a** (Ausbeute: 80,6%), farblose Kristalle, Smp. 161-162°, $[\alpha]_D = -133,3^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH). DC.: Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1; GC. (sil.): ST 200°, IT 260°, DT: 290°, RT 707 (98%ig). - NMR. (DMSO-*d*₆): 1,25, *t*, $\mathcal{J} = 7$, CH₃-CH₂-; 1,33, *d*, $\mathcal{J} = 7$, >CH-CH₃; 2,72, Zentrum des *AB*-Teiles eines *ABX*-Teilspektrums, $\mathcal{J}_{AX} = 6$, $\mathcal{J}_{BX} = 9$, -CH₂-CH-; 3,58, *X*-Teil des *ABX*-Teilspektrums, -CH-CH₂-; 3,93, *q*, $\mathcal{J} \sim 7$, >CH-CH₃; 4,18, *q*, $\mathcal{J} = 7$, -O-CH₂-CH₃; 6,52 und 6,61, *s*, H_{arom}: $\sim 8,5$, sehr breit, -OH und evtl. -NH-.

C₁₃H₁₇NO₄ (251,28) Ber. C 62,1 H 6,8 N 5,6% Gef. C 62,1 H 7,1 N 5,5%

(1*R*,3*R*)-6,7-Dihydroxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure (**1b**). - Die Kondensation von *D*-Dopa mit Acetaldehyd wird nach [2] durchgeführt. Durch Umlösen aus Wasser erhält man die Säure **1b** in Form farbloser Kristalle vom Smp. 285-287°, $[\alpha]_D = +157,4^\circ$ ($c = 1$, 1*N* HCl).

C₁₁H₁₃NO₄ (223,23) Ber. C 59,2 H 5,9 N 6,3% Gef. C 58,9 H 5,7 N 6,1%

(1*R*,3*R*)-6,7-Dihydroxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäureäthylester (**2b**). 5,5 g (0,02 mol) **1b** werden in 82,5 ml abs. Äthanol gelöst und nach Sättigung mit HCl-Gas während 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der erhaltene Rückstand aus 100 ml Eisessig umkristallisiert. Nach Waschen mit Äther resultieren 5,6 g **2b**-HCl (Ausbeute 89%) in Form farbloser Kristalle vom Smp. 230-231°, $[\alpha]_D = +111,8^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH).

C₁₃H₁₇NO₄ · HCl (287,74) Ber. C 54,3 H 6,3 N 4,9% Gef. C 54,0 H 6,2 N 4,7%

Der Aminosäureester **2b** wird wie unter **2a** angegeben aus dem Hydrochlorid erhalten: Farblose Kristalle aus Essigester, Smp. 159-160°, $[\alpha]_D = +130,2^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH). DC.: Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1. GC. (sil.): ST 190°, IT 270°, DT 270°, RT 736 (99%ig). - NMR. (DMSO-*d*₆): wie **2a**.

C₁₃H₁₇NO₄ (251,28) Ber. C 62,1 H 6,8 N 5,6% Gef. C 62,2 H 7,0 N 5,4%

(1*R*,3*S*)-6,7-Dihydroxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäureäthylester (**2c**). 59 g (0,26 mol) **1c** [2] werden in 900 ml abs. Äthanol gelöst und nach Sättigung mit trockenem HCl-Gas während 6 Std. bei Rückflusstemperatur gehalten. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene kristalline Rückstand wird aus Äthanol/Äther umgelöst. Erhalten werden 63 g (Ausbeute 83%) farblose Kristalle vom Smp. 217-218°, $[\alpha]_D = -66,3^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH): **2c**-HCl.

C₁₃H₁₇NO₄ · HCl (287,74) Ber. C 54,3 H 6,3 N 4,9% Gef. C 54,0 H 6,4 N 4,5%

Der Aminoester **2c** wird wie unter **2a** angegeben aus dem Hydrochlorid erhalten. Farblose Kristalle aus Acetonitril, Smp. 177-178°, $[\alpha]_D = -30,3^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH). DC.: Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1. GC. (sil.): ST 200°, IT 260°, DT 300°, RT 657 (98%ig). - NMR. (DMSO-*d*₆): 1,18, *t*, $\mathcal{J} = 7$, CH₃-CH₂-; 1,25, *d*, $\mathcal{J} = 7$, CH₃-CH<; $\sim 2,75$, Zentrum des *AB*-Teiles eines *ABX*-Teil-

Spektrums, $f_{AX} \sim 5$, $f_{BX} \sim 8$, $f_{AB} \sim 15$, $-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$; 3,65-4,30, m , $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\overset{|}{\text{N}}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$ und $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$; 6,45, s , $H_{\text{arom.}}$; $\sim 8,5$, sehr breit, $-\text{OH}$, eventuell auch $-\text{NH}-$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (251,28) Ber. C 62,1 H 6,8 N 5,6% Gef. C 62,0 H 7,0 N 5,5%

(1*S*, 3*S*)-2-Acetyl-6, 7-dihydroxy-1-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäureäthylester (4a). 93 g (0,37 mol) 2a werden in einem Gemisch von 788 ml Essigsäureanhydrid und 7,9 g *p*-Toluolsulfonsäure während 72 Std. bei RT. gerührt, das Lösungsmittel bei 30° im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand in 1 l Essigester aufgenommen und 3mal mit je 100 ml 1*N* Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das erhaltene fast farblose Öl (3a), GC. (sil.): ST 210°, IT 260°, DT 270°, RT 1103 (99,6%ig), wird in einem Gemisch von 1500 ml Äthanol und 1500 ml 1*N* Salzsäure gelöst und über Nacht unter Stickstoff bei 40° gerührt. Das Lösungsmittel wird anschliessend bei 40° abdestilliert, der erhaltene Rückstand in 1 l Essigester aufgenommen und 5mal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Der erhaltene Rückstand (89 g) wird mit 250 ml Wasser versetzt, die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Durch Umlösen aus Essigester/Äther erhält man 82,5 g 4a (Ausbeute: 84%) in Form hellgrauer Kristalle vom Smp. 185-187°, $[\alpha]_D = -21,6^\circ$ ($c = 1$, CH_3OH). - IR.: 3416, 3216 ($-\text{OH}$), 1754 (Ester-C=O), 1585 (Amid-C=O), 1195 (Ester), 1281 (Phenol). - MS.: u.a. Spitzen bei m/e 293 (M^+), 292 ($M^+ - 1$, H), 278 ($M^+ - 15$, $-\text{CH}_3$), 250 ($M^+ - 43$, Acetyl), 220 ($M^+ - 73$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$), 236, 179, 162. GC. (sil.): ST 220°, IT 260°, DT 300°, RT 722 (98,4%ig). - NMR. (DMSO- d_6) (Gemisch von Konformeren $\sim 2,5:1$): 1,19, t , $J = 7$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; 1,39 und $\sim 1,25$, d , $J \sim 7$, $\text{CH}_3-\text{CH}<$; 2,17 und 2,07, s , $-\text{COCH}_3$; $\sim 2,9$, m , $-\text{CH}_2-\text{CH}<$; 4,08, q , $J = 7$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$; $\sim 4,2-5,45$, m , $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\overset{|}{\text{N}}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$; 6,6-6,75, m , $H_{\text{arom.}}$; 8,78, $br.$, $-\text{OH}$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (293,3) Ber. C 61,4 H 6,5 N 4,8% Gef. C 61,3 H 6,6 N 4,6%

(1*R*, 3*R*)-2-Acetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-6, 7-dihydroxy-1-methyl-3-isochinolin-carbonsäureäthylester (4b). Diese Verbindung wird analog 4a aus 2b erhalten: Farblose Kristalle aus Essigester/Äther, Smp. 185-186°, $[\alpha]_D = +21,4^\circ$ ($c = 1$, CH_3OH). - IR.: 3406, 3216 ($-\text{OH}$), 1743 (Ester-C=O), 1583 (Amid-C=O), 1192 (Ester), 1279 (Phenol). - MS.: u.a. Spitzen bei m/e 293 (M^+), 292 ($M^+ - 1$, H), 278 ($M^+ - 15$, $-\text{CH}_3$), 250 ($M^+ - 43$, Acetyl), 220 ($M^+ - 73$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$), 236, 179, 162. - NMR. wie 4a. - GC. (sil.): ST 220°, IT 260°, DT 300°, RT 738 (99,4%ig).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (293,3) Ber. C 61,4 H 6,5 N 4,8% Gef. C 61,1 H 6,7 N 4,6%

(1*R*, 3*S*)-2-Acetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-6, 7-dihydroxy-1-methyl-3-isochinolin-carbonsäureäthylester (4c). Diese Verbindung wird analog 4a aus 2c erhalten: Farblose Kristalle aus Essigester/Hexan, Smp. 162-163°, $[\alpha]_D = -6,1^\circ$ ($c = 1$, CH_3OH). - IR.: 3298 ($-\text{OH}$), 1721 (Ester-C=O), 1683 (Amid-C=O), 1604, 1524, 1208, GC. (sil.): ST 220°, IT 260°, DT 300°, RT 530 (99,6%ig). - MS.: wie 4a. - NMR. (DMSO- d_6) (Gemisch von Konformeren $\sim 1:1$): 0,97 und 0,99, t , $J = 7$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; 1,22 und 1,34, d , $J \sim 7$, $>\text{CH}-\text{CH}_2$; 1,95 und 2,18, s , $-\text{C}-\text{CH}_3$; 2,7-3,3, m , $-\text{CH}_2-\text{CH}<$; 3,89

und 3,93, q , $J = 7$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$; 4,6-5,1, m , $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\overset{|}{\text{N}}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$; 6,53, s , beide arom. H von einem Konformeren; 6,53 und 6,63, je ein arom. H des anderen Konformeren; 8,7, s , $-\text{OH}$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (293,3) Ber. C 61,4 H 6,5 N 4,8% Gef. C 61,5 H 6,6 N 4,7%

(1*S*, 3*S*)-2-Acetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-6, 7-dimethoxy-1-methyl-3-isochinolin-carbonsäureäthylester (5a). 82,5 g (0,28 mol) 4a werden in 1250 ml Aceton gelöst und nach Versetzen mit 190 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 175 ml Dimethylsulfat (frisch destilliert) unter Rühren 1½ Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Absaugen des Rückstands und Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wird der erhaltene Rückstand in 1 l Äther aufgenommen und die organische Phase nacheinander mit einmal 100 ml 1*N* Natronlauge, 2mal 100 ml Wasser, einmal 100 ml 1*N* Salzsäure und 3mal mit 100 ml Kochsalzlösung gewaschen. Durch Umlösen aus Benzol/*n*-Hexan erhält man 5a in Form farbloser Kristalle vom Smp. 86-87° (37 g, 40,9% Ausbeute). $[\alpha]_D = -16,2^\circ$ ($c = 1$, CH_3OH). GC.: ST 190°, IT: 260°, DT: 270°, RT: 1282 (99,2%ig). - IR.: 1725 (Ester-C=O), 1650 (Amid-C=O), 1613, 1523, 1256, 1232, 1144, 1011. - MS.: u.a. Spitzen bei m/e 321 (M^+), 306 ($M^+ - 15$, CH_3), 278 ($M^+ - 43$, Acetyl), 264, 248, 206, 190. - NMR. (CDCl_3) (Gemisch von Konformeren $\sim 4:1$): 1,28 t , $J = 7$, $\text{CH}_2-\overset{|}{\text{C}}\text{H}_2-$; 1,55 und 1,45, d , $J = 7$, $\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$; 2,28 und 2,17, s , $\text{CH}_3-\text{CO}-$; 3,12, d , $J = 8$, $-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$ des überwiegenden Kon-

formeren ($-\overset{|}{\text{C}}\text{H}_2-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$ des anderen Konformeren als *m* bei $\sim 3,2$); $\sim 3,88$, $\sim s$, $-\text{OCH}_3$; 4,22, *q*, $\mathcal{J} = 7$, $-\text{O}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}_2-\overset{|}{\text{C}}\text{H}_3$; 4,5-5,7, *m*, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\overset{|}{\text{N}}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$; 6,70 und 6,75, *s*, je ein arom. H des überwiegenden Konformeren; 6,70, *s*, beide arom. H des anderen Konformeren.

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (321,37) Ber. C 63,2 H 7,2 N 4,4% Gef. C 63,0 H 7,3 N 4,2%

(1R, 3R)-2-Acetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-6, 7-dimethoxy-1-methyl-3-isochinolincarbonsäureäthylester (5b). Die Verbindung wurde analog **5a** aus **4b** hergestellt: Farblose Kristalle aus Äther/*n*-Hexan, Smp. 91-92°, $[\alpha]_{\text{D}} = +14,4$ ($c = 1$, CH_3OH). GC.: ST 230°, IT: 260°, DT 280°, RT 1274 (100%ig). - IR.: 1724 (Ester-C=O), 1649 (Amid-C=O), 1612, 1523, 1256, 1232, 1144, 1011. - MS. und NMR.: wie **5a**.

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (321,37) Ber. C 63,2 H 7,2 N 4,4% Gef. C 63,3 H 7,3 N 4,3%

(1R, 3S)-2-Acetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-6, 7-dimethoxy-1-methyl-3-isochinolincarbonsäureäthylester (5c). Die Synthese erfolgt aus **4c** analog **5a**: Farblose Kristalle aus Benzol/*n*-Hexan, Smp. 101-102°, $[\alpha]_{\text{D}} = -6,0^\circ$ ($c = 1$, CH_3OH). DC.: Essigester. GC.: ST 190°, IT 240°, DT 290°, RT 392 (100%ig). - IR.: 1726 (Ester-C=O), 1628 (Amid-C=O), 1608, 1513, 1265, 1213, 1136, 1006. - MS.: u.a. Spitzen bei *m/e* 321 (M^+), 306 ($M^+ - 15$, CH_3), 278 ($M^+ - 43$, Acetyl), 264, 248, 206, 204, 190. - NMR. (CDCl_3) (Gemisch von Konformeren $\sim 1:1$): 0,99 und 1,08, *t*, $\mathcal{J} = 7$, $\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}\text{H}_2-$; 1,39 und 1,48, *d*, $\mathcal{J} = 6,6$, $\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}\text{H}<$; 2,10 und 2,31, *s*, $\text{CH}_3-\text{CO}-$; 3,20 und 3,27, $\sim d$, $\mathcal{J} \sim 5$, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}_2-\overset{|}{\text{C}}\text{H}<$; 3,86, *s*, $-\text{OCH}_3$; 4,00, *q*, $\mathcal{J} = 7$, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}_2-\overset{|}{\text{C}}\text{H}_3$; 4,5-5,4, *m*, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\overset{|}{\text{N}}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$; 6,66, *s*, H_{arom} .

(1S, 3S)-6, 7-Dimethoxy-1-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure (**6a**-HCl). - 1 g **5a** wird mit 10 ml 3N Salzsäure versetzt und während 8 Std. unter Stickstoff auf Rückflusstemperatur erwärmt. Nach Stehenlassen über Nacht werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und 3mal aus Äthanol/Essigester umgelöst. Erhalten werden 0,3 g **6a** in Form des Hydrochlorids vom Smp. 214-215°. - ORD. (EtOH): $[\alpha]_{589}^{25} = -119^\circ$; $[\alpha]_{546}^{25} = -140^\circ$; $[\alpha]_{438}^{46} = -232^\circ$, $[\alpha]_{405}^{25} = -277^\circ$, $[\alpha]_{366}^{26} = -354^\circ$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ (287,7) Ber. C 54,3 H 6,3 N 4,9% Gef. C 54,2 H 6,3 N 4,8%

7a \rightarrow **6a**. - 2,3 g **7a** werden mit 25 ml 3N Salzsäure unter Stickstoff 1 Std. bei Rückflusstemperatur gehalten, das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand 2mal aus Äthanol/Essigester umgelöst. Man erhält 1,7 g **6a** in Form des Hydrochlorids vom Smp. 213-215°.

Der entsprechende Äthylester **7a** wird auf übliche Weise durch Veresterung von **6a** mit äthanolischer Salzsäure, Freisetzung der Base mit Natriumhydrogencarbonat/Wasser und Umkristallisation aus Isopropyläther in Form beiger Kristalle vom Smp. 84-85° erhalten, $[\alpha]_{\text{D}} = -119,3^\circ$ ($c = 1$, EtOH). DC.: AcOEt/MeOH 9:1. - IR: 3332 (NH), 1735, 1724 (Ester-C=O), 1610, 1514, 1238, 1217.

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (279,34) Ber. C 64,5 H 7,6 N 5,0% Gef. C 64,5 H 7,8 N 4,9%

2a \rightarrow **7a**. - 0,5 g **2a** werden in 20 ml Methanol gelöst und mit einem Überschuss einer ätherischen Diazomethanlösung versetzt. Nach Rühren während 2 Std. bei RT. wird das überschüssige Diazomethan durch Zugabe von Eisessig zerstört und das Lösungsmittel bei RT. im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 20 ml Essigester aufgenommen und die organische Phase nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Man erhält 0,3 g eines gelben Öls, das sich nach GC./MS. grösstenteils als das N-Methylderivat von **7a** erweist. Die Trennung der beiden erhaltenen Verbindungen erfolgt durch fraktionierte Kristallisation der in üblicher Weise bereiteten Hydrochloride. Das Hydrochlorid von **7a** (ca. 100 mg) wird in Form farbloser Kristalle vom Smp. 219-220° aus Äthanol/Essigester erhalten, $[\alpha]_{\text{D}} = -95,8^\circ$ ($c = 1$, EtOH). Die aus dem Hydrochlorid bereitete Base ist in Smp., Misch-Smp. und Drehung mit dem aus **5a** erhaltenen Ester **7a** identisch.

(1R, 3R)-6, 7-Dimethoxy-1-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure (**6b**-HCl). Diese Säure wird analog **6a** aus **5b** erhalten: Farblose Kristalle aus Äthanol/Essigester, Smp. 222-223° (Zers.), $[\alpha]_{\text{D}} = +110,2^\circ$ ($c = 0,5$, CH_3OH). GC. (sil.): ST 185°, IT 210°, DT 250°, RT 865 (98,5%ig). - ORD.: $[\alpha]_{589}^{25} = +109^\circ$, $[\alpha]_{546}^{25} = +130^\circ$, $[\alpha]_{438}^{25} = +226^\circ$, $[\alpha]_{405}^{25} = +276^\circ$, $[\alpha]_{366}^{25} = +366^\circ$.

(1S, 3S)-2-Benzoyl-6, 7-dihydroxy-1-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäureäthylester (**8a**). 2,8 g **7a** werden in 50 ml Aceton gelöst und nach Versetzen mit 1,21 g Triäthylamin und

1,4 g Benzoylchlorid während 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Eiswasser versetzt und mit Methylchlorid ausgerührt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure, Wasser, Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen. Erhalten werden 2,8 g eines schwach gelblichen Öls, $[\alpha]_D = -56,9^\circ$ ($c = 1$, CH_3OH). DC.: Essigester. GC.: ST 200°, IT 220°, DT 280°, RT 1758 (99%ig rein). – IR.: 1741 (Ester-C=O), 1637 (Amid-C=O), 1601, 1577, 1518, 1494, 1229, 1193, 1261, 1128, 1028.

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (383,44) Ber. C 68,9 H 6,6 N 3,6% Gef. C 68,7 H 6,6 N 3,3%

Äquilibrierungsversuche. 10 g **5a** werden in 100 ml einer 1proz. Natriumäthylatlösung gelöst und das Ganze bei Rückflusstemperatur gehalten. Nach ca. 20 Min. stellt sich nach gas-chromatographischen Untersuchungen (siehe unter **5a**) ein Gleichgewicht **5a**:**5d** = 65:35 ein, das sich beim weiteren Erwärmen nicht mehr verändert. Nach 1 Std. wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und das Reaktionsprodukt in 250 ml Essigester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit je 20 ml Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser, 1N Salzsäure und Wasser gewaschen. Der erhaltene ölige Rückstand wird in 10 ml Äther gelöst. Nach 1 Std. werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit wenig Äther gewaschen und aus Benzol/*n*-Hexan umgelöst (3,0 g). Die Mutterlauge wird ein zweites Mal äquilibriert und, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Es werden insgesamt 3,2 g (1*S*, 3*R*)-2-Acetyl-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäureäthylester (**5d**) in Form fast farbloser Kristalle vom Smp. 109–110° erhalten. DC.: Nitromethan (2mal laufen lassen). GC.: ST 190°, IT 260°, DT: 270°, RT 789 (100%). – IR: 1726 (Ester-C=O), 1627 (Amid-C=O), 1608, 1514, 1265, 1214, 1135, 1006. – MS.: u.a. Spitzen bei *m/e* 321 (M^+), 306 ($M^+ - 15$, CH_3), 278 ($M^+ - 43$, Acetyl), 264, 248, 206, 204, 190. – NMR.: wie **5c**. – $[\alpha]_D = +6,2^\circ$ ($c = 1$, CH_3OH).

Bei der Äquilibrierung von **5d** unter denselben Bedingungen stellt sich dasselbe Gleichgewicht ein. Bei der Äquilibrierung von **5b** stellt sich das Gleichgewicht 65% **5c**, 35% **5b** ein. Das aus dem Äquilibrierungsgemisch isolierte **5c** verhält sich in allen Teilen wie bereits beschrieben. Die Äquilibrierung von **7a** und **8a** unter den obigen Bedingungen führt nach gas-chromatographischen Untersuchungen zu einem Gemisch **7a**:**7d** bzw. **8a**:**8d** im Verhältnis von ca. 1:1. Diese Gemische wurden nicht aufgetrennt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. Teitel, J. O'Brien, W. Pool & A. Brossi, J. medicin. Chemistry 17, 134 (1974), 4. Mitteilung.
- [2] A. Brossi, A. Focella & S. Teitel, Helv. 55, 15 (1972).
- [3] M. E. Daxenbichler, R. Kleiman, D. Weisleder, C. H. Van Ippen & K. D. Carlson, Tetrahedron Letters 1972, 1801.
- [4] S. Teitel & A. Brossi, Lloydia 37, No. 2, 196 (1974).
- [5] H. Akimoto, K. Okamura, M. Yui, T. Shioiri, M. Kuramoto, Y. Kikugawa & S. Yamada, Chem. pharm. Bull. 22, 2614 (1974).

92. On the Planarisation of Benzylideneaniline

by Peter Skrabal, Jürg Steiger and Heinrich Zollinger

Technisch-Chemisches Laboratorium, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich

(27. I. 75)

Summary. The substituted benzylideneanilines **2–7** and the respective 3*H*-indoles **9–14** have been synthesized. A comparison of their electronic absorption spectra shows it is likely that 4-nitrobenzylidene-4'-dimethylaminoaniline (**6**) has a planar conformation.

1. Introduction. – The X-ray structure analysis of benzylideneaniline (**1**) [1] has demonstrated that **1**, in contrast to its isoelectronic and essentially planar ana-