

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 919–925 (1982)

Die Struktur des „Berberinoxims“ nach Gadamer

Hans Möhrle^{*)**)} und Martin BiegholdtInstitut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstraße 1,
4000 Düsseldorf 1

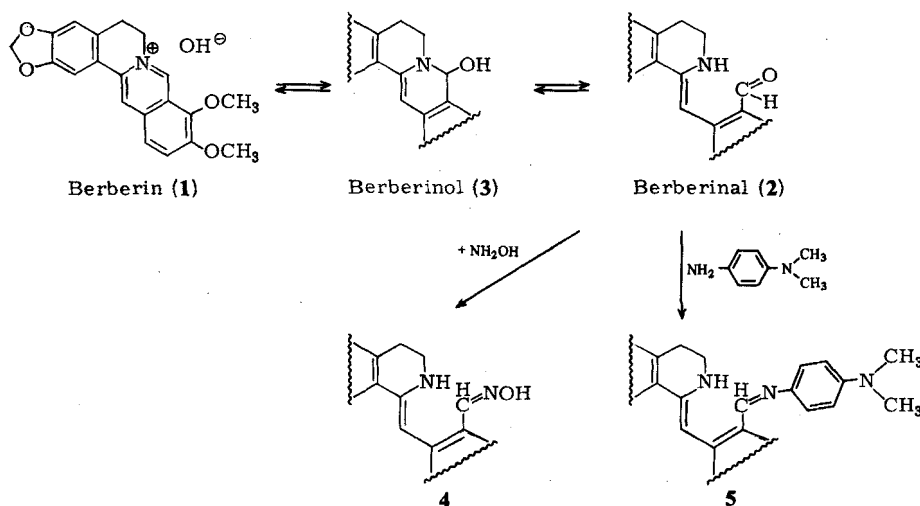
Eingegangen am 27. Oktober 1981

Die von *Gadamer* als „Berberinoxim“ beschriebene Verbindung **4** wird als ringgeschlossenes N-substituiertes Hydroxylamin **6** erkannt. Auch das ursprünglich als offenkettige Schiff'sche Base beschriebene Produkt **5** aus Berberinol mit 4-Dimethylaminoanilin erwies sich jetzt als cyclisches Aminal **11**. Durch Darstellung weiterer analoger Derivate wurden die Befunde erhärtet. Auch spektroskopisch ergab sich kein Anhaltspunkt für eine Aldehydform des Berberins.

The Structure of "Berberine Oxime" of Gadamer

The "berberine oxime" **4** described by *Gadamer* was found to be the cyclic N-substituted hydroxylamine **6**. Also, the Schiff base **5** from berberinol and 4-(dimethylamino)aniline is in fact the cyclic aminal **11**. This was confirmed by the preparation of various derivatives. Spectroscopically, too, no indication was obtained for the existence of an aldehyde form of berberine.

*Gadamer*¹⁾ gelang es erstmals, die wasserfreie Base von Berberin darzustellen, wobei er glaubte, eine Aldehydbase vorliegen zu haben und sie deshalb als Berberinal bezeichnete. *Gadamer* begründete dies durch das chemische Verhalten der Substanz, von der er ein ringgeöffnetes Oxim **4** und eine offenkettige Schiff'sche Base **5** von 4-Dimethylaminoanilin beschrieb.



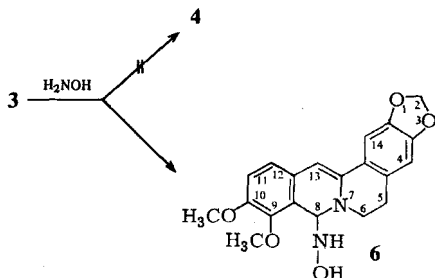
** Herrn Professor Dr. Engelbert Graf zum 60. Geburtstag gewidmet.

Spätestens jedoch seit den UV-Messungen von *Skinner*²⁾ mußte für die wasserfreie Base des Berberins – zumindest innerhalb der Meßgenauigkeit der Methode – die Carbinolamin-Struktur **3** angenommen werden. Zur Erklärung der *Gadamerschen* Befunde war deshalb das Postulat einer Ring-Ketten-Tautomerie zwischen Berberinol (**3**) und Berberinal (**2**) notwendig.

Eine Überprüfung der beschriebenen Reaktionen wurde lediglich für das Oxim **4** versucht, wobei aber die chinesischen Autoren³⁾ berichten, daß es nicht gelungen sei, das *Gadamersche* Oxim herzustellen.

Bereits *Gadamer* hatte festgestellt, daß bei Umsatz von Berberinol (**3**) übliche Methoden zur Oxim-Darstellung mit Hydroxylammoniumchlorid nur zu Berberiniumchlorid führen. Daher setzte er freies Hydroxylamin⁴⁾ mit **3** in Ether um.

Um zu reproduzierbaren Ergebnissen zu kommen, mußten wir das Verfahren etwas modifizieren. Dabei wurde das durch Ausfrieren gewonnene kristalline Hydroxylamin⁵⁾ in zehnfachem Überschuß in wenig Ethanol gelöst mit einer etherischen Lösung von **3** vermischt. Tatsächlich wurde hierbei eine Substanz gewonnen, die den Angaben *Gadamers* entsprach, nach der Elementaranalyse einem Oxim entsprechen konnte, aber aufgrund ihrer Labilität noch nicht einmal umzukristallisieren war.



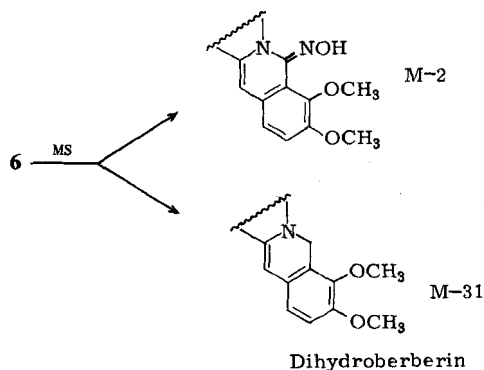
Das ^1H -NMR-Spektrum in CD_2Cl_2 zeigte eine rasch eintretende teilweise Zersetzung der Substanz, während in DMSO die Struktur **6** bewiesen werden konnte. Das austauschbare NH-Proton erscheint bei $\delta = 5,13$ ppm als Doppeldublett durch Kopplung mit dem Proton an C-8 bei $\delta = 5,55$ ppm und dem austauschbaren OH-Proton bei $\delta = 7,40$ ppm. Das Fehlen eines Aldiminprotons im Bereich von $\delta \sim 7\text{--}9$ ppm schließt ein Oxim – innerhalb der Meßgenauigkeit auch im Gleichgewicht – aus.

Im Einklang mit der N-Hydroxyaminal-Struktur gibt **6** eine positive Reaktion mit Triphenyltetrazoliumchlorid^{6,7)}, während dies mit dem Oxim **4** nicht zu vereinbaren wäre.

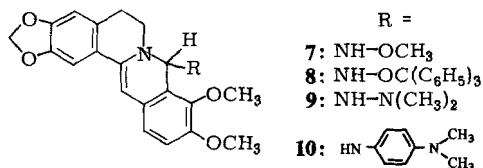
Das Massenspektrum von **6** zeigt auch mit Felddesorption oder chemischer Ionisation keinen Molpeak, sondern relativ intensive Fragmente von $M-2$ und $M-31$ (Formel S. 921).

Dies entspricht der Beobachtung von *Habermehl*⁸⁾ bei Berberinol (**3**), das bei der Aufnahme des Massenspektrums eine Disproportionierung in Dihydroberberin und Oxyberberin erleidet.

Erwartungsgemäß waren bei der Labilität von **6** chemische Beweise für die Struktur nahezu unmöglich. So ergaben verschiedenartige Versuche⁹⁾ der Oxidation mit Quecksilberoxid und Benzochinon in wasserfreien aprotischen Lösungsmitteln lediglich Berberiniumnitrit.



Es gelang jedoch, die Struktur von **6** durch die Darstellung weiterer analoger Verbindungen **7–10** zu stützen.



Dabei ist das „O-Methylhydroxylamin-Produkt“ **7** immerhin so stabil, daß es im Massenspektrum den Molpeak zeigt.

Die Umsetzung mit 4-Dimethylaminoanilin war bereits von *Gadamer* vorgenommen worden, wobei er als Reaktionsprodukt das Azomethin **5** beschrieb. Bei unserer Nacharbeitung gelang es, das normalerweise mit Amin oder Solventien kristallisierende Produkt aus Benzol lösungsmittelfrei zu erhalten und seine Konstitution – analog den anderen cyclischen Verbindungen – eindeutig als ringgeschlossenes Aminal **10** festzulegen.

Damit muß aber die bisherige Annahme einer Aldehyd-Form für Berberin revidiert werden, da kein Oxim und keine offenkettige Schiff'sche Base gewonnen werden kann. Auch eine Ring-Ketten-Tautomerie zwischen Berberinol und Berberinal ist spektroskopisch nicht nachweisbar.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström-Schmp.-block, uncorr. *IR*: Perkin-Elmer-Spektrophotometer 177. $^1\text{H-NMR}$: Varian CFT 20, inn. Stand. TMS. *MS*: Varian MAT CH 5/II und Finnigan 3500, Quellentemp. 170° , Ionisierungsenergie 70 e.V., Proben temp. in Klammern. *DC*: DC-Alufolien Kieselgel 60 F 254 „Merck“, Laufstrecke 13–15 cm. Fließmittel I: Cyclohexan/Diethylamin, 90/10; II: Benzol/Ethanol, 90/10, Ammoniakatmosphäre. Detektion: UV-Fluoreszenz oder Fluoreszenzlöschung. Weitere exp. Angaben vgl. ⁹⁾.

5,8-Dihydro-9,10-dimethoxy-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]-chinolizin-8-ol (3) (Berberinol)

0,60 g des kristallwasserhaltigen Sulfats ($C_{20}H_{18}NO_4$) $_2$ SO $_4$ · 3 H $_2$ O wurden in 20 ml Wasser gelöst, mit 3N-NaOH im Überschuß versetzt und die ausgefallene Base auf einmal in 150–200 ml Ether ausgeschüttelt. Die Etherphase wurde nach dem Trocknen mit Na $_2$ SO $_4$ i. Vak. auf ca. 50 ml eingengt. Beim Stehenlassen kristallisiert die Base in gelben Nadeln. Ausb. 0,44 g (85 %). Schmp.: 145–146°, Lit.¹⁾: 145°. RF: 0,25 (FMI); 0,08 (FMI).

Bemerkung: Die zur Umsetzung mit NH-aciden Verbindungen benötigte Lösung von Berberinol in Ether kann auf zwei Wegen erhalten werden: A) durch Ausschütteln und direkte Weiterverwendung der Etherphase, B) durch Isolierung von Berberinol und erneutes Lösen in Ether.

Meist wurde Methode A angewandt. Nachteilig ist dabei der Wassergehalt des Ethers, wodurch partielle Hydrolyse der entstehenden Produkte möglich ist. Bei Methode B kann wasserfreier Ether verwendet werden, andererseits bestehen jedoch folgende Nachteile:

- 1) Das auskristallisierte Berberinol löst sich nur schwer wieder in Ether (500–600 ml für 1 g)
- 2) Durch Zusatz von absol. Ethanol läßt sich zwar die Löslichkeit des Berberinols erhöhen, jedoch kann es zu unerwünschten Nebenreaktionen kommen (Bildung von Ethoxyberberin) oder auch das Reaktionsprodukt kristallisiert nicht aus.

Methode B konnte nur in einem Fall mit Erfolg angewandt werden.

Ausbeuten sind darauf bezogen, daß die theor. ber. Menge Berberinol beim Ausschütteln in die Etherphase übergegangen ist. Da dies in der Praxis nicht der Fall ist, dürften die tatsächlichen Ausbeuten etwas höher liegen, als angegeben.

N-(5,8-Dihydro-9,10-dimethoxy-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]-8-chinolizinyl)-hydroxylamin (6) (= Berberinhydroxylamin)

Die aus 1 g Berberinsulfat erhaltene Lösung von Berberinol in 300 ml Ether wurde mit 0,8 g Hydroxylamin⁹⁾ in 20 ml absol. Ethanol versetzt, wobei sofort ein flockiger Niederschlag entstand. Nach 3–4 d hatten sich beim Stehen im Kühlschrank zitronengelbe Kristalle an der Gefäßwand gebildet. Die überstehende Lösung wurde mit dem Niederschlag abgegossen und die an der Gefäßwand sitzenden Kristalle durch mehrmaliges Nachspülen mit Ether von Resten des Niederschlags befreit. Die zurückbleibenden Kristalle wurden gesammelt und getrocknet. Ausb.: 35–40 %. Schmp.: 166–168°, Lit.¹⁾: 168–169°. DC: Zers. IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3280, 3000, 2940, 2880, 2840, 1620, 1600, 1490, 1480, 1450, 1430, 1415, 1380, 1340, 1290, 1270, 1235, 1200, 1170, 1135, 1105, 1085, 1055, 1030, 990, 960, 930, 915, 880, 865, 815, 765, 745, 665, 635. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 7,41 (d, 1H, aust., -OH, A-Teil eines AX-Systems, $|J_{AX}|$ = 2,0 Hz); 7,25 (s, 1H, 14-H); 6,95, 6,78 (AB, 2H, 11-H, 12-H, $|J_{AB}|$ = 8,8 Hz); 6,78 (s, 1H, 4-H); 6,00 (s, 3H, 13-H und -O-CH $_2$ -O-); 5,55, 5,13 (AB, 2H, 1H aust., 8-H und -NH, $|J_{AB}|$ = 6,0 Hz, -NH-Signal zum dd aufgespalten, da gleichzeitig X-Teil eines AX-Systems, $|J_{AX}|$ = 2,0 Hz); 3,84 (s, 3H, -OCH $_3$); 3,78 (s, 3H, -OCH $_3$); 3,74–3,34 und 3,11–2,62 (2 m mit je 2H, Ar-CH $_2$ -CH $_2$ -N<). MS (195°): $\frac{m}{e}$ (rel. Int./%) = 366 (7,0), 350 (16), 349 (25), 348 (23), 347 (12), 338 (23), 337 (100), 336 (80), 335 (49), 334 (40), 323 (11), 322 (48), 321 (18), 320 (28), 319 (14), 307 (23), 306 (19), 305 (12), 304 (13), 292 (11), 291 (6,3), 278 (23), 276 (14), 263 (8,4), 248 (5,9), 220 (5,3), 191 (5,1), 168,5 (11), 168 (6,6), 153,5 (5,3), 153 (12), 145,5 (4,0), 139 (4,2), 138,5 (5,7), 131,5 (4,0), 95,5 (4,9), 77 (2,5), 63 (2,1). C $_{20}$ H $_{20}$ N $_2$ O $_5$ (368,4) Ber. C 65,2 H 5,47 N 7,6, Gef. C 65,3 H 5,41 N 7,5.

5,8-Dihydro-9,10-dimethoxy-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]-8-chinolizinyl-O-methylhydroxylamin (7) (= Berberin-O-methylhydroxylamin)

700 mg Berberinol wurden in einem Gemisch von 350 ml absol. Ether und 50 ml absol. Ethanol gelöst und mit dem 5-fachen der ber. Menge an O-Methylhydroxylamin in 10 ml absol. Ethanol versetzt.

(O-Methyl-hydroxylamin wurde wie Hydroxylamin⁹⁾ aus dem Hydrochlorid freigesetzt und die erhaltene Lösung in Ethanol direkt verwendet.) Es bildete sich ein flockiger Niederschlag, der nach 1 d Stehen abfiltriert wurde. Anschließend wurde die Lösung i. Vak. bei Raumtemp. auf ca. 100 ml eingeeengt und mit Petrolether 60/80° wieder auf 400 ml aufgefüllt. Nach 4 d wurden die grüngelben Kristalle, die sich beim Stehen im Kühlschrank gebildet hatten, abfiltriert. Ausb. 480 mg (63 %). Schmp.: 146–148°. DC: Zers. IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3260, 3010, 2990, 2980, 2960, 2930, 2900, 2890, 2850, 2800, 1620, 1600, 1495, 1480, 1450, 1410, 1380, 1345, 1285, 1270, 1230, 1210, 1170, 1155, 1090, 1065, 1040, 990, 960, 940, 930, 880, 870, 820, 790, 765, 750, 740, 725, 700, 685, 670, 640$. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,16 (s, 1H, 14-H); 6,84 („s“, 2H, 11-H, 12-H); 6,60 (s, 1H, 4-H); 5,92 (s, 3H, 13-H und -O-CH₂-O-); 5,82, 5,68 (AB, 2H, 1H aust., N-H und 8-H, $|J_{AB}| = 7,2 \text{ Hz}$); 3,97 (s, 3H, Ar-OCH₃); 3,84 (s, 3H, Ar-OCH₃); 3,48 (s, 3H, N-OCH₃); 3,89–3,39 und 2,92–2,74 (m, 2H und „q“, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N<). MS (130°): $\frac{m}{e}$ (rel. Int./%) = 382 (1,5 M⁺), 351 (1,5), 337 (21), 336 (100), 335 (6,3), 321 (11), 320 (11), 306 (9,0), 292 (6,3), 279 (2,4), 276 (2,7), 263 (2,1), 248 (1,8), 220 (1,8), 205 (1,0), 191 (2,0), 168,5 (4,0), 168 (17), 160,5 (2,3), 146,5 (2,3), 138,5 (4,7), 137,5 (5,7), 117,5 (2,7), 95,5 (2,0), 89 (1,7), 59 (1,3), 47 (29). C₂₁H₂₂N₂O₅ (382,4) Ber. C 66,0 H 5,80 N 7,3, Gef. C 66,4 H 6,00 N 7,5.

5,8-Dihydro-9,10-dimethoxy-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]-8-chinoliziny-O-tritylhydroxylamin (8) (= Berberin-O-tritylhydroxylamin)

Die aus 1 g Berberinsulfat erhaltene Lösung von Berberin in 300 ml Ether wurde mit 0,64 g O-Tritylhydroxylamin in 20 ml Ether versetzt und 15 min auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Anschließend wurde filtriert, die Lsg. in den Kühlschrank gestellt, nach 1 d nochmals kurz mit wasserfr. Na₂SO₄ getrocknet und filtriert, worauf sich nach weiteren 2 d feine, blaßgelbe Kristalle abschieden. Ausb.: 1,15 g (48 %). Schmp.: 157–158°. DC: Zers. in Berberin 0,25 (FMI), 0,08 (FMII); O-Tritylhydroxylamin 0,71 (FMI), 0,47 (FMII). IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3060, 3020, 2980, 2940, 2900, 2840, 1620, 1600, 1495, 1485, 1450, 1415, 1380, 1355, 1340, 1280, 1270, 1235, 1200, 1170, 1110, 1090, 1060, 1045, 995, 945, 910, 880, 870, 850, 830, 805, 765, 760, 700, 650, 635$. ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm) = 7,34–7,11 (m, 16H, 14-H und (Ph)₃C-); 6,84, 6,79 (AB, 2H, 11-H, 12-H, $|J_{AB}| = 8,8 \text{ Hz}$); 6,60 (s, 1H, 4-H); 5,96 (AB, 2H, -O-CH₂-O-, $|J_{AB}| = 1,0 \text{ Hz}$); 5,92 (s, 1H, 13-H); 5,64, 5,21 (AB, 2H, 1H aust., 8-H und N-H, $|J_{AB}| = 7,6 \text{ Hz}$); 3,80 (s, 3H, -OCH₃); 3,57 (s, 3H, -OCH₃); 3,72–3,30 und 2,84–2,66 (m, 2H, und „q“, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N<). MS (170°): $\frac{m}{e}$ (rel. Int./%) = 351 (0,17), 337 (1,0), 336 (1,8), 322 (0,60), 320 (0,60), 307 (0,51), 292 (0,34), 278 (0,68), 260 (0,51), 244 (14), 243 (52), 242 (13), 239 (10), 227 (8,5), 215 (6,0), 167 (13), 166 (22), 165 (100), 152 (5,1), 139 (6,0), 120 (7,7), 115 (9,4), 105 (14), 91 (8,5), 77 (23), 74 (10), 59 (18), 51 (21), 45 (14), 39 (11). C₃₉H₃₄N₂O₅ (610,7) Ber. C 76,7 H 5,61 N 4,6, Gef. C 76,5 H 5,76 N 4,5.

N-(5,8-Dihydro-9,10-dimethoxy-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]-8-chinoliziny)-N',N'-dimethyl-p-phenylendiamin (10) (= Berberin-p-dimethylaminoanilin)

Die aus 1 g Berberinsulfat erhaltene Lösung von Berberin in 300 ml Ether wurde mit einer Lösung von 1,1 g frisch dest. p-Dimethylaminoanilin (= 3-facher Überschuß) in 10 ml Ether versetzt und 15 min unter Rückfluß auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abdestillieren des Lsgs. mittels kristallisierte auf Zusatz von absol. Ether und Reiben 1 g einer gelbgrünen Substanz, die aus Ether und anschließend mehrmals aus Benzol umkristallisiert wurde. Schmp.: 95° (Benzol), Lit.¹⁾ 128°. DC: Zers. in Berberin 0,25 (FMI), 0,08 (FMII); p-Dimethylaminoanilin 0,12 (FMI), 0,40 (FMII). IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3390, 3010, 2970, 2940, 2900, 2840, 2800, 1625, 1600, 1520, 1495, 1485, 1450, 1420, 1380, 1345, 1335, 1280, 1265, 1235, 1210, 1160, 1125, 1095, 1060, 1045, 1000, 970, 945, 920, 895, 860, 815, 750, 710$. ¹H-NMR (DMSO-[D₆]): δ (ppm) = 7,28 (s, 1H, 14-H); 6,94, 6,85 (AB, 2H, 11-H, 12-H, $|J_{AB}| = 8,8 \text{ Hz}$); 6,80, 6,58 („AB“, 4H, arom. Phenylendiaminprot.); 6,78 (s, 1H, 4-H); 6,17

(s, 1H, 13-H); 6,18, 5,18 (AB, 2H, 1H aust., 8-H und N-H, $|J_{AB}| = 10,0$ Hz); 5,99 (s, 2H, -O-CH₂-O-); 3,77 (s, 3H, -OCH₃); 3,60 (s, 3H, -OCH₃); 2,71 (s, 6H, -N(CH₃)₂); 3,60–3,22 und 2,71–2,54 (2 m mit je 2H, Ar-CH₂-CH₂-N). MS (180°): $\frac{m}{e}$ (rel. Int./%) = 351 (0,06), 337 (1,3), 336 (1,6), 322 (0,57), 320 (0,24), 307 (0,44), 306 (0,26), 292 (0,26), 278 (0,61), 276 (0,26), 263 (0,16), 248 (0,16), 220 (0,16), 168,5 (0,28), 153 (0,50), 137 (10), 136 (100), 135 (60), 121 (57), 120 (40), 119 (20), 106 (3,1), 105 (4,0), 94 (27), 93 (37), 92 (16), 79 (11), 77 (11). C₂₈H₂₉N₃O₄ (471,6) Ber. C 71,3 H 6,20 N 8,9, Gef. C 71,5 H 6,31 N 8,6.

Das direkt erhaltene Reaktionsprodukt enthält 1/2 mol p-Dimethylaminoanilin, während anschließende Behandlung mit Ether bzw. Cyclohexan zu Kristallisaten führt, die jeweils 1/2 mol des Lösungsmittels enthalten.

umkrist. aus	enthält: (Summenformel)	Schmp.	Ber.: Gef.: C H N
—	$\frac{1}{2}$ mol p-Dimethylaminoanilin (C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₄ · C ₄ H ₆ N)	131°	71,2 6,54 10,4 70,7 6,88 10,0
Ether	$\frac{1}{2}$ mol Ether (C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₄ · C ₂ H ₅ O _{0,5})	109–111°	70,9 6,74 8,3 70,9 6,88 8,3
Cyclo- hexan	$\frac{1}{2}$ mol Cyclohexan (C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₄ · C ₃ H ₆)	101–103°	72,5 6,87 8,2 72,3 6,98 7,9

N-(5,8-Dihydro-9,10-dimethoxy-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]-8-chinoliziny)-*N'*,*N'*-dimethylhydrazin (9)

Die aus 1 g Berberinsulfat erhaltene Lösung von Berberin in 300 ml Ether wurde mit einer Lösung von 1,46 g *N,N*-Dimethylhydrazin (= 10-facher Überschuß) in 10 ml Ether versetzt und 15 min auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Die Lösung wurde anschließend i. Vak. auf ca. 100 ml eingeeengt, nochmals kurz mit wasserfr. Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und weiter auf ca. 50 ml abdestilliert. Beim Stehen im Kühlschrank schieden sich kleine, gelbgrüne Kristalle ab. Ausb.: 520 mg (46 %). Schmp.: 159–160°. DC: Zers. IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3200, 3080, 2980, 2940, 2840, 2820, 2770, 1620, 1600, 1490 breit, 1420, 1380, 1330, 1290, 1270, 1235, 1205, 1170, 1140, 1095, 1050, 1035, 995, 955, 940, 895, 870, 815, 760, 745, 720, 690, 660. ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm) = 7,15 (s, 1H, 14-H); 6,84, 6,79 (AB, 2H, 11-H, 12-H, $|J_{AB}| = 8,8$ Hz); 6,61 (s, 1H, 4-H); 5,94 (s, 1H, 13-H); 5,92 (s, 2H, -O-CH₂-O-); 5,61 (d, 1H, A-Teil eines AX-Systems, $|J_{AX}| = 3,6$ Hz, 8-H); 3,92 (s, 3H, -OCH₃); 3,82 (s, 3H, -OCH₃); 3,79–3,36 und 2,88–2,71 (m, 2H, und „q“, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N); 2,32 (s, 6H, -N(CH₃)₂); 2,20 (d, 1H aust., X-Teil eines AX-Systems, $|J_{AX}| = 3,6$ Hz, N-H). MS (100°): $\frac{m}{e}$ (rel. Int./%) = 351 (2,5), 337 (38), 336 (83), 335 (20), 321 (24), 320 (32), 306 (16), 292 (19), 278 (28), 276 (15), 263 (9), 248 (7), 220 (7), 205 (5), 191 (9), 168 (11), 153 (10), 138,5 (12), 136 (14), 121 (14), 102 (12), 95 (17), 83 (19), 81 (19), 77 (16). C₂₂H₂₅N₃O₄ (395,5) Ber. C 66,8 H 6,37 N 10,6, Gef. C 66,6 H 6,55 N 10,5.

Literatur

- 1 J. Gadamer, Arch. Pharm. (Weinheim) 243, 31 (1905).
- 2 B. Skinner, J. Chem. Soc. 1950, 823.
- 3 Ping-Yuan Yeh und Pik-Kua Chang, J. Taiwan Pharm. Assoc. 7, 12 (1955); C.A. 50, 17339h (1956).
- 4 J.W. Brühl, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 26, 2508 (1893).
- 5 G. Brauer, in Handbuch der präparativen anorg. Chemie, S. 464, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1975.
- 6 G.A. Snow, J. Chem. Soc. 1954, 2588.
- 7 M.A.T. Rogers, J. Chem. Soc. 1955, 796.
- 8 G. Habermehl, J. Schunck und G. Schaden, Justus Liebigs Ann. Chem. 742, 138 (1970).
- 9 Dissertation M. Biegholdt, Düsseldorf 1981.

[Ph 517]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 925–930 (1982)

Isochino[3,2-a]phthalazin-5,8-dione

Jürgen Dusemund

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2/4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 27. Oktober 1981

Desoxybenzoin-2,2'-dicarbonsäure (**1**) reagiert mit den Hydrazinen **4a–d** zu den Phthalazinonen **8a–d**. Erhitzen von **8a** in Acetanhydrid führt zum Isochino[3,2-a]phthalazinon **9a**, das auch aus **2** und **4a** über das O,N-Acetal **13** dargestellt werden kann. Aus **1** und 1,2-Dimethylhydrazin (**4e**) entsteht die Spiro-Verbindung **14**.

Isoquino[3,2-a]phthalazine-5,8-diones

Deoxybenzoin-2,2'-dicarboxylic acid (**1**) reacts with the hydrazines **4a–d** to yield the phthalazinones **8a–d**. Heating of **8a** in acetic anhydride leads to the isoquino[3,2-a]phthalazinone **9a**, which can also be prepared from **2** and **4a** via the O,N-acetal **13**. From **1** and 1,2-dimethylhydrazine (**4e**) the spiro-compound **14** is formed.

Von Tetracyclen mit annähernd planarer Struktur können aufgrund der Intercalations-theorie antimikrobielle und krebshemmende Wirkungen erwartet werden¹⁾. Zur Darstellung der Tetracyclen **6** und **9** schienen Kondensationsreaktionen von **1–3**²⁾ mit Hydrazinen **4** geeignet.

