

In analoger Weise wurden dargestellt:

2-*p*-Toluolsulfonylmethylen-1,2,3,4-tetrahydronaphthalinon-(1) (3b)

Ausb. 2.6 g (82 %); Schmp. 134–136° (Ethanol). C₁₈H₁₆O₃S (312.4) Ber. S 10.3 Gef. S 10.4. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.44 (s, CH₃); 2.85–3.50 (m, 4H, CH₂-CH₂); 7.18–8.20 (m, 8H arom. 1H olefin. δ H olefin. ber.: 7.4²).

2-*p*-Toluolsulfonylmethylen-indanon-(1) (3c)

Ausb. 2.4 g (81 %); Schmp. 147–149° (Ethanol). C₁₇H₁₄O₃S (298.4) Ber. S 10.8 Gef. S 10.6. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.42 (s, CH₃); 4.20 (d, CH₂); 7.2–8.0 (m, 8H arom. 1H olefin.).

3-*p*-Toluolsulfonylmethylen-chromanon-(1,4) (3d)

Ausb. 2.3 g (73 %); Schmp. 162–164° (THF/Ethanol). C₁₇H₁₄O₄S (314.4) Ber. S 10.2 Gef. S 10.3. ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 2.47 (s, CH₃); 5.79 (d, CH₂); 7.05–7.98 (m, 8H arom. 1H olefin.).

3-*p*-Toluolsulfonylmethyl-chromon-(1,4) (6)

Eine wäßrige Lösung von 2.4 g (10 mmol) 3-Dimethylaminomethyl-chromon-(1,4)-hydrochlorid (**5**) und 1.78 g (10 mmol) Natrium-*p*-toluolsulfinat wurde 45 min zum Sieden erhitzt und die nach Abkühlen entstandene feste Masse umkristallisiert. Schmp. 227–229° (THF/Ethanol). Ausb. 0.5 g (16 %). C₁₇H₁₄O₄S (314.4) Ber. S 10.2 Gef. S 10.1.

Literatur

- 1 E. P. Kohler und R. G. Larsen, *J. Am. Chem. Soc.* 57, 1448 (1935); *ibid.* 58, 1518 (1936).
- 2 D. H. Williams und J. Fleming, *Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung*, 3. Aufl., S. 140, Thieme-Verlag, Stuttgart 1975.

[KPh 157]

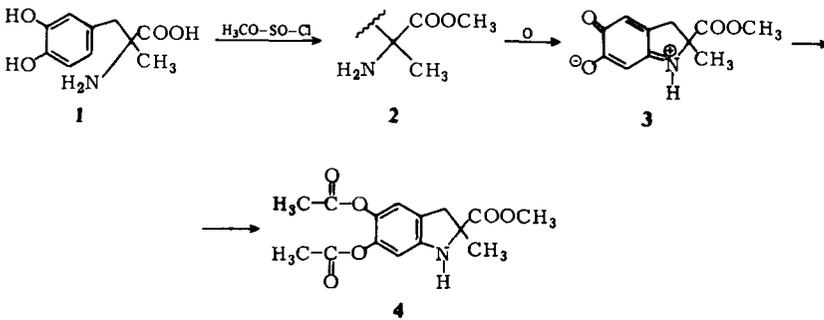
Die „Methyldopachrom“-Reaktion des Methyldopa INN

Harry Auterhoff* und Wolfgang Wessinger¹⁾

Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle, 7400 Tübingen
Eingegangen am 5. Juni 1979

Eine wäßrige Lösung von Methyldopa (**1**) färbt sich in wenigen Stunden rotbraun, in alkalischem Milieu und in Gegenwart von Oxidationsmitteln tritt sofort eine tiefe Rotfärbung auf. Zu vermuten war, daß analog Adrenalin und Dopa sich ein „Methyldopa-

chrom“ bildet. Das DC ergibt bei Chromatographie der Lösung abgesehen von Zersetzungsprodukten am Start einen einheitlichen Fleck. Die Substanz ist aber mit organischen Lösungsmitteln nicht ausschüttelbar. Daher stellten wir nach der Thionylchloridmethode den Methylester von Methyldopa (**2**) her, führten mit diesem die Oxidationsreaktion durch und konnten nun mit Butanol ein rotes farbiges, dc einheitliches Produkt **3** ausschütteln. Beim Abziehen des Butanols blieb ein zersetzlicher Lack zurück, der zur Charakterisierung ungeeignet war. Daher reduzierten wir in Anlehnung an Wylar und Chiovini²⁾ **3** in Lösung mit Natriumthionit zum entsprechenden Brenzkatechinderivat, brachten den Ansatz zur Trockne und acetylierten mit Acetanhydrid/Pyridin. Das gewonnene Rohprodukt war dc nicht einheitlich. Säulenchromatographisch wurde das Hauptprodukt **4** isoliert.



Die Formulierung von **3** als Zwitterion ist berechtigt, denn mit Semicarbazid bildete sich ein *Monosemicarbazon*. **4** wurde elementaranalytisch und insbesondere NMR-spektroskopisch charakterisiert.

Experimenteller Teil

Oxidationsreaktion

100 mg **1** (bzw. **2**) werden in 10 ml Phosphatpuffer pH 8 mit 1 g $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ in 10 ml gleich. Puffer versetzt. DC: Kieselgel F₂₅₄ „Merck“, Butanol/Eisessig 90 + 10, Rf 0,20.

Herstellung von **2**

Zu 60 ml Methanol von -20° tropfte man 15 ml SOCl_2 , so daß die Temp. nicht über $+5^\circ$ anstieg. 3 g **1** wurden hinzugegeben. Der Ansatz stand 2 h bei Raumtemp. und wurde 1 h zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. wurde der Rückstand mit 20 ml Methanol versetzt und **2** mit Petrolether gefällt. Schmp. 51° . Ausb. 2,6 g (81 % d.Th.).

Herstellung von 4

Zu einer gut gerührten Lösung von 0,5 g **2** in 150 ml Phosphatpuffer pH 8 gießt man eine Lösung von 4 g $K_3[Fe(CN)_6]$ in 100 ml Pufferlösung. Gleich anschließend wird eine frisch bereitete Lösung von 2,75 g Natriumdithionit in 50 ml Puffer zugegeben. Nachdem die rote Lösung hellgelb geworden ist, gibt man 5 ml konz. Salzsäure hinzu und dampft den Ansatz i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit 25 ml Acetanhydrid und 25 ml Pyridin versetzt und verteilt. Nach 4 h wird filtriert und der Rückstand mit CH_2Cl_2 gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. zur Trockne gebracht, der Rückstand wird in 50 ml 0,5 N-HCl und 50 ml CH_2Cl_2 aufgenommen, die CH_2Cl_2 -Phase neutral gewaschen und zur Trockne gebracht.

Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2/CH_3OH (95 + 5) gelöst und über einer Säule mit Kieselgel 60 „Merck“ (0,063–0,200 nm) chromatographiert. Nach einem Vorlauf von 340 ml wurden mit 60 ml Fraktionen mit einheitlichem **4** gewonnen. Nach Abdampfen des Elutionsmittels kristallisierte **4** nach Bespritzen mit Ether aus. Schmp. 110°. Ausb. 0,14 g (20,5 % d.Th.).

$C_{15}H_{17}NO_6$ (307,2) Ber.: C 58,6 H 5,53 N 4,6 O 31,3 Gef.: C 58,7 H 5,57 N 4,6 O 31,3.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = s der beiden arom. H bei 6,81 und 6,41; AB-System der geminalen H: A: 3,56, B: 2,93 (JAB = 16 Hz); H am N 4,53. 3 H der Estergruppe 3,75; 3 H von CH_3 1,56; 6 H von CH_3CO 2,22.

Monosemicarbazon von 3

3 aus 200 mg **2** in 3 ml Butanol wurde mit 10 ml heißer ethanol. Lsg. von 1 g Semicarbazid-HCl³⁾ versetzt und 1 h auf dem Wasserbad erwärmt. Der Ansatz wurde nach Konzentration auf 1/3 über einer Säule mit 100 g Kieselgel 60 „Merck“ mit Chloroform/Methanol 80 + 20 chromatographiert. Aus dem Eluat wurden nach Kristallisation aus Ethanol rote Kristalle vom Schmp. 120° gewonnen. Ausb. 18 mg (7,5 % d.Th.). $C_{12}H_{14}N_4O_4$ (278,1) Ber.: C 51,8 H 5,03 N 20,1 O 23,0 Gef.: C 50,7 H 5,90 N 19,3 O 23,8.

Literatur

- 1 Aus der Dissertation W. Wessinger, Tübingen 1979.
- 2 H. Wyler und J. Chiovini, *Helv. Chim. Acta* 51, 1477 (1968).
- 3 Organikum, 12. Aufl., S. 426, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1974.

[KPh 159]