

- 7 J. Reisch, M. Müller und I. Mester, *Z. Naturforsch.* 36b, 1176 (1981).
- 8 J. Reisch, M. Müller und H. Labitzke, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 317, 639 (1984).
- 9 Dissertation *H.R.W. Dharmaratne*, Peradeniya (Sri Lanka)/Münster 1985.
- 10 J. Reisch und H.R.W. Dharmaratne, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 318, 382 (1985).
- 11 J. Reisch und H.R.W. Dharmaratne, *Z. Naturforsch.* 40b, 636 (1985).
- 12 J. Reisch, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 299, a) 798, b) 806 (1966).
- 13 V. Jäger und H.G. Viehe in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4. Aufl., Bd. V/2a, S. 777, Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
- 14 D.R. Taylor, *Chem. Rev.* 67, 317 (1967).
- 15 J.H. Wotiz in H.G. Viehe, *Chemistry of Acetylene*, S. 391, Marcel Dekker, New York 1969.
- 16 E. Späth und R. Hillel, *Chem. Ber.* 72, 963 und 2093 (1939).
- 17 J. Reisch, K. Szendrei, E. Minker und I. Novák, *Pharmazie* 24, 483 (1969).
- 18 a) Diplomarbeit *R.A. Salehi-Artimani*, Münster 1984; b) J. Reisch und R.A. Salehi-Artimani, *Monatsh. Chem.*, im Druck.
- 19 A. Streitwieser, Jr. und C.H. Heathcock, *Organische Chemie*, S. 384, Verlag Chemie, Weinheim-New York 1980.
- 20 C.M. Evans und A.J. Kirby, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* 1984, 1259 und 1269.
- 21 J. Reisch, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 300, 533 (1967).
- 22 J.H. Adams, P.J. Bruce und J.R. Lewis, *J. Nat. Prod.* 39, 399 (1976).
- 23 J.I. Dickstein und S.I. Müller in *The Chemistry of the Carbon-Carbon-triple Bond*, Part 2, S. 892, John Wiley/Sons, Chichester-New York-Brisbane-Toronto 1978.
- 24 J. Palecek und J. Kuthan, *Z. Chem.* 17, 260 (1977).
- 25 V.K. Ahluwalia, K.K. Arora und K. Mukherjee, *Indian J. Chem. Sect. B* 23 B, 1291 (1984); *C.A.* 102, 166638p (1985).

[Ph 116]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 727-735 (1986)

Lactone, 10. Mitt.¹⁾

Zur Synthese N-heterocyclisch substituierter γ,γ -Diphenyl- γ -butyrolactone

Jochen Lehmann^{*)+)} und Thomas Rasche

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1
Eingegangen am 5. Juli 1985

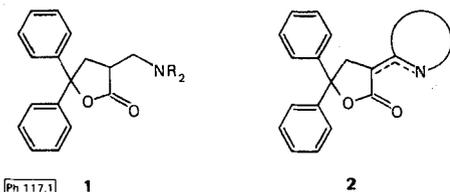
^{+) Neue Anschrift: Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Laufgraben 28, 2000 Hamburg 13}

Die Synthese von γ,γ -Diphenyl- γ -butyrolactonen mit N-Heterocyclen in der α -Stellung aus den Edukten **3** und **16** wird beschrieben. Anwendungsbreite der Synthese, Tautomerie und Stereochemie der Produkte sowie spektroskopische Befunde, die in Widerspruch zu Angaben der Literatur stehen, werden diskutiert.

Lactones, X: Synthesis of γ,γ -Diphenyl- γ -butyrolactones Substituted by N-Heterocycles

Starting from **3** and **16**, syntheses of γ,γ -diphenyl- γ -butyrolactones with N-heterocycles at the α -position are described. Scope and limitation of the syntheses, tautomerism and stereochemistry of the products as well as spectroscopic results which are inconsistent with data from the literature are discussed.

Ersetzt man in Wirkstoffen Aminogruppen durch N-Heterocyclen, so kann dies eine sinnvolle und vorteilhafte Strukturvariation sein. Beispiele finden sich bei den H^1 -Antihistaminika (vergl. Chloropyramin mit Antazolin) und vor allem bei zahlreichen α -Sympathomimetika (vergl. Metaraminol mit Oxymetazolin). Da wir bei α -Aminomethylactonen des Typs **1** interessante pharmakologische Eigenschaften fanden²⁾, setzten wir uns die Synthese heterocyclisch substituierte Analoga **2** mit einem Stickstoffatom in identischer Position zum Ziel.

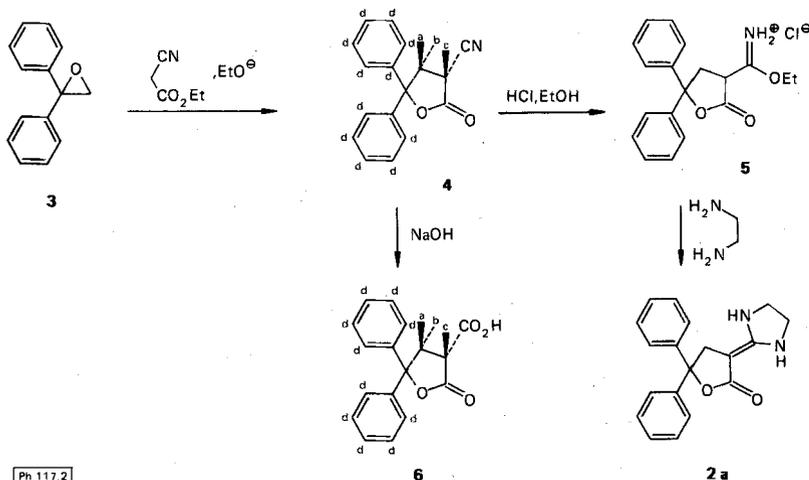


Nachfolgend seien drei Synthesewege zu Verbindungen der Struktur **2** beschrieben.

A. Synthese und Umwandlung von α -Cyano- γ,γ -diphenyl- γ -butyrolacton (**4**)

Yoshisato und Mitarb. berichteten über die Bildung von **4** durch Einwirkung von Iodbenzol und Nickelcarbonyl auf Acrylnitril³⁾. Einen einfacheren Syntheseweg sahen wir in der Umsetzung von 1,1-Diphenyloxiran mit Cyanessigester. Das von uns auf diese Weise erhaltene Produkt stimmt in Schm., Elementaranalyse und Molmasse mit dem von *Yoshita* erhaltenen überein, nicht jedoch in den spektroskopischen Daten (Abb. 2, Tab. 1).

Das 1H -NMR-Spektrum von **4** ist in auffälliger Weise lösungsmittelabhängig. In $DMSO-d_6$ liefern die Protonen a, b und c ein ABX-System. Bei Zugabe von D_2O tauscht c aus, woraus ein einfaches AB-System resultiert. Dieser Effekt wird in $CDCl_3$ nicht beobachtet. Insbesondere die Divergenz zwischen der von uns und von *Yoshita* gefundenen chem. Verschiebung für Proton c können wir nicht erklären. Inkrementberechnungen wie auch Angaben über andere α -Cyanolactone⁴⁾ stützen jedoch den von uns



Tab. 1: Analytische Daten von **4** und **6**, $^1\text{H-NMR}$ (TMS $\delta = 0$ ppm), IR (cm^{-1} , in KBr)

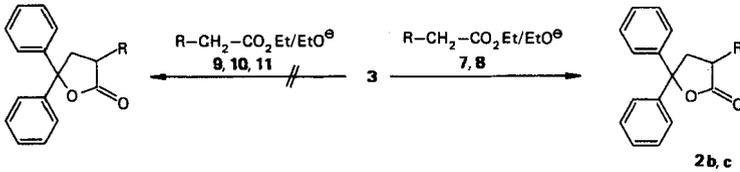
Verb.	Lösungsm.	H ^a	H ^b	H ^c	H ^d	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$	Schmp.
4 ¹⁾	CDCl_3	3.30d	3.30d	5.85t	7.0–8.0	1742	2270	123–124°
4 ²⁾	CDCl_3	3.38 ³⁾	3.38 ³⁾	3.68 ⁴⁾	7.42s	1780	2255	124°
4 ²⁾	$\text{DMSO}-d_6$	3.22 ⁵⁾	3.69 ⁶⁾	4.53 ^{7,8)}	7.39s			
6	CDCl_3	3.26 ³⁾	3.26 ³⁾	3.62 ⁴⁾	7.28s	1760,1730		172°

¹⁾ Yoshisato und Mitarb., ²⁾ von uns gefunden, ³⁾ A-Teil eines A_2B -Systems, ⁴⁾ B-Teil eines A_2B -Systems, ⁵⁾ A-Teil eines ABX-Systems ($J_{a,b} = 12$ Hz, $J_{ac} = 8$ Hz), ⁶⁾ B-Teil eines ABX-Systems ($J_{bc} = 10$ Hz), ⁷⁾ X-Teil eines ABX-Systems, ⁸⁾ verschwindet bei Zugabe von D_2O .

gefundenen Wert. Angesichts dieser Widersprüche sicherten wir die Struktur von **4** zusätzlich durch Verseifung zur bereits bekannten Säure **6**⁵⁾ ab. Nach der Pinner'schen Methode läßt sich **4** in das Imidoester-Hydrochlorid **5** überführen, aus dem man mit Ethylendiamin in mäßiger Ausbeute die Zielverbindung **2a** erhält.

B. Umwandlung von 1,1-Diphenyloxiran

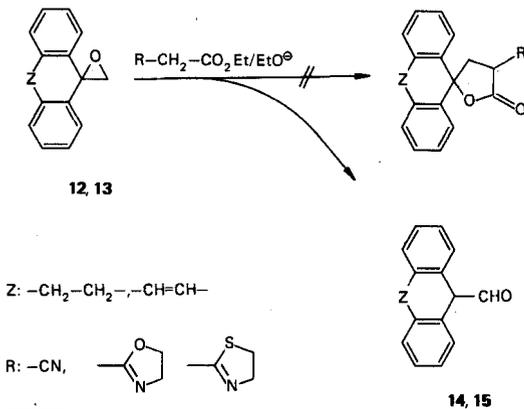
Heterocyclisch substituierte Essigester können eine dem Cyanessigester vergleichbare CH-Acidität aufweisen⁶⁾. Für die Umsetzung mit 1,1-Diphenyloxiran fanden wir eine deutliche Abstufung in der Reaktivität. Mit den *O,N*-Heterocyclen **7** und **8** ließen sich **2b** und **c** analog der Cyanolacton-Synthese erhalten, während unter gleichen und anderen Reaktionsbedingungen bei den *N,N*- und *N,S*-Heterocyclen **9–11** keine Lactonbildung nachzuweisen war.



Verb.	7, 2b	8, 2c	9	10	11
R					

Ph 117.3

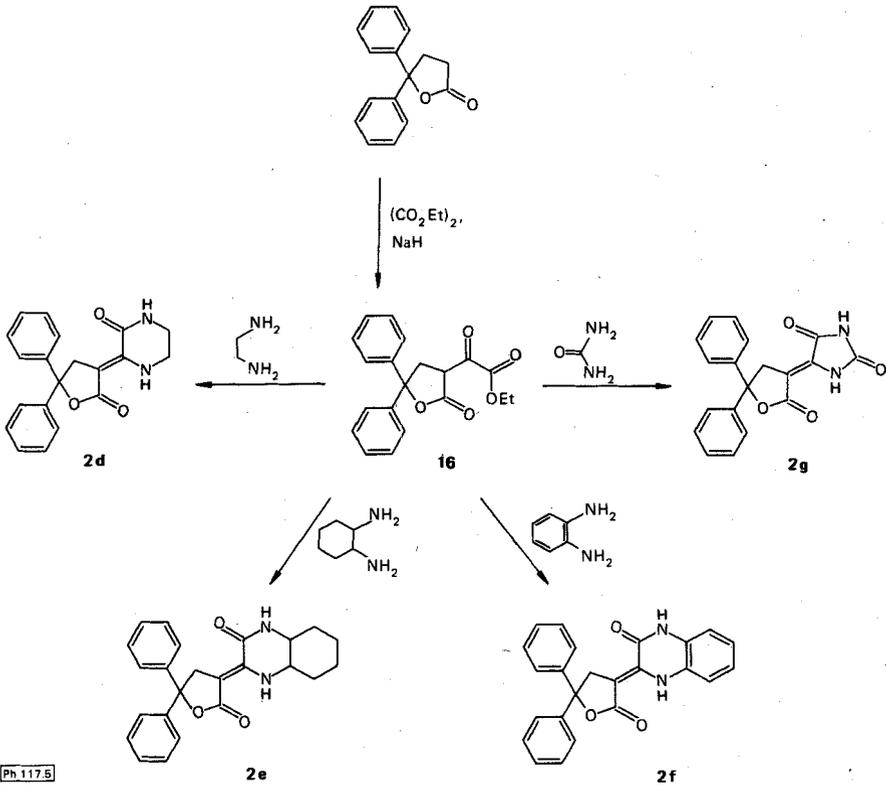
Es sei noch angemerkt, daß eine Überführung der sterisch anspruchsvolleren Oxirane **12** und **13** in Lactone weder mit Cyanessigester noch mit heterocyclisch substituierten Essigestern gelang. Unter milden Bedingungen – Ethanol, 45° – bleiben die Oxirane unverändert, Verschärfung – Toluol, Siedehitze – bewirkt die Umlagerung zu den Aldehyden **14**, **15**.



Ph 117.4

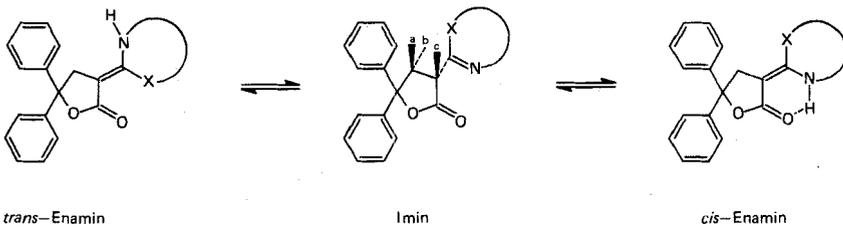
C. Synthese und Umwandlung von α -Ethoxalyl- γ , γ -diphenyl- γ -butyrolacton (**16**)

Heterocyclisch substituierte Butyrolactone erhielten wir schon früher⁷⁾ durch Umsetzung von Dihydrofuran-dicarbonsäureestern mit bifunktionellen Stickstoffbasen. Die Bildung identischer Heterocyclen aus α -Ethoxalyl- γ -butyrolacton diene in diesem Zusammenhang als zusätzlicher Strukturbeweis. Setzt man **16** als Edukt ein, so eröffnet sich die Möglichkeit, weitere γ , γ -Diphenyllactone mit heterocyclischer Seitenkette herzustellen. **16** erhält man durch Esterkondensation aus γ , γ -Diphenylbutyrolacton. Die Kondensationen zu **2d-g** sind unproblematisch und in Abb. 5 dargestellt.



Tautomerie und Stereoisomerie

Abb.6 macht deutlich, daß von allen hier hergestellten Heterocyclen sowohl Tautomere als auch – mit Ausnahme von **2a** – Stereoisomere zu formulieren sind.



Ph 117.6

Zur Strukturzuordnung können aufgrund der $^1\text{H-NMR}$ - und IR-Daten folgende Aussagen gemacht werden:

1. In DMSO- d_6 wie auch im festen Zustand liegen **2a**, **b**, **d-g** innerhalb der Erfassungsgrenzen in der chelatisierten *cis*-Enamin-Form vor. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren dieser Verbindungen wird ein Singulett oder leicht verbreitertes Singulett für die Methylenprotonen des Lactonringes beobachtet, die C=O-Valenzbande in den IR-Spektren ist durch Chelatisierung zu niedrigeren Wellenzahlen ($1680\text{--}1710\text{ cm}^{-1}$) verschoben⁷⁾. Daß diese Chelatisierung intramolekularer Art ist, zeigt ein IR-Spektrum von **2a** in verdünnter Lösung (Chloroform). Die γ -Lacton-Valenzbande liegt bei 1690 cm^{-1} .

2. Im Falle **2c** wird in DMSO- d_6 , CDCl_3 , CHCl_3 und im festen Zustand ausschließlich die nicht chelatisierte Imino-Form nachgewiesen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum spalten die Protonen a, b und c zum ABX-System auf, im IR-Spektrum liegt die C=O-Valenzbande bei 1775 (KBr) bzw. 1780 cm^{-1} (CHCl_3).

3. Löst man **2b** in Chloroform, so wird neben der *cis*-Enamin- auch die Imin-Struktur beobachtet. Dies zeigt sich in überlagerten Spektren. Singulett und ABX-System im Aliphatenbereich des $^1\text{H-NMR}$, C=O-Banden bei 1780 und 1710 cm^{-1} im IR.

Pharmakologie

Bei Untersuchungen am Kaninchen-Ileum fanden wir für die heterocyclisch substituierten Lactone keine oder nur schwache histaminolytische Eigenschaften. Aktivste Verbindung war **2a** mit einem Aktivitätskoeffizienten von 15 bez. auf Antistin ≈ 100 . Damit besitzt **2a** nur etwa 10 % der Wirkaktivität diarylierter α -Aminomethyl- γ -lactone²⁾. **2c** zeigt im *Irwin*-Test an der Maus zentrale Sedierung bei einer Dosierung von 50 mg/kg.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit durch Bereitstellung von Sachmitteln.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben s.¹⁾, Angaben zur pharmakologischen Prüfung s.²⁾.

3-Cyano-4,5-dihydro-5,5-diphenyl-2(3H)-furanon (**4**)

Zu einer Lösung von 1.15 g (0.05 mol) Natrium in 50 ml absol. Ethanol tropft man unter Rühren bei $5\text{--}10^\circ$ zunächst 7.5 g (0.05 mol) Cyanessigsäureethylester und dann eine Lösung von **3**⁸⁾ in 100 ml absol. Ethanol. Anschließend rührt man 16 h bei 50° , entfernt das Ethanol i. Vak., hydrolysiert den roten Rückstand mit einem Gemisch aus 20 g Eis und 5 ml konz. Salzsäure und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit wenig Ether angerieben und zur Kristallisation kalt gestellt. Aus Isopropanol/Wasser 3.5 g = 27 % d. Th. **4** in farblosen Kristallen. Schmp. 124° . Spektroskop. Daten s. Tab. 1. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (263.3) Ber. C 77.6 H 4.98 N 5.3 Gef. 77.5 H 4.92 N 5.3.

3-Carboxy-4,5-dihydro-5,5-diphenyl-2(3H)-furanon (6)

Eine Lösung von 1.3 g (5 mmol) **4** in 20 ml 10proz. Natronlauge erhitzt man 10 h zum Sieden, bringt mit verd. Salzsäure auf pH 3 und stellt zur Kristallisation kalt. Umkristallisation zunächst aus Wasser, dann aus Ethanol. 0.6 g = 42 % d. Th. farblose Kristalle, Schmp. 172° (Lit.⁵) 175°. Spektroskop. Daten s. Tab. 1.

3-Ethoxycarbimino-4,5-dihydro-5,5-diphenyl-2(3H)-furanon-Hydrochlorid (5)

Zu einer Lösung von 2.63 g (0.01 mol) **4** in einer Mischung aus 10 ml absol. Ether und 10 ml Dioxan gibt man 0.5 g (0.011 mol) absol. Ethanol und leitet bei -10° bis zur Sättigung trockenen Chlorwasserstoff ein. Nach mehrtägigem Stehen in der Kälte wird der abgeschiedene farblose Feststoff i. Vak. getrocknet. 0.83 g = 24 % d. Th., Zers.-P. 90–92°. IR (KBr): 1780, 1670 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d⁶): δ (ppm) = 8.12 (s, 1H, C=NH), 6.34 (s, 1H, C=NH), 7.34 (s, 10H, arom.), 3.90 (q, 2H, O-CH₂), 1.10 (t, 3H, CH₃), 3.0–4.2 (m, 3H, -CH₂-CH-). Die Substanz konnte nicht analysenrein erhalten werden und wurde als Rohprodukt weiter umgesetzt.

4,5-Dihydro-3-(4,5-dihydro-2-imidazolyl)-5,5-diphenyl-2(3H)-furanon (2a)

Man vereinigt die Lösungen von 1.72 g (5 mmol) **5** in 25 ml und 0.3 g (5 mmol) Ethylendiamin in 10 ml absol. Ethanol, rührt 24 h bei Raumtemp., dampft i. Vak. ein, bringt den Rückstand mit verd. Salzsäure auf pH 2 und extrahiert nicht basische Anteile mit 20 ml Ether. Die wäßrige Phase wird mit verd. Ammoniaklösung bis pH 8 versetzt und mit Ether ausgeschüttelt. Man trocknet die vereinigten Extrakte über Magnesiumsulfat, dampft i. Vak. ein. Aus Ethanol 0.3 g = 20 % d. Th. farblose Kristalle. Zers.-P. 264°. IR (KBr): 3410, 3260, 1680, 1590 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d⁶): δ (ppm) = 3.37 (s, 2H, CH₂), 3.42 (s, 4H, CH₂-CH₂), 7.05 (s, 2H, NH), 7.40 (s, 10H, arom.). C₁₉H₁₈N₂O₂ (306.4) Ber. C 74.5 H 5.92 N 9.1 Gef. C 74.4 H 6.03 N 9.3.

4,5-Dihydro-3-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-5,5-diphenyl-2(3H)-furanon (2b)

Zu einer Lösung von 1.85 g (0.08 mol) Natrium in 120 ml absol. Ethanol gibt man zunächst 12.6 g (0.08 mol) 4,5-Dihydro-2-oxazolyl-essigsäureethylester (**7**)⁹ und nach Abkühlung auf 0° 15,7 g (0.08 mol) **3** gelöst in 150 ml absol. Ethanol. Man erwärmt langsam bis zur Siedehitze und beläßt dort 16 h. Dann wird mit konz. Salzsäure pH 5–6 eingestellt, i. Vak. eingedampft und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Man trennt die wäßrige Phase ab, trocknet über Magnesiumsulfat, dampft i. Vak. ein, reibt den öligen Rückstand mit wenig Ether an. Aus Ethanol 1.7 g = 7 % d. Th. farblose Kristalle. Schmp. 156°. IR (KBr): 3310, 1710, 1630 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d⁶): δ (ppm) = 3.40 (s, 2H, C-CH₂-C), 3.52 (t, 2H, N-CH₂), 4.40 (t, 2H, O-CH₂), 7.87 (s, 1H, NH), 7.0–7.6 (m, 10H, arom.). C₁₉H₁₇NO₃ (307.3) Ber. C 74.2 H 5.58 N 4.6 Gef. C 73.7 H 5.77 N 4.4.

3-(2-Benzoxazolyl)-4,5-dihydro-5,5-diphenyl-2(3H)-furanon (2c)

1.15 g (0.05 mol) Natrium, 10.3 g (0.05 mol) **8**⁹ und 9.8 g (0.05 mol) **3** werden wie unter **2b** zur Reaktion gebracht. Die Lösung bringt man mit konz. Salzsäure auf pH 2–3, dampft i. Vak. ein, reibt den Rückstand mit Ethanol an. Aus Ethanol 7.9 g = 45 % d. Th. farblose Nadeln. Schmp. 162°. IR (KBr): 1775, 1610 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d⁶): δ (ppm) = 3.1–4.1 (AB-Teil eines ABX-Systems, 2H, CH₂), 4.51 (dd, X-Teil eines ABX-Systems, 1H, CH-C=O), 7.2–7.8 (m, 14H, arom.). C₂₃H₁₇NO₃ (355.4) Ber. C 77.7 H 4.82 N 3.9 Gef. C 77.5 H 4.91 N 3.9.

3-Ethoxalyl-5,5-diphenyl-2(3H)-furanon (16)

0.72 g (0.03 mol) Natriumhydrid werden in 20 ml absol. Ether suspendiert und mit 5 Tropfen Ethanol versetzt. Man tropft unter Rühren bei Raumtemp. eine Lösung von 5.95 g (0.025 mol) γ,γ-

Diphenyl- γ -butyrolacton¹⁰) und 3.65 g (0.025 mol) Oxalsäurediethylester in 100 ml absol. Ether zu. Nach Anspringen der Reaktion erhitzt man 3 h zum Sieden, rührt 24 h bei Raumtemp. und hydrolysiert mit 100 ml Wasser. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und **16** durch Ansäuern mit verd. Salzsäure ausgefällt. Den blaßgelben Niederschlag trocknet man i. Vak. bei 60° bis zur Gewichtskonstanz. 6.8 g = 80 % d. Th. blaßgelber Feststoff. Schmp. 160–162°. IR (KBr): 2980, 1775, 1730, 1700, 1650 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.38 (s, 10H, arom.), 3.98 (s, 2H, CH₂), 4.31 (q, 2H, O-CH₂), 1.34 (t, 3H, CH₃), (die Verbindung liegt als Enol vor) C₂₀H₁₈O₅ (338.4) Ber. 71.0 H 5.36 Gef. 71.4 H 5.39.

3-(5,5-Diphenyl-2-oxotetrahydro-3-furanyliden)-hexahydro-2-pyrazinon (**2d**)

6.77 g (0.022 mol) **16** und 1.32 g (0.022 mol) Ethylendiamin werden in 70 ml Ethanol 12 h zum Sieden erhitzt. Man filtriert heiß, stellt zur Kristallisation kalt. Aus 2.6 g = 39 % d. Th. blaßgelbe Nadeln. Zers.-P. 264°. IR (KBr): 3295, 3195, 3045, 1690, 1665, 1615 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 3.38 (s, 4H, CH₂-CH₂), 3.90 (s, 2H, CH₂), 7.47 (s, 10H, arom.), 8.59 (s, 2H, NH). C₂₀H₁₈N₂O₃ (334.4) Ber. C 71.8 H 5.43 Bf. C 71.5 H 5.44.

3-(5,5-Diphenyl-2-oxotetrahydro-3-furanyliden)-perhydro-2-chinoxalinon (**2e**)

Darstellung analog **2d**. Aus 1.02 g (3 mmol) **16** und 0.38 g (3.3 mmol) 1,2-Diaminocyclohexan 0.42 g = 36 % d. Th. farblose Nadeln. Zers.-P. 252°. IR (KBr): 3210, 3060, 2930, 2860, 1700, 1660, 1620 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.9–2.3 (m, 8H, -(CH₂)₄-), 3.13 (mc, 2H, N-CH), 8.17 (s, 1H, NH), 8.71 (s, 1H, NH), 3.96 (s, 2H, CH₂), 7.48 (s, 10H, arom.). C₂₄H₂₄N₂O₃ (388.5) Ber. C 74.2 H 6.23 Gef. C 74.3 H 6.23.

3-(5,5-Diphenyl-2-oxotetrahydro-3-furanyliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinon (**2f**)

1.7 g (5 mmol) **16**, 0.54 g (5 mmol) o-Phenylendiamin und 1 Tropfen Piperidin in 30 ml Ethanol 12 h zum Sieden erhitzt. Das amorphe Reaktionsprodukt trennt man ab. Aus DMF/Ethanol 1.3 g = 68 % d. Th. blaßgelbe Nadeln. Zers.-P. 275–277°. IR (KBr): 3165, 3042, 1685, 1655, 1630 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 4.21 (s, 2H, CH₂), 11.10 (s, 1H, NH), 11.79 (s, 1H, NH), 7.51 (s, 10H, arom.), 6.9–7.8 (m, 4H, arom.). C₂₄H₁₈N₂O₃ (382.4) Ber. C 75.4 H 4.74 Gef. C 75.4 H 4.83.

4-(5,5-Diphenyl-2-oxotetrahydro-3-furanyliden)-imidazolidin-2,5-dion (**2g**)

Durch eine Lösung von 3.38 g (0.01 mol) **16** und 0.9 g (0.015 mol) Harnstoff in 200 ml Eisessig leitet man 1 h trockenen Chlorwasserstoff und erwärmt dabei allmählich auf 100° Innentemp. Anschließend versetzt man mit 250 ml Wasser und stellt zur Kristallisation kalt. Aus Ethanol 1.2 g = 36 % d. Th. farblose Kristalle. Zers.-P. > 290°. IR (KBr): 3340, 3205, 1785, 1725, 1690 cm⁻¹, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 4.06 (s, 2H, CH₂), 7.51 (s, 10H, arom.), 10.88 (s, 1H, NH), 11.75 (s, 1H, NH). C₁₉H₁₄N₂O₄ (334.3) Ber. C 68.2 H 4.22 Gef. C 67.8 H 4.23.

Literatur

- 1 9. Mitt.: J. Lehmann und Th. Rasche, Arch. Pharm. (Weinheim) **319**, 468 (1986).
- 2 J. Lehmann, G. Wolf und G. Gajewski, Arch. Pharm. (Weinheim), **318**, 769 (1985).
- 3 E. Yoshisato, M. Ryang und S. Tsutsumi, J. Org. Chem. **34**, 1500 (1969).
- 4 P. L. Pacini und R. G. Ghirardelli, J. Org. Chem. **31**, 4133 (1966); R. S. Givens und W. F. Oettle, J. Org. Chem. **37**, 4325 (1972).

- 5 L. K. Dalton, B. C. Elmes und B. V. Kolczynski, *Aust. J. Chem.* 25, 633 (1972).
- 6 H. Wamhoff und C. Materne, *Chem. Ber.* 107, 1784 (1974).
- 7 J. Lehmann und F. Zymalkowski, *Chem. Ber.* 107, 2397 (1974).
- 8 E. J. Corey und M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 1353 (1973).
- 9 H. Wamhoff und C. Materne, *Liebigs Ann. Chem.* 1973, 573.
- 10 J. Lehmann und G. Gajewski, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 318, 754 (1985).

[Ph 117]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 735–744 (1986)

Massenspektrometrische Untersuchungen an 4-Benzyl-1.2.3.4-tetrahydroisochinolinen

Gerd Dannhardt*, Irmengard Obergrusberger**, Josef Kiermaier und Klaus K. Mayer*

Naturwissenschaftliche Fakultät IV – Chemie und Pharmazie, Universität Regensburg,
D-8400 Regensburg 1, Postfach 397
Eingegangen am 8. Juli 1985

Die Molekülionen der in 4-Stellung benzylsubstituierten N-Methyl-1.2.3.4-tetrahydroisochinoline 1–3 zerfallen hauptsächlich auf drei miteinander konkurrierenden Wegen: 1) Retro-Diels-Alder-Spaltung und Folgefragmentierungen, 2) Verlust von C_6H_5X unter [1,3]H-Wanderung und 3) Abspaltung von C_7H_7X unter [1,5]H-Wanderung. Am Beispiel der isomeren Chlorbenzyl-Verbindungen **1f**, **2** und **3** wurde der unerwartete spezifische Verlust von orthoständigem X aus $M^{+\bullet}$ bewiesen. Einfache Benzylspaltung ist im Gegensatz zu den Befunden bei 1-Isomeren von untergeordneter Bedeutung.

Mass-Spectrometric Studies on 4-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines

The electron-impact induced decomposition of the 4-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-methylisoquinolines 1–3 proceeds mainly in three competing ways: 1. By retro-Diels-Alder reaction and successive fragmentations, 2. by loss of C_6H_5X with [1,3]H shift, and 3. by loss of C_7H_7X with [1,5]H shift. The unexpected expulsion of the ortho substituent X from $M^{+\bullet}$ is highly specific as shown by comparison of the isomeric chlorobenzyl compounds **1f**, **2** and **3**. In striking contrast to the behavior of the 1-isomers, simple fission of the benzylic bond is of minor importance.

Tetrahydroisochinoline sind eingehend ms untersucht worden¹⁻³⁾. Besonderes Interesse fanden 1-benzylsubstituierte 1.2.3.4-Tetrahydroisochinoline als Stammsubstanzen vieler Alkaloide⁴⁻⁹⁾, während über die 4-Isomere¹⁰⁾ weit weniger bekannt ist.