

69/

Sonderdruck aus

Archiv der Pharmazie

315. Band, Heft 3, Seite 273—283

Verlag Chemie GmbH, Weinheim (Bergstr.)

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

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

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.

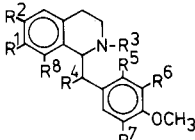
0365-6233/82/0303-0273 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1982

paverine by hydroxymethylation, quaternization and reduction with NaBH_4 . On account of steric reasons, the reaction with ethyl chloroformate does not lead to the 3-phenyl-4-methylisochroman **4**, but to the ethoxycarbonates **26**. Because of steric hindrance the alkaloid macrantaline (**27**) does not give rise to a 3-phenylisochroman. Rather the degradation with ethyl chloroformate evades to produce stilbene **28**. Both reactions are in accord with a mechanism that includes an inversion at C-1 in the course of the conversion of 1-benzyltetrahydroisoquinolines to 3-phenylisochromans.

Kürzlich haben wir durch O_3 -Abbau eines opt. aktiven 3-Phenylisochromanons **2** (Abb. 2), das aus einem 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-methylisochinolin bekannter Konfiguration **1** (Abb. 1) durch Chlorameisensäureethylester (CAE)-Abbau und CrO_3 -Oxidation entstanden war, gezeigt, daß die CAE-Reaktion unter Inversion an C-1 von **1** verläuft¹⁾.

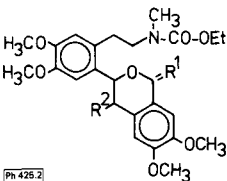
Wir beschreiben hier Versuche, durch CAE-Abbau eines 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-9-methylisochinolins über die relativen Konfigurationen an C-1 und C-9 der Edukte bzw. an C-3 und C-4 der 3-Phenylisochroman-Produkte entsprechende Aussagen machen zu können.



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Stereochemie
1	OMe	OMe	Me	H	CH ₂ OH	H	OMe	H	C-1:(-) <i>R</i>
3	OMe	OMe	Me	Me	CH ₂ OH	H	OMe	H	3:erythro,3a:threo
6	OMe	OMe	CO-OEt	Me	CH ₂ I	H	OMe	H	
7	OMe	OMe	CO-OEt	Me	CH ₂ OAc	H	OMe	H	
9	-O-CH ₂ -O-	CO-OEt	H	H	CH ₂ I	OMe	H	H	
10	-O-CH ₂ -O-	CO-OEt	H	H	CH ₂ OMe	OMe	H	H	
11	-O-CH ₂ -O-	CO-OEt	H	H	CH ₂ Cl	H	H	H	
17	OMe	OMe	H	Me	H	H	OMe	H	
24	OMe	OMe	Me	Me	H	H	OMe	H	
26	OMe	OMe	Me	Me	CH ₂ O- CO-OEt	H	OMe	H	26:erythro,26a:threo
27	-O-CH ₂ -O-	Me	H	H	CH ₂ OH	OMe	H	OMe	C-1: S

Abb. 1

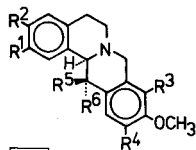
Der CAE-Abbau des 6'-Hydroxymethyl-9-methyl-laudanosins (**3**) (Abb. 1) mit bekannter rel. Konfiguration an C-1 und C-9 sollte zum 4-Methyl-3-phenylisochroman **4** führen (Abb. 2), bei dem ¹H-NMR-spektroskopisch über die Kopplungskonstanten der Protonen C-3/C-4 zwischen Retention und Inversion an C-1 des Benzylisochinolins **3** entschieden werden sollte.



	R ¹	R ²
2	=O	H
4	H ₂	Me

Abb. 2

Die rel. Konfiguration an C-1 und C-9 von **3** kann über das 13-Methyl-tetramethoxyberbin **5** (Abb. 3) durch die Kopplungskonstanten H-13/H-13a bestimmt werden⁴⁻⁸. Die Zuordnung zum *cis*- oder *trans*-Chinolizidinsystem ist durch die Lage der C-13-Methylgruppe im ¹H-NMR^{3,4,9,10} und durch die *Bohlmann*-Bande¹¹) im IR-Spektrum möglich.



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
5	OMe	OMe	H	OMe	Me	H
8	-O-CH ₂ -O-		OMe	H	H	H
12	OMe	OMe	H	OMe	H	Me

Abb. 3

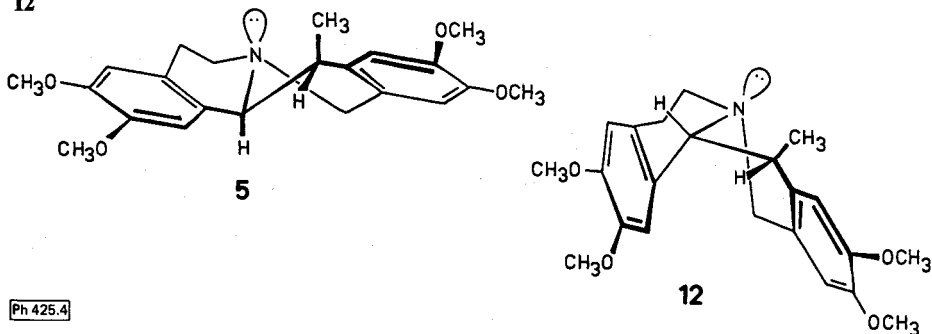
Das Berbin **5** sollte nach *Rönsch*¹²) abgebaut werden, der beim Tetrahydropalmin die N-C-8-Bindung durch CAE/NaI zum entspr. N-Ethoxycarbonyl-1-(o-iodmethylbenzyl)-tetrahydroisochinolin gespalten hat. Analog sollte aus **5** **6** (Abb. 1) entstehen. **6** könnte dann zu **7** (Abb. 1) acetyliert und dieses zur Ausgangsverbindung **3** reduziert werden.

CAE-Abbau von Tetrahydroberberin (8)

Vorversuche zur CAE-Ringöffnung wurden am Tetrahydroberberin **8** (Abb. 3)¹³) durchgeführt. Beim CAE/NaI-Abbau entsteht aus **8** nach IR- und ¹H-NMR-Spektrum **9** (Abb. 1). Die Ethoxygruppe führt durch Rotationsbehinderung zu zwei Triplets. Auch das komplexe Spektrum der Aromaten-H deutet auf Rotamere hin. Außerdem ist das nach $\delta = 5.20$ ppm verschobene Triplett charakteristisch. **9** reagiert mit NaHCO₃ in Methanol zum Ether **10** (Abb. 1). Sein ¹H-NMR-Spektrum entspricht dem von **9**, abgesehen von der zusätzlichen Methoxygruppe. Im MS spaltet M⁺ (m/z 443) Methanol zu m/z 411 ab, Benzylspaltung führt zu m/z 248 (100%), das unter *McLafferty*-Umlagerung (-C₂H₄) zu m/z 220 und anschließender Decarboxylierung zu m/z 176 zerfällt. – Kocht man **8** 72 h nur in CAE, so entsteht das 1-(6'-Chlormethylbenzyl)-tetrahydroisochinolin **11**¹⁴) (Abb. 1).

Synthese und CAE-Abbau der *cis*- und

trans-5,8,13,13a-Tetrahydro-2,3,10,11-tetramethoxy-13-methyl-6H-dibenzo[a,g]chinolizine **5** und **12**



Ph 425.4

Abb. 4: *Dean* und *Rapoport*³) beziehen die Angaben *cis* und *trans* auf die H-Atome an C-13 und C-13a: im *trans*-Chinolizidin **5** stehen die fraglichen H-Atome *cis*, im *cis*-Chinolizidin **12** *trans*.

Die Synthese des Tetrahydro-13-methyl-tetramethoxyberbins **5** (Abb. 3,4) ist beschrieben: es kann aus 9-Methylpapaverin (**13**)^{15,16} (Abb. 5) durch *Vilsmeier*-Formylierung zu **14** (Abb. 6) und dessen Reduktion oder aus 6'-Hydroxymethylpapaverin **15**^{18,19,20} (Abb. 5) mit HCHO/HCOOH²¹) zu **14**, Überführung in das Lactam **16**²¹) (Abb. 6) und Reduktion²¹) dargestellt werden. Beide Synthesen liefern schlechte Ausbeuten des Chinolizidins **5**; die chem. Verschiebung der benzylständigen Methylgruppe ($\delta = 0.97$ ppm, $J = 7$ Hz) beweist seine *trans*-Struktur (Abb. 4), da das *cis*-Chinolizidin **12**³) das entspr. Dublett bei $\delta = 1.50$ ppm ($J = 7$ Hz) zeigt. Reduktionsversuche an **14** mit Zn/Eisessig/HCOOH¹⁷), amalg. Zink in verd. Essigsäure²²) und Zn/verd. Ameisensäure^{23,24}) führten nur zu **13** als Rückspaltungsprodukt. Wir können das nicht erklären, zumal *Faber*¹⁶) das 8,13-Dimethylanalogue unter diesen Bedingungen reduzieren konnte. –

Aufgrund der geringen Ausbeuten dieser Wege wurde 9-Methyl-norlaudanosin (**17**) (Abb. 1) durch Druckhydrierung von **13** analog der Hydrierung von Papaverin (**18**)²⁵) (Abb. 5) dargestellt. **17** zeigt ein Dublett für die 9-Methylgruppe, so daß wahrscheinlich nur ein Diastereomerenpaar vorliegt. Aus **17** wurde durch *Mannich*-Kondensation²) das *cis*-Chinolizidin **12** dargestellt (Abb. 3). Bei Versuchen, **17** nach *Eschweiler-Clarke* zu **12** umzusetzen, wurde **17** zurückgewonnen.

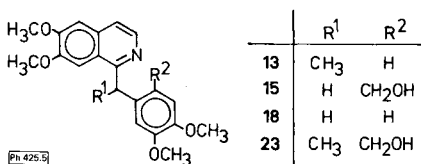


Abb. 5

Das *cis*-Chinolizidin **12** wurde mit CAE/NaI analog **8** abgebaut: Das Produkt ist halogenfrei und zeigt im IR-Spektrum eine OH-Bande. Offensichtlich ist bei der Aufarbeitung das primär gebildete Benzyljodid hydrolysiert worden. Auffallend ist die Hochfeld-Verschiebung des Signals der C-9-Methylgruppe von $\delta = 1.50$ ppm in **12** um 0.6 ppm. Nach *Shamma*²⁶) und unserer Erfahrung bleibt die Lage der 9-Methylgruppe beim Übergang vom 1-Benzyl-9-methyltetrahydroisochinolin zum Chinolizidinsystem nahezu gleich. Unerwartet war auch ein Dublett (1H) $\delta = 5.73$ ppm ($J = 2$ Hz) einer O-substituierten Benzylgruppe. Nach diesen Ergebnissen ist **12** nicht zwischen C-8 und N

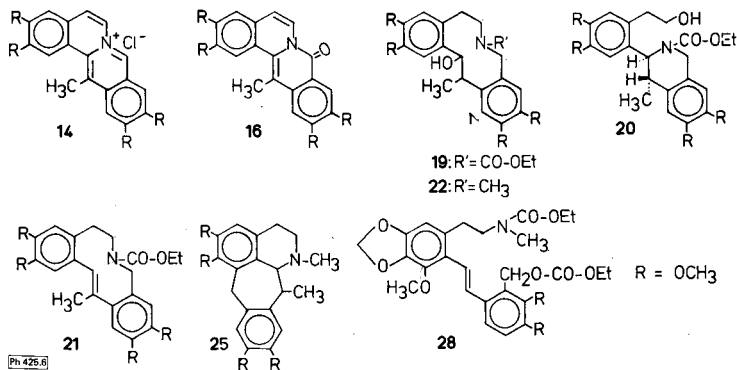


Abb. 6

ein Diastereomerenpaar erhielt. Wir isolierten jedoch die Diastereomerenpaare **3** und **3a** (3:2) (Abb. 1). Die ¹H-NMR-Spektren zeigt Tab. 1:

Tab. 1: NMR-Spektren von **3**

	-C-CH ₃	-N-CH ₃	-OCH ₃	Aromaten-H
3	1.46	2.60	3.33 (3H) 3.83 (6H) 3.90 (3H)	5.48 6.48 6.78 6.82
3a	1.07	2.00	3.90 (12H)	6.72 (2H) 6.92 (1H) 6.97 (1H)

Analog²⁶⁾ haben wir **3** erythro- und **3a** threo-Konfiguration zugeordnet. Eine 2. Synthese für **3** und **3a** sollte über die diastereomeren 9-Methylaudanosine **24** und **24a** führen (Abb. 1), die wir durch Hydroxymethylierung zu **3** und **3a** umsetzen wollten. – Aus **13** entstand **13**·CH₃I, das mit NaBH₄ zu **24** und **24a** (1:1) reduziert wurde. Die Hydroxymethylierung dieses Gemisches führte statt zu **3** und **3a** zu zwei neuen Produkten. Beide MS zeigen identische M⁺ und identische Zerfälle (Verlust von ·CH₃ und ·OCH₃). Da beide IR-Spektren keine OH-Bande aufweisen, in den ¹H-NMR-Spektren zwei Aromaten-H fehlen und die MS, verglichen mit **24** und **24a**, um 12 mu größere M⁺ zeigen, muß der Benzylrest über eine CH₂-Gruppe mit dem Tetrahydroisochinolinrest verbunden sein: folglich sind die diastereomeren Benzocycloheptisochinoline **25** (Abb. 6) entstanden. – Eine analoge Verbindung erhielt Kametani³¹⁾ bei der entspr. Umsetzung von Laudanosin. – **3** wurde mit CAE/KOH umgesetzt, um **4** zu erhalten: Das Produkt zeigt jedoch ein **3** sehr ähnliches ¹H-NMR-Spektrum, in dem das N-Methylsignal nicht verschoben und eine Ethylgruppe erkennbar ist. Da zudem die OH-Bande fehlt, handelt es sich um den Ester **26** (Abb. 1). – Das Gemisch von **3** und **3a** reagiert mit CAE/KOH zu **26** und dem diastereomeren Ethoxycarbonat **26a**.

Das im Vergleich zu **1** und seinem Racemat unerwartete Verhalten von **3** gegenüber CAE erklären wir mit einer zu großen Gruppenthäufung im Übergangszustand. Dafür spricht auch die Umsetzung des Macrantalins (**27**)³²⁾ mit CAE: es entsteht das Stilben **28** (Abb. 6). Hier hemmt die OCH₃-Gruppe an C-1 den intramolekularen Rückseitenangriff. Somit stehen die Ergebnisse des CAE-Abbaus an **3** und **27** im Einklang mit einem Inversionsmechanismus¹⁾.

Experimenteller Teil

Allgem. Angaben: s. S. 268.

2-Ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(2-iodmethyl-veratryl)-6,7-methylenedioxy-isochinolin (**9**)

0,34 g (1 mmol) **8** werden in 30 ml absol. Aceton unter Erwärmen gelöst, mit 0,90 g (6 mmol) trockenem NaI und 0,12 g (1,1 mmol) CAE versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen

wird der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen, entstandenes I_2 mit $Na_2S_2O_5$ reduziert und die Lösung mit $CHCl_3$ extrahiert. Das Solvens wird mit Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert: gelbes Öl, das durch SC (Kieselgel; $CHCl_3$) gereinigt und aus Ether kristallisiert wird: schwach gelbe Kristalle, Ausb. 0,40 g (74 %), Schmp. 100° (Zers.). $C_{23}H_{26}INO_6$ (539.4). IR (KBr): 1685 cm^{-1} (CO). 1H -NMR: δ (ppm) = 1.08, 1.27 ($2 \times s$; J = 7 Hz, zusammen 3H, $-CH_2-CH_3$), 2.67–4.17 (m; 8H, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_3$), 3.80 (s; 3H, $-OCH_3$), 3.97 (s; 3H, $-OCH_3$), 4.47, 4.57 ($2 \times s$; zusammen 2H, $-CH_2-J$), 5.20 (t; J = 7 Hz, 1H, $-N-CH-$), 5.85 (s; 2H, $-O-CH_2-O-$), 5.85, 6.03, 6.38, 6.58, 6.63, 6.72, 6.85 ($7 \times s$; zusammen 4H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{\max} (loge) = 224 (sh; 3.90), 288 nm (3.51).

2-Ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(2-methoxymethyl-veratryl)-6,7-methylenedioxy-isochinolin (10)

0,32 g (0,6 mmol) **9** werden in 4 ml Methanol und 20 ml gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gelöst und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird mit Chloroform extrahiert, das Lösungsmittel mit Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert: das Öl wird durch SC (Kieselgel; MeOH) gereinigt und kristallisiert aus Ether, Ausb. 0,21 g (80 %), Schmp. 106° . $C_{24}H_{29}NO_7$ (443.5) Ber. C 65,0 H 6,59 Gef. C 64,7 H 6,57. IR (KBr): 1690 cm^{-1} (CO). MS: m/z = 443 (M^+ , 2 %), 411 (2 %, *381.31), 248 (100 %), 220 (16 %, *195.16), 176 (9 %, *140.80). 1H -NMR: δ (ppm) = 0.97 (t; J = 7 Hz, 3H, $-CH_2-CH_3$), 2.63 (s; 3H, $-CH_2-OCH_3$), 2.73–3.75 (m; 6H, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_3$), 3.80 (s; 6H, $-OCH_3$), 4.57 (s; 2H, $-CH_2-O-$), 5.20 (t; J = 7 Hz, 1H, $-N-CH-$), 5.87 (s; 2H, $-O-CH_2-O-$), 6.57 (s; 2H, Aromaten-H), 6.77 (s; 2H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{\max} (loge) = 235 (sh; 3.82), 288 nm (3.61).

1-(2-Chlormethyl-veratryl)-2-ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-methylenedioxy-isochinolin (11)

1,02 g (3 mmol) **8** werden mit 10 ml CAE 72 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird der Niederschlag abgetrennt und mit Ether gewaschen: **8** (0,80 g, 78 %). Überschüssiges CAE wird abdestilliert und der Rückstand durch SC (Kieselgel; Ether) gereinigt: farblose Kristalle. Ausb. 0,10 g (7 %), Schmp. $103\text{--}105^\circ$, die Lit. Ausbeute¹⁴⁾ (81 %) war nicht zu reproduzieren. $C_{23}H_{26}ClNO_6$ (447.9) Ber. C 61,7 H 5,85 Gef. C 61,4 H 5,86. IR (KBr): 1690 cm^{-1} (CO). 1H -NMR: δ (ppm) = 1.07, 1.30 ($2 \times t$; J = 7 Hz, zusammen 3H, $-CH_2-CH_3$), 2.70–4.35 (m; 8H, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_3$), 3.87 (s; 3H, $-OCH_3$), 3.95 (s; 3H, $-OCH_3$), 4.75 (s; 2H, $-CH_2Cl$), 5.25 (t; J = 7 Hz, 1H, $-N-CH-$), 5.92 (s; 2H, $-O-CH_2-O-$), 5.92, 6.10, 6.47, 6.65, 6.77, 6.83 ($6 \times s$; zusammen 4H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{\max} (loge) = 219 (4.18), 238 (sh; 4.00), 291 nm (3.85). – Hanaoka¹⁴⁾ gibt für **11** keine Daten an.

cis-5,8,13,13a-Tetrahydro-2,3,10,11-tetramethoxy-13-methyl-6H-dibenzo[a,g]chinolizin (5)

Zu 0,50 g $NaBH_4$ in 20 ml 50proz. Ethanol werden langsam (Entfärbung abwarten) 0,46 g (1 mmol) **14**-Perchlorat in ca. 50 ml 50proz. Ethanol getropft. Es wird 2 h unter Rückfluß erhitzt, das Produkt nach Abkühlen der Lösung, Abdestillieren des Lösungsmittels und Aufnahme des Rückstandes mit Wasser mit $CHCl_3$ extrahiert. Die org. Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Die so erhaltenen Kristalle sind reines *trans*-Chinolizidin **5**. Ausb. 0,33 g (89 %), Schmp. 146° (Lit.²¹⁾: 154° . $C_{22}H_{27}NO_4$ (369.5) 1H -NMR: δ (ppm) = 0.97 (d; J = 7 Hz, 3H, $-CH-CH_3$), 2.67–3.86 (m; 8H, $-CH_2-$, $-CH-N-$, $-CH-CH_3$), 3.87 (s; 12H, $-OCH_3$), 6.58 (s; 1H, Aromaten-H), 6.60 (s; 1H, Aromaten-H), 6.70 (s; 2H, Aromaten-H).

9-Methyl-norlaudanosin (17)

3,53 g (10 mmol) **13** werden mit 0,50 g Raney-Ni in 125 ml Ethanol 8 h bei 150° und 200 atm hydriert. Raney-Ni wird abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert. Das Öl wird sc (Kieselgel; Methanol) gereinigt: farblose Kristalle, Ausb. 3,25 g (91 %), Schmp. $93\text{--}94^\circ$. $C_{21}H_{27}NO_4$ (357.5) Ber. C 70,6 H 7,61 Gef. C 70,2 H 7,48. 1H -NMR: δ (ppm) = 1.47 (d; J = 7 Hz, 3H, $-CH-CH_3$), 2.48–4.23 (m; 7H,

$-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}$, $-\text{N}-\text{CH}$ -, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 3.72 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.83 (s; 9H, $-\text{OCH}_3$), 6.52–6.85 (m; 5H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 217 (4.13), 230 (4.19), 281 nm (3.72).

trans-5,8,13,13a-Tetrahydro-2,3,10,11-tetramethoxy-13-methyl-6H-dibenzo[a,g]chinolizin (**12**)

1,07 g (3 mmol) **17** in 10 ml 2N-HCl und 5 ml Methanol werden erwärmt, mit 3 ml Formalin versetzt und 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird neutralisiert und mit CHCl_3 extrahiert. Das Solvens wird mit Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert: farblose Kristalle, die aus Toluol umkristallisiert werden: *cis*-Chinolizidin **12**, Ausb. 0,98 g (88 %), Schmp. 148–150° (Lit.³) 148°. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.50 (d; J = 7 Hz, 3H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.70–3.73 (m; 8H, $-\text{CH}_2-$, $-\text{N}-\text{CH}$ -, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 3.85 (s; 6H, $-\text{OCH}_3$), 3.88 (s; 6H, $-\text{OCH}_3$), 6.57 (s; 1H, Aromaten-H), 6.67 (s; 1H, Aromaten-H), 6.73 (s; 1H, Aromaten-H), 6.80 (s; 1H, Aromaten-H). – Das Spektrum stimmt nicht in allen Einzelheiten mit dem von Rapoport³) publizierten überein.

6-Ethoxycarbonyl-5,6,7,8,13,14-hexahydro-13-hydroxy-2,3,10,11-tetramethoxy-14-methyl-dibenz[c,g]azecin (**19**)

1,11 g (3 mmol) **12** werden in 90 ml absol. Aceton mit 2,70 g (18 mmol) trockenem NaI und 0,36 g (3,3 mmol) CAE 20 h unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie **9**. Die Kristalle werden mit 40 ml Ether gewaschen: **12** (0,35 g, 31 %). Die etherische Lösung wird eingengt: farbloses Öl von **19**, das langsam aus Ether kristallisiert; Ausb. 0,80 g (47 %), Schmp. 60–62°. $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_7$ (459.5) IR (KBr): 1690 (CO), 3450 cm^{-1} (breit; OH). MS: m/z 441 (100 %), 426 (14 %), 410 (54 %), 368 (20 %), 339 (23 %), 338 (21 %), 264 (66 %), 262 (15 %), 236 (14 %), 151 (83 %). MS-HR: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_4$: Ber. 264.12350 Gef. 264.12357 (Δ m 0,07; 0,2 ppm) $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4$: Ber. 236.09216 Gef. 236.09228 (Δ m 0,10; 0,4 ppm).

6-Ethoxycarbonyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,3,10,11-tetramethoxy-14-methyl-dibenz[c,g]azecin (**21**)

0,23 g (0,5 mmol) **19** werden mit 3 ml H_3PO_4 5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Neutralisation wird die Lösung mit CHCl_3 extrahiert und die org. Phase mit Wasser gewaschen. Das nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Abziehen des CHCl_3 erhaltene Öl wird sc (Kieselgel; Dichlormethan/Essigester 1:1) gereinigt: amorpher Feststoff. Ausb. 0,20 g (90 %). Schmp. 70° (Zers.). $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ (441.5). IR (KBr): 1690 cm^{-1} (CO). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.23 (t; J = 7 Hz, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.40–3.80 (m; 6H, $-\text{CH}_2-$), 2.43 (s; $-\text{CH}_3$), 3.83 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.87 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.90 (s; 6H, $-\text{OCH}_3$), 4.13 (q; J = 7 Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 6.58 (s; 1H), 6.90–7.02 (m; 4H) UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 224 (4.45), 288 nm (4.07).

5,6,7,8,13,14-Hexahydro-13-hydroxy-2,3,10,11-tetramethoxy-6,14-dimethyl-dibenz[c,g]azecin (**22**)

0,23 g (0,5 mmol) **19** werden in 5 ml absol. THF gelöst und zu 0,04 g (1 mmol) LiAlH_4 in 2 ml absol. Ether getropft. Die Lösung wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird wie üblich mit H_2O und NH_4Cl -Lösung aufgearbeitet. Die org. Phase wird dekantiert und der Niederschlag mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden nach Trocknen mit Na_2SO_4 eingengt: farblose Kristalle, Ausb. 0,18 g (90 %), Schmp. 136–137°. $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ (401.5). IR (KBr): 3400 cm^{-1} (breit; OH). MS (~12 eV): m/z = 383 (100 %), 368 (26 %), 352 (58 %). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 0.80 (d; J = 7 Hz, 3H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.30–4.17 (m; 7H, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.60 (s; 3H, $-\text{NCH}_3$), 3.77 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.87 (s; 6H, $-\text{OCH}_3$), 3.92 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.67 (d; J = 2 Hz, 1H, $-\text{CH}-\text{OH}$), 6.57–7.03 (m; 4H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 228 (sh; 4.19), 284 nm (3.74).

6'-Hydroxymethyl-9-methyl-papaverin (**23**)

0,72 g (8 mmol) Trioxan werden in 75 ml Eisessig und 5 ml konz. HCl gelöst und 2,30 g (6 mmol) **13** zugesetzt. Die Lösung wird 12 h bei 60° gehalten, nach Abkühlen mit 800 ml Wasser verdünnt, mit

40proz. NaOH neutralisiert und mit CHCl_3 extrahiert. Das Solvens wird mit Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert, die Kristalle werden aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 1,80 g (78 %), Schmp. 163° . $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (383.4) Ber. C 68.9 H 6.57 Gef. C 68.9 H 6.48. IR (KBr): 3220 cm^{-1} (OH). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.83 (d; $J = 7\text{ Hz}$, 3H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 3.63 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.83 (s; 6H, $-\text{OCH}_3$), 3.97 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.83 (d; $J = 2\text{ Hz}$, 2H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$), 5.27 (q; $J = 7\text{ Hz}$, 1H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 6.67 (s; 1H, Aromaten-H), 6.93 (s; 1H, Aromaten-H), 7.07 (s; 1H, Aromaten-H), 7.48, 8.50 (AB; $J = 6\text{ Hz}$, 2H, Aromaten-H), 7.57 (s; 1H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{max} (loge) = 240 (4.28), 266 (3.63), 276 (3.65), 312 (3.45), 323 nm (3.51).

6'-Hydroxymethyl-9-methyl-papaverin-N-methiodid (**23** · CH_3I)

1,53 g (4 mmol) **23** werden in 20 ml CH_3I gelöst und 48 h unter Rückfluß erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird mit Ether gewaschen. Ausb. 2,02 g (96 %), Schmp. 228° (Rohprodukt). $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{I}$ (525.3) Ber. C 52.6 H 5.33 Gef. C 51.9 H 5.24. IR (KBr): 3340 cm^{-1} (breit; OH). UV (Methanol): λ_{max} (loge) = 221 (4.32), 228 (sh; 3.99), 257 (4.30), 287 (sh; 3.32), 314 (3.54), 338 nm (sh; 3.43).

Diastereomere 6'-Hydroxymethyl-9-methyl-laudanosine **3**, **3a**

5,25 g (10 mmol) **23** · CH_3I in 600 ml absol. Ethanol werden bei 0° zu 1,50 g NaBH_4 in 10 ml absol. Ethanol getropft. Nach 5 h Rühren bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Die wäßrige Phase wird mit CHCl_3 extrahiert, dieses mit Na_2SO_4 getrocknet und abgezogen. Die aus Ether erhaltenen Kristalle bestehen aus den Diastereomerenpaaren **3** (60 %) und **3a** (40 %). Durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol werden **3** und **3a** getrennt; **3a** wird aus Toluol umkristallisiert.

3: Ausb. 2,31 g (57 %), Schmp. 164° . $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ (401.4) Ber. C 68.8 H 7.73 Gef. C 68.5 H 7.62. IR (KBr): 3140 cm^{-1} (OH). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.46 (d; $J = 7\text{ Hz}$, 3H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 1.90–3.73 (m; 6H, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{N}-\text{CH}_2-$), 2.60 (s; 3H, $-\text{NCH}_3$), 3.33 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.83 (s; 6H, $-\text{OCH}_3$), 3.90 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.20, 4.82 (AB; $J = 11\text{ Hz}$, 2H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$), 5.48 (s; 1H, Aromaten-H), 6.48 (s; 1H, Aromaten-H), 6.78 (s; 1H, Aromaten-H), 6.82 (s; 1H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{max} (loge) = 232 (sh; 3.97), 285 nm (3.78).

3a: Ausb. 1,53 g (38 %), Schmp. $136\text{--}137^\circ$. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.07 (d; $J = 7\text{ Hz}$, 3H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.00 (s; 3H, $-\text{NCH}_3$), 2.15–5.10 (m; 8H, $-\text{CH}_2-$, $-\text{N}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$), 3.90 (s; 12H, $-\text{OCH}_3$), 6.72 (s; 2H, Aromaten-H), 6.92 (s; 1H, Aromaten-H), 6.97 (s; 1H, Aromaten-H).

9-Methylpapaverin-N-methiodid (**13** · CH_3I)

3,53 g (10 mmol) **13** werden in 30 ml CH_3I 24 h unter Rückfluß erhitzt. Überschüssiges CH_3I wird abdestilliert und der kristalline Rückstand mit Ether gewaschen: farblose Kristalle, Ausb. 4,70 g (95 %), Schmp. $189\text{--}191^\circ$. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{I}$ (495.4) Ber. C 53.3 H 5.25 Gef. C 53.1 H 5.01. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.10 (d; $J = 7\text{ Hz}$, 3H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 3.70 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.80 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.85 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.12 (s; 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.77 (s; 3H, $-\text{N}^+-\text{CH}_3$), 5.52 (q; $J = 7\text{ Hz}$, 1H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 6.77 (s; 1H, Aromaten-H), 6.90 (s; 2H, Aromaten-H), 7.38 (s; 1H, Aromaten-H), 7.77 (s; 1H, Aromaten-H), 8.40, 8.88 (AB; $J = 7\text{ Hz}$, 2H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{max} (loge) = 223 (4.54), 254 (4.70), 288 (sh; 3.72), 317 (3.96), 339 nm (sh; 3.83).

Diastereomere 9-Methylaudanosine **24**, **24a**

2,48 g (5 mmol) **13** · CH_3I werden in 400 ml absol. Ethanol gelöst und bei 0° zu 1,00 g NaBH_4 in 5 ml absol. Ethanol getropft. Es wird 24 h bei Raumtemp. gerührt und wie bei **3**, **3a** aufgearbeitet. – Das erhaltene Öl wird sc (Kieselgel; Methanol) gereinigt: farblose Kristalle von **24** und **24a** (Verhältnis

1 : 1), Ausb. 1,52 g (82 %). – Durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol kann **24a** rein erhalten werden. Schmp. 98°. $C_{22}H_{29}NO_4$ (371.4) Ber. C 71.1 H 7.81 Gef. C 70.5 H 7.86. 1H -NMR: δ (ppm) = 1.15 (d; J = 7 Hz, 3H, $-CH-CH_3$), 2.57–3.77 (m; 6H, $-CH_2-$, $-N-CH-$, $-CH-CH_3$), 2.65 (s; 3H, $-NCH_3$), 3.60 (s; 3H, $-OCH_3$), 3.90 (s; 9H, $-OCH_3$), 6.00 (s; 1H, Aromaten-H), 6.67–6.90 (m; 4H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 229 (sh; 4.03), 281 nm (3.71). Das durch fraktionierte Kristallisation erhaltene **24** (s.o.) ist mit 10 % **24a** verunreinigt, Schmp. 85–87°.

24: 1H -NMR: δ (ppm) = 1.40 (d; J = 7 Hz, 3H, $-CH-CH_3$), 2.42 (s; 3H, $-NCH_3$), 2.57–3.77 (m; 6H, $-CH_2-$, $-N-CH-$, $-CH-CH_3$), 3.43 (s; 3H, $-OCH_3$), 3.78 (s; 3H, $-OCH_3$), 3.87 (s; 6H, $-OCH_3$), 5.72 (s; 1H, Aromaten-H), 6.53–6.80 (m; 4H, Aromaten-H).

1,2,3,7,12,12a-Hexahydro-5,6,9,10-tetramethoxy-1,12-dimethyl-benzo[5,6]cyclohept[1,2,3-i,j]-isochinolin **25**, **25a**

0,93 g (2,5 mmol) **24** und **24a** (1 : 1) werden mit 0,30 g (3,3 mmol) Trioxan in 30 ml Eisessig und 2 ml konz. HCl 12 h auf 60° erhitzt. Die Lösung wird nach dem Abkühlen mit 500 ml Wasser verdünnt, mit 40proz. NaOH neutralisiert und mit $CHCl_3$ extrahiert. Das Solvens wird mit Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert: farbloses Öl, das sc (Kieselgel; Essigester) getrennt wird. Fraktion 1 (Rf 0,6): farbloses Öl, das aus Ether kristallisiert:

25: (0,38 g, 40 %), Schmp. 115–116°. $C_{23}H_{29}NO_4$ (383.5) MS: m/z = 383 (M^+ , 100 %), 368 (66 %), 352 (60 %), 204 (22 %). 1H -NMR: δ (ppm) = 0.80 (d; J = 7 Hz, 3H, $-CH-CH_3$), 2.60 (s; 3H, $-NCH_3$), 2.62–3.83 (m; 5H, $-CH_2-$, $-CH-CH_3$), 3.77 (s; 3H, $-OCH_3$), 3.87 (s; 6H, $-OCH_3$), 3.90 (s; 3H, $-OCH_3$), 4.17 (s; 2H, $-CH_2-$), 6.60 (s; 2H, Aromaten-H), 6.80 (s; 1H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 216 (4.57), 286 nm (3.65).

Fraktion 2 (Rf 0,4): farbloses Öl von **25a**, das nicht kristallisiert (0,17 g, 18 %). MS: m/z = 383 (M^+ , 100 %), 368 (58 %), 352 (69 %), 204 (50 %). 1H -NMR: δ (ppm) = 1.53 (d; J = 7 Hz, 3H, $-CH-CH_3$), 2.55 (s; 3H, $-NCH_3$), 2.57–3.93 (m; 7H, $-CH_2-$, $-CH-CH_3$), 3.80 (s; 6H, $-OCH_3$), 3.85 (s; 6H, $-OCH_3$), 6.50 (s; 1H, Aromaten-H), 6.57 (s; 1H, Aromaten-H), 6.73 (s; 1H, Aromaten-H).

6'-Ethoxycarbonyloxymethyl-9-methyl-laudanosin (**26**)

0,80 g (2 mmol) **3** werden in 10 ml $CHCl_3$ /Ether (1 : 1) gelöst, zweimal mit 10 ml 15proz. KOH und 1,5 ml CAE versetzt und je 2 h geschüttelt. Anschließend wird nochmals mit 5 ml 15proz. KOH geschüttelt. Nach Stehen über Nacht wird die org. Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit N-HCl ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das so erhaltene Öl kristallisiert aus Ether. Ausb. 0,72 g (81 %), Schmp. 197–200°. $C_{26}H_{35}NO_7$ (473.5) Ber. C 66.0 H 7.40 Gef. C 65.7 H 7.29. IR (KBr): 1735 cm^{-1} (CO). 1H -NMR: δ (ppm) = 1.28 (t; J = 7 Hz, 3H, $-CH_2-CH_3$), 1.42 (d; J = 7 Hz, 3H, $-CH-CH_3$), 2.42–3.80 (m; 6H, $-CH_2-$, $-N-CH-$, $-CH-CH_3$), 2.45 (s; 3H, $-NCH_3$), 3.43 (s; 3H, $-OCH_3$), 3.85 (s; 3H, $-OCH_3$), 3.88 (s; 6H, $-OCH_3$), 4.18 (q; J = 7 Hz, 2H, $-CH_2-CH_3$), 4.57 (d; J = 5 Hz, 2H, $-CH_2-O-$), 5.70 (s; 1H, Aromaten-H), 6.58 (s; 1H, Aromaten-H), 6.82 (s; 1H, Aromaten-H), 6.87 (s; 1H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 232 (4.16), 282 nm (3.88).

2-[β -(N-Ethoxycarbonyl-N-methyl-aminoethyl)-6-methoxy-4,5-methylenedioxy-2'-(ethoxycarbonyloxymethyl)-3',4'-dimethoxy-stilben (**28**)

0,04 g (0,1 mmol) Macrantalin (**27**) wurden analog **3** mit CAE/KOH umgesetzt. – **28** fiel ölig an und wurde sc gereinigt (Kieselgel/Essigsäureethylester). Ausb. 0,042 g (73 %). $C_{28}H_{35}NO_{10}$ (545.5). IR (Film) 1700 (CO), 1750 cm^{-1} (CO). MS: m/z = 545 (29 %), 473 (21 %), 455 (4 %, *437.68), 352 (51 %), 339 (40 %), 338 (50 %), 292 (36 %), 164 (100 %). 1H -NMR: δ (ppm) = 1.13 (t, J = 7 Hz, 6H, $-CH_2-CH_3$), 2.77–4.50 (m, 8H, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_3$), 2.83 (s, 3H, $-NCH_3$), 3.83 (s, 3H, $-OCH_3$), 3.87 (s,

3H, -OCH₃), 3.93 (s, 3H, -OCH₃), 5.33 (s, 2H, -CH₂-O-), 5.88 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 6.08 (s, 1H, Aromaten-H), 6.73–7.52 (m, 4H, Aromaten-H, -CH=CH-). UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 309 (4.04), 2.90 nm (3.95).

Literatur

- 1 W. Wiegrebe, S. Prior und K.K. Mayer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 315, 262 (1982).
- 2 J. A. D. Jeffreys, *J. Chem. Soc. C* 1955, 79.
- 3 R. T. Dean und H. Rapoport, *J. Org. Chem.* 43, 4183 (1978).
- 4 T.R. Govindachari, K. Nagarajan, R. Charubala, B.R. Pai und P.S. Subramanian, *Indian J. Chem.* 8, 769 (1970).
- 5 C. K. Yu, D. B. MacLean, R. G. A. Rodrigo und R. H. F. Manske, *Can. J. Chem.* 48, 3673 (1970).
- 6 T. Kametani, H. Matsumoto, Y. Satoh, N. Nemoto und K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1977, 376.
- 7 M. Cushman, J. Gentry und F. W. Dekow, *J. Org. Chem.* 42, 1111 (1977).
- 8 M. Cushman und F. W. Dekow, *J. Org. Chem.* 44, 407 (1979).
- 9 M. Shamma, C. D. Jones und J. A. Weiss, *Tetrahedron* 25, 4347 (1969).
- 10 B. R. Pai, K. Nagarajan, H. Suguna und S. Natarajan, *Heterocycles* 9, 1287 (1978).
- 11 H. W. Bersch, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 291, 595 (1958).
- 12 H. Rönsch, *Phytochemistry* 16, 691 (1977).
- 13 W. Awe, H. Wichmann und R. Buerhop, *Chem. Ber.* 90, 1997 (1957).
- 14 M. Hanaoka, K. Nagami und T. Imanishi, *Heterocycles* 12, 497 (1979).
- 15 E. Späth und N. Polgar, *Chem. Ber.* 59, 2787 (1926).
- 16 W. Wiegrebe, U. Krüger, H. Reinhart und L. Faber, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 301, 50 (1968).
- 17 W. Wiegrebe, D. Sasse, H. Reinhart und L. Faber, *Z. Naturforsch.* 25b, 1408 (1970).
- 18 P. Mathieu und J. Gardent, *C. R. Acad. Sci.* 267, 1416 (1968).
- 19 S. Pavelka und J. Kovar, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 41, 3654 (1976).
- 20 M. Shamma und V. St. Georgiev, *Tetrahedron* 32, 211 (1976).
- 21 P. Mathieu und J. Gardent, *C. R. Acad. Sci.* 270, 835 (1970).
- 22 W. Awe und H. Unger, *Chem. Ber.* 70, 472 (1937).
- 23 W. Awe, J. Thum und H. Wichmann, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 293, 907 (1960).
- 24 S. V. Kessar, Y. P. Gupta, P. Singh, S. K. Gupta und A. K. Nanda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 885.
- 25 L. E. Craig und D. S. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.* 70, 2784 (1948).
- 26 M. Shamma und C. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 4943 (1970).
- 27 M. Hanaoka, K. Nagami, S. Horima und T. Imanishi, *Heterocycles* 15, 297 (1981).
- 28 I. Sallay und R. H. Ayers, *Tetrahedron* 19, 1397 (1963).
- 29 S. Teitel, J. Borgese und A. Brossi, *Helv. Chim. Acta* 56, 554 (1973).
- 30 P. B. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 3115 (1956).
- 31 T. Kametani, M. Takemura, K. Takahashi, M. Takeshita, M. Ihara und F. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1975, 1012.
- 32 G. Sariyar und J. D. Phillipson, *Phytochemistry* 16, 2009 (1977).