

Joachim Knabe*) und Klaus Detering¹⁾

Dihydroisochinolinumlagerung, V^{2,3)}

Zum Mechanismus der prototropen Umlagerung von 2-Methyl-1.2-dihydro-papaverin

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig
(Eingegangen am 31. März 1966)

Bei der Behandlung eines Gemisches von 2-Methyl-1.2-dihydro-papaverin und 2-Methyl-1.2-dihydro-barbonin mit verdünnter Säure entstehen nicht zwei, sondern vier 3.4-Dihydroisochinoliniumsalze. Dies ist ein Beweis, daß die prototrope Umlagerung von 2-Methyl-1.2-dihydro-papaverin nicht *intra*-, sondern *intermolekular* abläuft. Die Struktur der Umlagerungsprodukte wird durch Synthese gesichert.

Für die von uns aufgefundene prototrope Umlagerung von 2-Methyl-1.2-dihydro-papaverin³⁻⁶⁾ nahmen wir ursprünglich als möglichen Reaktionsmechanismus eine Art „Allylumlagerung mit innerer Rückkehr“^{5,6)} an, mit dem allerdings gegenüber einer normalen Allylumlagerung bemerkenswerten Unterschied, daß es hier zu einer Lösung und zur Neubildung einer C—C-Bindung kommt. Die vorliegenden Untersuchungen dienen der Überprüfung dieser Hypothese. Es mußte geklärt werden, ob die neue Umlagerung tatsächlich *intramolekular* verläuft, wie es die postulierte Allylumlagerung mit innerer Rückkehr fordert, oder ob die Reaktion *intermolekular* abläuft. Die Klärung dieser Frage sollte mit Hilfe des Barbonins[®] oder Perparins[®] geschehen, einer Verbindung, in der die vier Methoxylgruppen des Papaverins durch vier Äthoxylgruppen ersetzt sind.

Wird ein Gemisch von Papaverinmethojodid (**1a**) und Barboninmethojodid (**1b**) mit Lithiumalanat zu den entsprechenden Enaminen reduziert und werden diese 1.2-Dihydro-isochinoline dann mit Säure behandelt, so dürfen bei *intramolekularer* Umlagerung nur die zwei 3.4-Dihydro-isochinoliniumverbindungen **2a** und **2b** entstehen, bei *intermolekularer* dagegen vier (**2a** bis **2d**). Voraussetzung ist, daß sich 2-Methyl-1.2-dihydro-barbonin mit Säure analog 2-Methyl-1.2-dihydro-papaverin zum 3.4-Dihydro-isochinoliniumsalz **2b** umlagert. In einem Vorversuch wurde festgestellt, daß das der Fall ist.

*) Neue Anschrift: Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, 66 Saarbrücken.

1) Teilergebnis der Dissertat. K. Detering, Techn. Hochschule Braunschweig 1966.

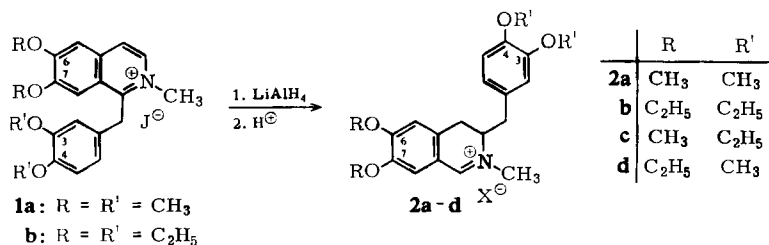
2) Vorgetragen auf der Hauptversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft am 25. 10. 1965 in Berlin.

3) Als I. Mitteil. dieser Reihe gilt I. c. 4), als II. Mitteil. I. c. 5), als III. Mitteil. I. c. 6); IV. Mitteil.: J. Knabe und N. Ruppenthal, Arch. Pharmaz. **299**, 159 (1966).

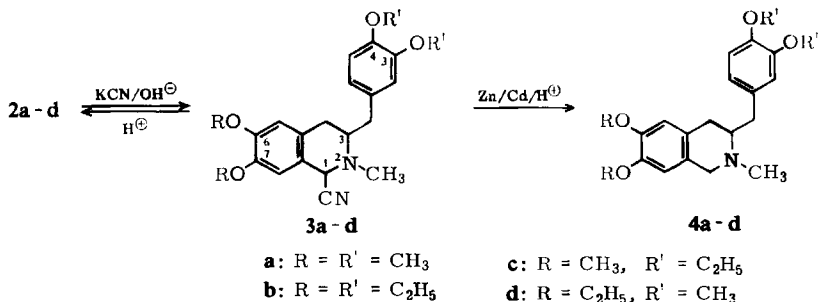
4) J. Knabe, J. Kubitz und N. Ruppenthal, Angew. Chem. **75**, 981 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **2**, 689 (1963).

5) J. Knabe und J. Kubitz, Arch. Pharmaz. **297**, 129 (1964).

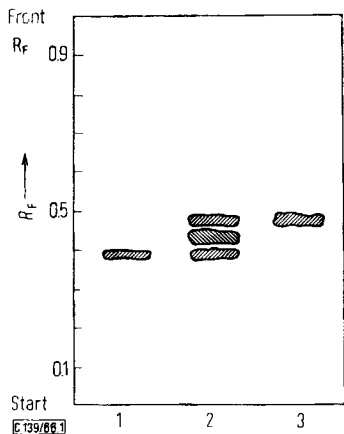
6) J. Knabe und N. Ruppenthal, Naturwissenschaften **51**, 482 (1964).



Die Isolierung des Gemisches der Umlagerungsprodukte **2a**–**d** erfolgte in Form der Pseudocyanide **3a**–**d**.



Diese gaben im Dünnschichtchromatogramm (DC) drei deutlich getrennte Flecke, von denen der mittlere (R_F 0.42) größer war als die beiden anderen (Abbild. 1).



Abbild. 1

Kieselgel G DC: Pseudocyanide (Fließmittel 1, Laufstrecke 13 cm)

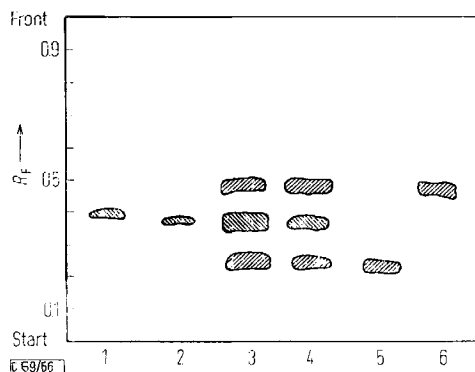
1. 6.7-Dimethoxy-2-methyl-3-[3.4-dimethoxybenzyl]-1-cyan-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (**3a**)
2. Umlagerungsgemisch (als Pseudocyanide)
3. 6.7-Diäthoxy-2-methyl-3-[3.4-diäthoxybenzyl]-1-cyan-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (**3b**)

Die Substanz R_F 0.48 stimmt in der Laufstrecke mit authentischem Pseudocyanid **3b**, die Substanz R_F 0.39 mit authentischem **3a** überein.

In der Hoffnung, eine Auftrennung des in der Mitte befindlichen Fleckes zu erzielen, wurde das Pseudocyanidgemisch mit amalgamiertem Zink/Cadmium-Gemisch⁷⁾ zu den Tetrahydroisochinolin **4a**–**d** hydriert. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte jedoch im Prinzip das gleiche Bild, nur daß die Flecke weiter auseinander lagen.

⁷⁾ W. Awe und H. Unger, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 475 (1937).

Die Substanz R_F 0.48 stimmte in der Laufstrecke mit authentischem Tetrahydroisochinolin **4b**, die Substanz R_F 0.25 mit authentischem **4a** überein (Abbild. 2).



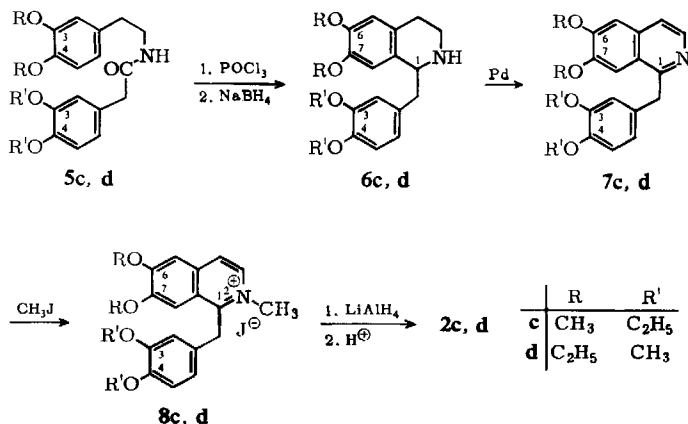
Abbild. 2. Kieselgel G DC: Tetrahydroisochinoline (Fließmittel II, Laufstrecke 13 cm)

1. 6,7-Diäthoxy-3-[3,4-dimethoxy-benzyl]-Verbindung **4d**
2. 6,7-Dimethoxy-3-[3,4-diäthoxy-benzyl]-Verbindung **4c**
3. Umlagerungsgemisch (als Tetrahydroisochinoline)
4. Gemisch von synthetischem **4a—d**
5. 6,7-Dimethoxy-3-[3,4-dimethoxy-benzyl]-Verbindung **4a**
6. 6,7-Diäthoxy-3-[3,4-diäthoxy-benzyl]-Verbindung **4b**

Chromatographisch konnte nachgewiesen werden, daß es sich bei dem mittleren Fleck des Tetrahydroisochinolingemisches nicht um Laudanosin bzw. 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-barbonin handelt¹⁾. Damit war klar, daß bei der Umlagerung der aus **1a** und **1b** mit LiAlH_4 entstandenen 1,2-Dihydro-isochinoline nicht *zwei*, sondern mindestens *drei*, wahrscheinlich jedoch die *vier* Umlagerungsprodukte **2a—d** entstanden waren.

Um diese Annahme zu beweisen, wurden die Verbindungen **2c** und **2d** synthetisiert. Nach Umwandlung in die Tetrahydroisochinoline **4c** und **4d** liegen sie im DC an der gleichen Stelle wie der mittlere Fleck (Abbild. 2).

Die Synthese von **2c** und **2d** nahmen wir folgendermaßen vor:



Zur Absicherung der DC-Befunde wurde die Trennung der Tetrahydroisochinoline **4a** – **d** durch Gaschromatographie⁸⁾ versucht, da die in der Literatur^{9, 10)} angegebenen Alkaloidtrennungsmethoden durchaus erfolgversprechend erschienen. Da **4a** – **d** gleiche Grundstruktur besitzen und als Glieder einer homologen Reihe angesehen werden können, war zumindest eine Auftrennung entsprechend ihrem Mol.-Gew. zu erwarten; eine Trennung von **4c** und **4d** erschien allerdings fraglich.

In Vorversuchen mit Papaverin und Laudanosin zeigte es sich, daß bei Verwendung der üblichen metallischen Einspritzkammer und von Säulen aus V2-A-Stahl und Kupfer die Alkaloide nicht erfaßt werden konnten, da bei den erforderlichen Temperaturen von etwa 250° vermutlich eine durch das Metall bedingte Thermolyse stattfand. Bei Verwendung silikonisierter Glaskolonnen und Temperaturprogrammierung war eine gute Trennung der beiden Alkaloide zu erzielen.

Unter den gleichen Bedingungen wurde das Gemisch der authentischen Tetrahydroisochinoline **4a** – **d** chromatographiert, wobei drei Peaks im Intensitätsverhältnis etwa 1 : 2 : 1 entstanden.

Zuerst erschien die Base **4a**, es folgten als ein großer Peak **4c** und **4d**, und zuletzt erschien **4b**. Das reduzierte Umlagerungsgemisch ergab ein in jeder Beziehung mit dem der Syntheseprodukte übereinstimmendes Gaschromatogramm.

Durch diese Ergebnisse ist nachgewiesen, daß die Wanderung des 3.4-Dimethoxybenzylrestes bei der Umlagerung von 2-Methyl-1.2-dihydro-papaverin *intermolekular* erfolgt. Wir glauben, daß es sich bei der prototropen Umlagerung von tertiären 1-Benzyl-1.2-dihydro-isochinolininen um eine Ionenreaktion handelt, bei der der Benzylrest zunächst als Anion abgelöst wird und dann das C-3 nucleophil substituiert.

Unsere Untersuchungen wurden gefördert mit Hilfe von Forschungsmitteln des *Landes Niedersachsen* und des *Fonds der Chemischen Industrie*, wofür wir auch an dieser Stelle danken. K. D. ist der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für eine Sachbeihilfe zu Dank verpflichtet. Den Firmen *Knoll AG*, Ludwigshafen, und *Merck AG*, Darmstadt, danken wir für die Überlassung von Chemikalien.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden im Linström-Schmp.-Block bestimmt und sind unkorrigiert. Die Messung der UV-Spektren erfolgte im Unicam-Spektralphotometer SP 500 und im Beckman-Spektrophotometer DU G-2400 in absol. Methanol, die der IR-Spektren im Beckman-Spektrophotometer IR 5 an KBr-Preßlingen. Die Elementaranalysen wurden entweder im Mikroanalyt. Labor Ilse Beetz, Kronach/Ofr., oder im Pharmaz. Institut der Techn. Hochschule Braunschweig ausgeführt. Wir danken Fräulein *E. Lätzsch* für die Messung der IR-Spektren und Fräulein *M. Holland* für die Ausführung der Elementaranalysen.

⁸⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. *H. Auterhoff* für die freundliche Genehmigung, die gaschromatographischen Versuche im Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Tübingen ausführen zu dürfen, Herrn Dr. *F. Moll* für die Einarbeitung und Unterstützung bei der Durchführung der GC-Trennung.

⁹⁾ *H. A. Lloyd, H. M. Fales, P. F. Highet, W. J. A. Van den Heuvel* und *W. C. Wildman*, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 3791 (1960).

¹⁰⁾ *E. Brochmann-Hanssen* und *A. Baerheim-Svendsen*, *J. pharmac. Sciences* **51**, 1095 (1962).

1. *2-Methyl-1.2.3.4-tetrahydro-barbonin*: 1 g frisch hergestelltes *Barboninmethojodid* (**1b**), Schmp. 207–209° (Lit.¹¹⁾; 210–213°), in verd. Methanol wurde mit NaBH_4 versetzt und nach 3stdg. Stehenlassen noch $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung kristallisierte *2-Methyl-1.2.3.4-tetrahydro-barbonin* aus wenig Petroläther, Schmp. 54–56°. Ausb. 0.44 g (57%). $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 290 nm ($\log \epsilon = 3.83$).

$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_4$ (413.5) Ber. C 72.60 H 8.53 Gef. C 72.42 H 8.46

2. *LiAlH₄-Reduktion von Barboninmethojodid (1b) zu 2-Methyl-1.2-dihydro-barbonin und Umlagerung zu 2b*: 3 g **1b** in 100 ccm Äther und 1.3 g LiAlH_4 wurden unter Rühren 5 Stdn. rückfließend gekocht. Nach Zufügen von weiteren 0.9 g LiAlH_4 wurde 2 Stdn. weitergerührt und erhitzt, danach unter Kühlung mit 100 ccm peroxidfreiem Äther und wenig Wasser versetzt, der Äther dekantiert und der Rückstand 4mal mit Äther ausgekocht. Den vereinigten Ätherlösungen wurde die Base mit 2*n* HCl entzogen und die rotviolette Lösung 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, wobei die Farbe in Gelb umschlug. Nach dem Erkalten wurde zur Entfernung von Nebenprodukten mit NaHCO_3 alkalisch gemacht und 2mal ausgeäthert. Nach Zusatz von konz. *Kaliumcyanid*-Lösung zur alkalischen Lösung fiel **3b** aus, das mit Äther aufgenommen wurde. Aus Äther farblose Nadeln, Schmp. 106–108°, Ausb. 0.7 g (30%).

3b geht in polaren Lösungsmitteln zum Teil in **2b** über, wie sein UV-Spektrum zeigt: $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 255 nm ($\log \epsilon = 4.30$); 320 (4.01); 380 (3.94).

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ (438.5) Ber. C 71.20 H 7.81 Gef. C 70.85 H 7.77

3. *6,7-Dimethoxy-2-methyl-3-[3,4-dimethoxy-benzyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (4a)*: 0.8 g *Pseudocyanid 3a*, Schmp. 115–117°, wurden mit amalgamiertem Zink/Cadmium-Gemisch⁷⁾ reduziert. Bei der Aufarbeitung fiel **4a** als ölige Base an, die aus absol. Äthanol mit 60-proz. *Perchlorsäure* als kristallines *Perchlorat* erhalten wurde. Schmp. 190–191°, Ausb. 0.5 g (54%). $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 285 nm ($\log \epsilon = 3.86$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{ClO}_4$ (457.9) Ber. C 55.08 H 6.16 Gef. C 55.01 H 6.25

4. *6,7-Diäthoxy-2-methyl-3-[3,4-diäthoxy-benzyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (4b)*: 0.65 g **3b** wurden mit amalgamiertem Zink/Cadmium-Gemisch⁷⁾ reduziert. Bei der Aufarbeitung fiel **4b** als Öl an. Nach Reinigung über das ebenfalls ölige *Perchlorat* war **4b** chromatographisch einheitlich. Ausb. 0.5 g (82%). $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 290 nm ($\log \epsilon = 3.87$).

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_4\text{ClO}_4$ (514.0) Ber. C 58.42 H 7.06 Gef. C 58.15 H 7.07

5. Die LiAlH_4 -Reduktion eines Gemisches von *Papaverinmethojodid (1a)* und *Barboninmethojodid (1b)* und Umlagerung der 1.2-Dihydro-isochinoline erfolgte wie unter 2. beschrieben. Aus je 0,6 g **1a** und **1b** wurden 0.27 g eines Gemisches aus **3a**–**d** erhalten.

6. *6,7-Dimethoxy-1-[3,4-diäthoxy-benzyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (6c)*: 10 g *3,4-Diäthoxy-N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-phenylessigsäureamid (5c)* in 40 ccm absol. Benzol wurden mit 3.2 ccm *Phosphoroxchlorid* nach *Bischler-Napierski* cyclisiert. Das gereinigte Ringschlußprodukt wurde in verd. Methanol mit NaBH_4 reduziert, bis das UV-Spektrum das Vorliegen eines Tetrahydroisochinolins anzeigte. **6c** kristallisierte aus absol. Äthanol als *Perchlorat*, Schmp. 219–221°, Ausb. 10.7 g (84%). $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 290 nm ($\log \epsilon = 3.84$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{ClO}_4$ (472.0) Ber. C 55.99 H 6.41 Gef. C 56.38 H 6.44

7. *6,7-Diäthoxy-1-[3,4-dimethoxy-benzyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (6d)*: Aus 7.0 g *3,4-Dimethoxy-N-[2-(3,4-diäthoxy-phenyl)-äthyl]-phenylessigsäureamid (5d)* wurden, wie unter 6. beschrieben, 6.3 g (94%) **6d** als ölige Base erhalten. **6d-Perchlorat** kristallisierte aus absol. Äthanol, Schmp. 228–230°. $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 290 nm ($\log \epsilon = 3.83$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{ClO}_4$ (472.0) Ber. C 55.99 H 6.41 Gef. C 56.34 H 6.42

¹¹⁾ F. Faltis und E. Adler, Arch. Pharmaz. **284**, 281 (1951).

8. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-[3,4-diäthoxy-benzyl]-isocholiniumjodid (**8c**): 3,3 g **7c**, das aus **6c** durch Dehydrierung mit Pd-Mohr in Tetralin in 80-proz. Ausb. anfiel^{12,13}), wurden in 35 ccm Methanol/Aceton (4:1) mit 1,8 ccm Methyljodid 5 Stdn. rückfließend erhitzt. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel kristallisierte **8c** aus absol. Äthanol als Hemihydrat, Schmp. 206–208°. Das Kristallwasser ließ sich beim Trocknen i. Vak. nicht entfernen. (IR: breite Bande bei 3450/cm.) $\lambda_{\max}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 260 nm (log $\epsilon = 4.71$); 325 (3.98); Schulter 360 (3.69). Ausb. 3,5 g (77%).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{J} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (509.4) Ber. C 53.29 H 5.64 Gef. C 53.01 H 5.42

9. 6,7-Diäthoxy-1-[3,4-dimethoxy-benzyl]-isochinolin (**7d**): 4,0 g **6d** wurden in 45 ccm Tetralin mit 0,4 g Pd-Mohr aromatisiert. **7d** fiel als ölige Base an. Ausb. 3,4 g (86%). **7d-Hydrochlorid** kristallisierte aus Wasser als Monohydrat, Schmp. 137–139°. Das Kristallwasser ließ sich beim Trocknen i. Vak. nicht entfernen. (IR: breite Bande bei 3450/cm.) $\lambda_{\max}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 245 nm (log $\epsilon = 4.65$); 325 (3.49); 335 (3.52).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (422.0) Ber. C 62.62 H 6.68 Gef. C 62.62 H 6.62

10. 6,7-Diäthoxy-2-methyl-1-[3,4-dimethoxy-benzyl]-isocholiniumjodid (**8d**): Aus 2,0 g **7d** entstanden beim Kochen in Methanol/Aceton (4:1) mit 1,2 ccm Methyljodid 2,3 g (83%) **8d**, Schmp. aus absol. Äthanol 193–195°. $\lambda_{\max}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 260 nm (log $\epsilon = 4.74$); 325 (4.03); Schulter 360 (3.78).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{J}$ (509.4) Ber. C 54.23 H 5.54 Gef. C 54.31 H 5.84

11. *LiAlH₄-Reduktion von 8c und Umlagerung des 1,2-Dihydro-isochinolins*: 3,2 g **8c** wurden wie unter 2. reduziert und das Enamin mit 2n HCl behandelt. Man erhielt 0,82 g (32%) Pseudocyanid **3c**, Schmp. aus Äther 141–142°.

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ (410.5) Ber. C 70.22 H 7.37 Gef. C 70.19 H 7.19

12. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-3-[3,4-diäthoxy-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**4c**): 0,75 g **3c** ergaben bei der Reduktion mit Zink/Cadmium-Gemisch⁷⁾ 0,7 g (99%) **4c** als ölige Base. **4c-Perchlorat** kristallisierte aus absol. Äthanol, Schmp. 164–165°. $\lambda_{\max}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 290 nm (log $\epsilon = 3.84$).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{ClO}_4$ (486.0) Ber. C 56.84 H 6.64 Gef. C 56.91 H 6.44

13. *LiAlH₄-Reduktion von 8d und Umlagerung des 1,2-Dihydro-isochinolins*: 2,0 g **8d** wurden wie unter 2. reduziert und das Enamin mit 2n HCl behandelt. Es entstand **2d**, das als Pseudocyanid **3d**, Schmp. 93–94°, isoliert wurde. Ausb. 0,47 g (30%).

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ (410.5) Ber. C 70.22 H 7.37 Gef. C 69.70 H 7.43

14. 6,7-Diäthoxy-2-methyl-3-[3,4-dimethoxy-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**4d**): 0,25 g **3d** ergaben bei der Reduktion mit Zink/Cadmium-Gemisch⁷⁾ 0,22 g (94%) ölige Base **4d**. **4d-Perchlorat** schied sich aus absol. Äthanol bei Zugabe von Äther ölig ab, es gab mit verschiedenen Fließmitteln im DC nur einen Fleck, so daß es als einheitlich angesehen werden kann. $\lambda_{\max}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 290 nm (log $\epsilon = 3.80$).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{ClO}_4$ (486.0) Ber. C 56.84 H 6.64 Gef. C 56.52 H 6.49

15. *Dünnschichtchromatographie*: Die Basen wurden in CHCl_3 -Lösung auf Kieselgel-G-Platten aufgetragen. Detektion: modifiziertes Dragendorff-Reagens¹⁴⁾. Fließmittel I¹⁵⁾ (Trennung der Pseudocyanide **3a–d**): Benzol/Methanol/Pyridin/Äthylamin (70-proz. wäbr. Lösung) im Vol.-Verhältnis 10:4:1:0,25.

¹²⁾ R. Willstätter und E. Waldschmidt-Leitz, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 123 (1921).

¹³⁾ E. R. Shepard und J. F. Noth, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4364 (1950).

¹⁴⁾ H. Thies und F. W. Reuther, Naturwissenschaften **41**, 230 (1954).

¹⁵⁾ P. Horn, Dissertat. Techn. Hochschule Braunschweig, in Vorbereitung.

Fließmittel II (Trennung der Tetrahydroisochinoline **4a—d**): Benzol/Pyridin/Äthylamin (70-proz. wäßr. Lösung) im Vol.-Verhältnis 10 : 1 : 0.25, dem so viel Methanol zugefügt wurde, daß gerade eine klare Lösung entstand.

16. Gaschromatographie

a) *Probenlösungen*: Die Reinsubstanzen, das Testgemisch Laudanosin/Papaverin und das Gemisch **4a—d** wurden in 1-proz. methanol. Lösung eingespritzt, Menge 2.5 μ l.

b) *Apparative Ausrüstung*: Gaschromatograph F. u. M. Scientific Corporation, Avondale PA. Schreiber: Minneapolis-Honeywell, Geschwindigkeit 1 (= 4 Min./2.5 cm). In den metallischen Probengeber wurde ein Glasrohr eingesetzt, das durch Behandlung mit einer Lösung von 6 ccm Dimethyldichlorsilan in 300 ccm Benzol silikonisiert war. Kolonne: ebenso silikonisierte spiralförmige Glassäule, Länge 1.50 m, innerer \varnothing 4 mm. Stationäre Phase Silicone gum rubber liquid phase SE-30 auf Chromosorb W 70—80 mesh.

c) *Versuchsbedingungen*: Trägergas Stickstoff, Strömungsgeschwindigkeit 40 ccm/Min., Temp. Einspritzkammer 260°, Flammenionisationsdetektor 250°. Temperaturprogrammierung 175—300°, Zunahme 6°/Min., bei Auftreten der ersten Substanz auf 1°/Min. reduziert. Retentionszeiten (Min.): Laudanosin 8.7; Papaverin 11.3; **4a** 11.2; **4c** 11.7; **4d** 11.7; **4b** 12.5.

[139/66]