

Eine umkehrbare Gerüstumlagerung im *trans*-Erythrinan-Ringsystem, IV¹⁾

Untersuchungen zum Mechanismus der Umlagerung

Hans-Werner Janssen²⁾, Siegfried Mohr³⁾ und Albert Mondon*

Institut für Organische Chemie der Universität Kiel,
Olshausenstr. 40/60, D-2300 Kiel

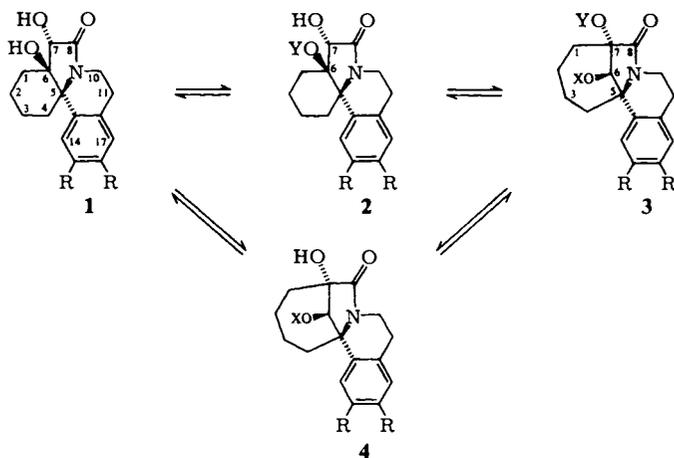
Eingegangen am 4. November 1980

Aus [7,8-¹⁴C₂]Diol-A 7 wird über das Diol-A*-Derivat 8a die aktive β-Lactamcarbonsäure 10a dargestellt. Bei der thermischen Decarboxylierung von 10a verbleibt praktisch die gesamte Aktivität in den Folgeprodukten 11a und 12a. Dagegen führt der Abbau von 10a mit Schwefelsäure über die Carbonsäure 18a unter Verlust der halben Aktivität zum Enoldihydroisochinolin 30a. Das abgespaltene aktive Kohlendioxid stammt aus der markierten Lactamgruppe von 10a, während die Enolgruppe von 30a aus der inaktiven Carboxylgruppe von 10a bzw. 18a hervorgeht. Die Stellung des noch verbleibenden ¹⁴C-Atoms in 30a wird durch Ringöffnung zum Methylester 33a, dessen Überführung in das acetylierte Olefingemisch 62a/63a und durch einen nachfolgenden oxidativen Abbau zur [1-¹⁴C]Bernsteinsäure und schließlich deren *Schmidt*-Abbau zu Ethylendiamin und aktivem Kohlendioxid nachgewiesen. – Die Vertauschung der Substituenten und die Struktur des umgelagerten Gerüsts 3 werden durch eine Röntgenstrukturanalyse von Diol-A*-6-acetat-7-bromacetat bewiesen. Die Konstitutionen der im Verlauf der Umlagerungsprozesse auftretenden Verbindungen 28, 30 und 33 werden durch unabhängige Synthesen gesichert. – Für die umkehrbare Gerüstumlagerung wird ein konzertierter Vierzentrenmechanismus mit stereospezifischer 1,2-Verschiebung aller Partner nachgewiesen.

A Reversible Rearrangement of the *trans*-Erythrinane Ring System, IV¹⁾ Investigations Concerning the Reaction Mechanism

The labelled β-lactame carboxylic acid 10a is prepared via the [7,8-¹⁴C₂]diol-A 7. The products of thermal decarboxylation 11a and 12a include the whole activity of the original carboxylic acid 10a. On the other hand, decarboxylation of 10a with sulfuric acid yields the enoldihydroisochinoline 30a via the carboxylic acid 18a with the loss of half of the activity. The active CO₂ stems from the labelled lactame group of 10a, whereas the enol group of 30a is generated from the unlabelled carboxylic group of 10a or 18a. The position of the residual ¹⁴C-atom of 30a is determined by ring opening to 33a, a consecutive acetylation yielding a mixture of two olefins 62a/63a, followed by oxidative degradations to [1-¹⁴C]succinic acid and a final *Schmidt* degradation of this acid to ethylenediamine and labelled CO₂. – The exchange of the two substituents and the structure of the rearranged skeleton 3 are confirmed by X-ray analysis of diol-A*-6-acetat-7-bromoacetat. Independent synthesis ensures that the constitutions of the compounds 28, 30 and 33, emerging during the rearrangement processes, are correct. – Thus it is demonstrated, that the reversible skeleton rearrangement operates by a concerted fourcenter mechanism with stereospecific 1,2-shift of all groups in question.

Unter Zusammenfassung der in den vorangehenden Mitteilungen beschriebenen Acylierungs- und Verseifungs-Reaktionen kann die umkehrbare Gerüstumlagerung der Diol-*A*- und Diol-*A**-Derivate⁴⁾ entsprechend den Formeln 1–4 als Kreisprozeß beschrieben werden, mit der Einschränkung, daß in Abhängigkeit von der Art der Acylreste X und Y die Hin- und Rückreaktionen nicht alle in beiden Richtungen durchführbar sind. Am günstigsten liegen die Verhältnisse für X = Ac und Y = TFA und X = TFA und Y = Ac, bei denen von den acht möglichen Gleichgewichtsschritten jeweils nur einer, und zwar der von 3 nach 2 bzw. 3 nach 4 wegen der größeren Hydrolyseempfindlichkeit der Trifluoracetylgruppe ausgeschlossen ist. Für X = Ac/Y = Mes und X = Mes/Y = Ac sind jeweils zwei Schritte blockiert, und zwar die von 3 nach 2 und 4 bzw. die von 3 nach 2 und von 1 nach 4. Bei gleichartigen Acylresten X = Y = Ac oder TFA sollten prinzipiell alle Übergänge möglich sein, doch sind die von 3 nach 2 und 4 experimentell noch nicht bestätigt. Ungünstiger liegen die Verhältnisse für X = Y = Mes mit vier nicht realisierten Übergängen und für *p*-Tos mit dem einzigen bisher durchgeführten Schritt von 1 nach 2.



X = Ac, TFA, Mes; Y = Ac, TFA, Mes, (*p*-Tos)

R am aromatischen Ring ist bei allen Formeln stets OCH₃

Röntgenstrukturanalyse eines umgelagerten Acetat-bromacetats 3

Die bei der Gerüstumlagerung beobachtete C-6/C-7-Vertauschung der Substituenten und die Struktur des umgelagerten Gerüsts 3 werden am Beispiel der Acetylierung von Diol-*A*-6-bromacetat 2 (Y = BrCH₂CO) zu Diol-*A**-6-acetat-7-bromacetat 3 (X = Ac, Y = BrCH₂CO)⁴⁾ durch eine Röntgenstrukturanalyse bewiesen⁵⁾. Die Kristalldaten sind: $a = 11.288(2)$, $b = 13.722(2)$, $c = 14.769(2)$ [10^{-10} m], $\beta = 103.02(1)^\circ$; Raumgruppe: $P 2_1/n$, $Z = 4$, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 18.65 \text{ cm}^{-1}$. Die Lösung der Struktur erfolgte durch *Patterson*-Verfahren, der abschließende konventionelle *R*-Wert betrug $R = 0.060$ (ohne Absorptionskorrektur, C-Atom 3 fehlgeordnet). Die Abbildung zeigt eine Stereodarstellung des Moleküls⁶⁾.

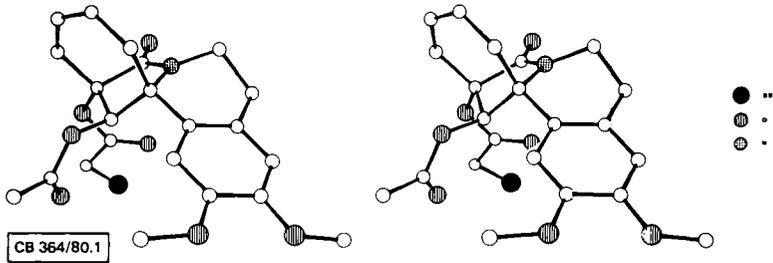
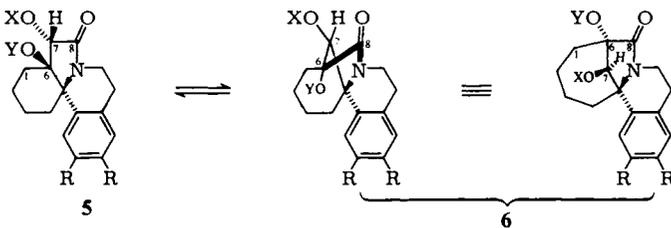


Abb.: ORTEP-Stereodarstellung von **3** (X = Ac und Y = BrCH₂CO)

Untersuchungen zum Mechanismus der Umlagerung durch Markierung

Die bei der umkehrbaren Gerüstumlagerung nachgewiesene Vertauschung der Substituenten könnte im einfachsten Fall auf einem Platzwechsel der Kohlenstoffatome 6 und 7 des Erythrinangerüsts beruhen, der sich schematisch durch die Formeln **5** und **6** beschreiben läßt. Der Mechanismus führt zwangsläufig zum Austausch der Substituenten unter Beibehaltung ihrer sekundären und tertiären Stellung.

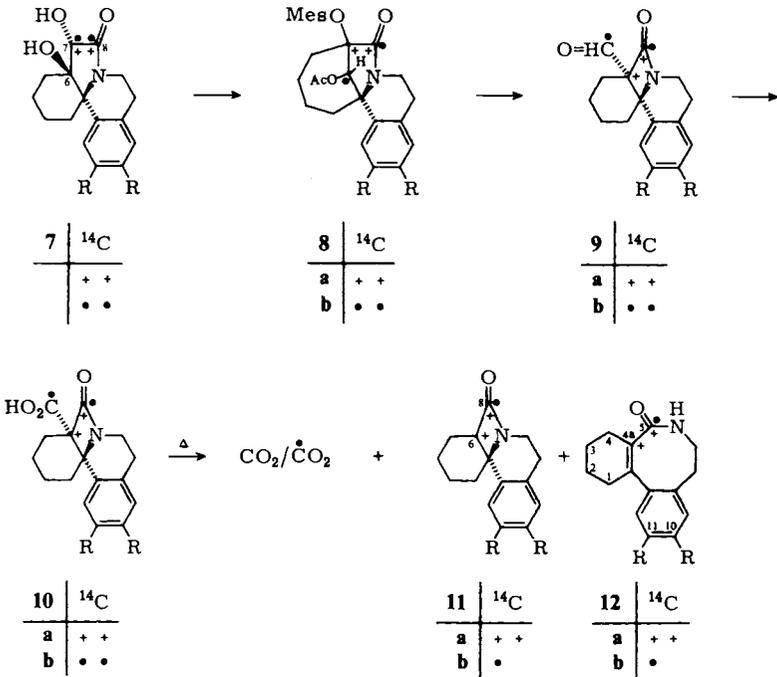


Der vorgeschlagene Mechanismus kann nach Schema 1 von markiertem [7,8-¹⁴C₂]-Diol-A **7** ausgehend bestätigt oder widerlegt werden. Die durch Umlagerung erhaltene Schlüsselverbindung **8** müßte bei einer Vertauschung der C-Atome nach der Formulierung **5** = **6** an der Lactam-CO-Gruppe und am Brücken-C-Atom wie in der Formel **8b** durch einen Punkt angegeben markiert sein. Da bei dem weiteren Abbau zum β -Lactamaldehyd **9** und der Carbonsäure **10** die Aldehyd- bzw. Carboxylgruppe aus dem Brücken-C-Atom hervorgeht¹⁾, müßten beide Verbindungen wie in **9b** und **10b** markiert sein. Nach thermischer Spaltung der Carbonsäure **10b** würde dann jeweils die Hälfte der Aktivität des Ausgangsmaterials im abgespaltenen Kohlendioxid und in den Folgeprodukten **11b** und **12b** erscheinen.

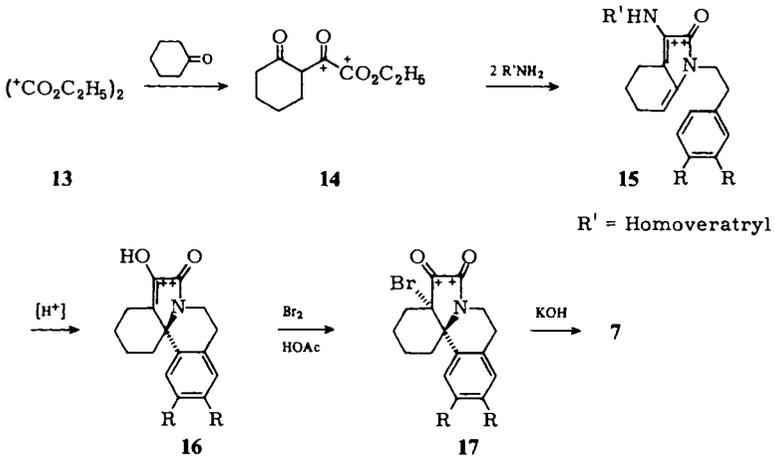
Darstellung der ¹⁴C-markierten β -Lactamcarbonsäure **10**

Die im Schema 2 angegebene Synthese von [7,8-¹⁴C₂]Diol-A **7** folgt bewährten Vorschriften⁷⁻⁹⁾, die zur Handhabung geringer Substanzmengen modifiziert werden. Als radioaktives Ausgangsmaterial dient [1,2-¹⁴C₂]Oxalsäure und der daraus in quantitativer Ausbeute dargestellte aktive Diethylester **13**¹⁰⁾. Die Kondensation mit Cyclohexanon führt zum aktiven Glyoxylester **14**, dessen Markierung durch Verseifung zur Glyoxylsäure und Rückspaltung mit Wasserstoffperoxid zum Cyclohexanon überprüft wird. Das Oxim des Ketons ist inaktiv, so daß die Aktivität

Schema 1



Schema 2



von **14** unter den alkalischen Reaktionsbedingungen ausschließlich an den C-Atomen der Seitenkette lokalisiert bleibt.

Über die Zwischenprodukte **15**, **16** und **17** wird **7** in bekannter Weise erhalten. Bei dreifacher Durchführung der Synthese werden insgesamt 3.340 g [1,2- $^{14}\text{C}_2$]Oxalsäure der Aktivität $1.04 \cdot 10^9$ dpm eingesetzt und über alle Stufen 1.565 g [7,8- $^{14}\text{C}_2$]Diol-A **7** der Gesamtaktivität $1.41 \cdot 10^8$ dpm, entsprechend einer Ausbeute von 13.6%, gewonnen.

Die aus **7** über **8** und **9** dargestellte aktive β -Lactamcarbonsäure **10**¹⁾ wird mit inaktivem Material verdünnt und hat nach zweimaligem Umkristallisieren die spezifische Aktivität $6.07 \cdot 10^6$ dpm/mmol.

Decarboxylierung der ^{14}C -markierten β -Lactamcarbonsäure **10**

Die aktive β -Lactamcarbonsäure wird im CO_2 -freien Stickstoffstrom bis zum Schmelzpunkt auf 200°C erhitzt, das abgespaltene Kohlendioxid als Bariumcarbonat gefällt und die Ausbeute zu 86.5% bestimmt. Zur Aktivitätsmessung wird das Kohlendioxid mit Perchlorsäure wieder freigesetzt und quantitativ in methanolischer Hyaminlösung absorbiert. Die spezifische Aktivität des Kohlendioxids beträgt in zwei Versuchsreihen jeweils $0.20 \cdot 10^6$ dpm/mmol, entsprechend 3.2% der Aktivität der eingesetzten Carbonsäure. Nach Trennung und Aufarbeitung der Decarboxylierungsprodukte **11** und **12** werden deren spezifische Aktivitäten bestimmt: das destillierte β -Lactam **11**¹⁾ ergibt in den beiden Versuchsreihen die Werte $5.66 \cdot 10^6$ und $5.77 \cdot 10^6$ dpm/mmol, entsprechend 93.2 und 95.0% der Aktivität der eingesetzten β -Lactamcarbonsäure. Das kristallisierte Azocin **12**¹⁾ hat die spezifische Aktivität $5.78 \cdot 10^6$ dpm/mmol, entsprechend 95.2% der Aktivität des Ausgangsmaterials. Die bei der thermischen Spaltung beobachtete Aktivitätsverschmierung des CO_2 -Wertes ist bei längeren Synthesen bekannt^{11,12)}.

Das Ergebnis der thermischen Decarboxylierung widerspricht dem vorgeschlagenen Mechanismus und zeigt eindeutig, daß die umkehrbare Gerüstumlagerung der Diol-A- und Diol-A*-Derivate nicht nach dem einfachen Schema einer Vertauschung der C-Atome entsprechend den Formeln **5** und **6** verlaufen kann. Die Formulierungen **8b** – **12b** sind daher zu streichen und durch **8a** – **12a** zu ersetzen. Eine Bestätigung der Markierung in Formulierung **10a** der aktiven β -Lactamcarbonsäure wird im folgenden durch einen weiterführenden Abbau erbracht.

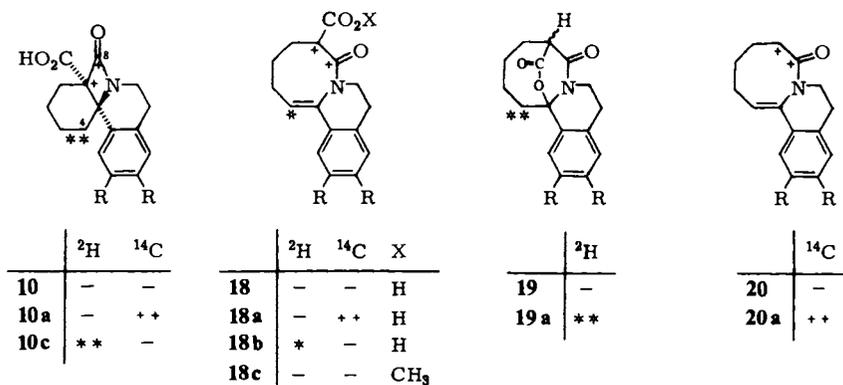
Abbau der β -Lactamcarbonsäure **10** mit Schwefelsäure bei Raumtemperatur

Die bei Raumtemperatur in konz. Schwefelsäure bereitete orangegelbe Lösung der β -Lactamcarbonsäure **10** hat UV-Maxima bei 245, 367 und 427 nm ($\lg \epsilon$ 4.16, 4.21, 4.24), die auf die Ausbildung des Chromophors $\text{Ar} - \text{C} = \overset{\ominus}{\text{N}} - \text{C} = \text{O}$ ¹³⁾ durch Gerüstumlagerung hinweisen. Beim Verdünnen mit Wasser verblaßt die Farbe der Lösung unter Abscheidung farbloser Nadeln einer mit **10** isomeren Carbonsäure **18**, deren UV-Maxima bei 220, 265 und 305 nm ($\lg \epsilon$ 4.48, 4.14, 3.83) dem Isosafrol-Chromophor entsprechen. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0$) zeigt ein Triplett bei $\delta = 6.10$ für ein Olefinproton und ein Singulett bei 11.35 für das mit D_2O austauschbare Proton der Carboxylgruppe. Im Massenspektrum erscheint der Molekülpeak bei m/e 331 und der Basispeak bei m/e 287 durch Verlust von CO_2 .

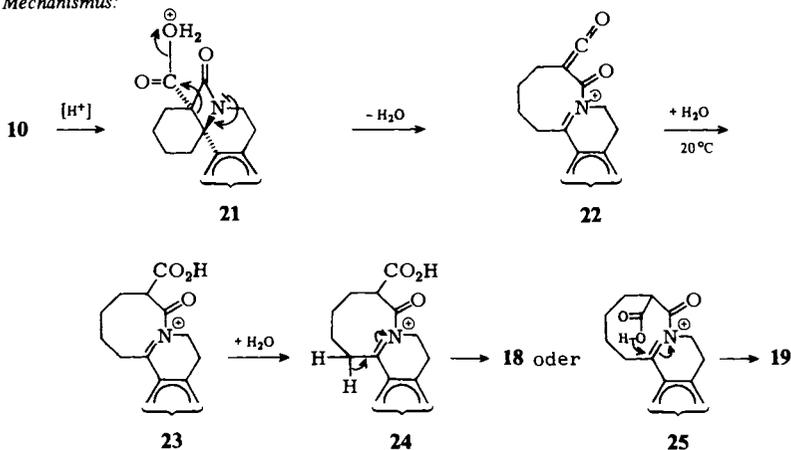
Aus der Mutterlauge wird ein isomeres Lacton **19** isoliert mit IR-Banden bei 1760 und 1675 cm^{-1} für die Lacton- und Lactamgruppe und mit UV-Maxima bei 231 und 281 nm ($\lg \epsilon$ 3.86, 3.47), entsprechend dem Veratrol-Chromophor.

Die beiden Verbindungen **18** und **19** haben ein neues Grundgerüst¹⁴⁾ und entstehen aus **10** durch Protonierung der Carboxylgruppe zu **21**, Bildung des gelben Kations **22** durch Öffnung des Lactamringes und Austritt von Wasser; beim Verdünnen mit Wasser entsteht zuerst das Kation **23**, das bei weiterer Zugabe von Wasser unter Abspaltung eines Protons, wie in **24** und **25** angegeben, zu **18** und **19** abreagiert. Dieser Reaktionsverlauf geht aus der Umsetzung der am C-Atom 4 mit zwei Deuteriumatomen markierten Verbindung **10c**¹⁾ hervor, die zur monodeuterierten Carbonsäure **18b** mit fehlendem δ_{H} -Signal des Olefinprotons und zum bisdeuterierten Lacton **19a** führt, dessen Massenspektrum mit dem Molekülpeak m/e 333 die Anwesenheit beider Deuteriumatome anzeigt¹⁵⁾.

19 kann auch aus **18** nach Aufnahme eines Protons über das Zwischenprodukt **23** erhalten werden und wird andererseits in verdünnter Säure zu **18** verseift. Mit Diazomethan liefert **18** den Methylester **18c** und durch Erhitzen über den Schmelzpunkt durch CO_2 -Abspaltung das ungesättigte Lactam **20**.

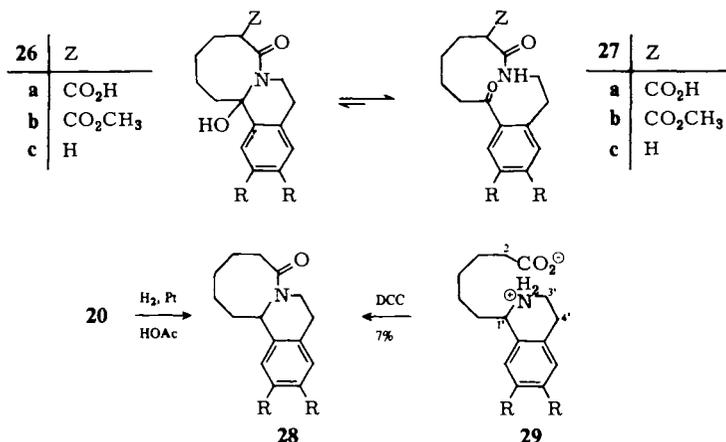


Mechanismus:



Werden die beschriebenen Umsetzungen mit der markierten Carbonsäure **10a** durchgeführt, so erhält man über **18a** unter CO_2 -Abspaltung **20a** ohne nennenswerten Aktivitätsverlust. Das quantitativ abgespaltene CO_2 hat die spezifische Aktivität $1.19 \cdot 10^5$ dpm/mmol, entsprechend 2.4% der Aktivität von **10a**.

Die alkalische Verseifung von **19** führt primär zur Hydroxylactamcarbonsäure **26a**, die sich unter Ringöffnung in die stabilere Ketolactamcarbonsäure **27a** mit dem neuen Kohlenstoffgerüst des 3-Benzazacyclododecins¹⁶⁾ umwandelt. Offenbar besteht ein weit auf der Seite von **27** liegendes Gleichgewicht, dessen Rückreaktion sich bei der Decarboxylierung von **27a** zu **27c** durch das Nebenprodukt **20** zu erkennen gibt und dessen Bildung über **26a** oder **26c** verlaufen muß. Im Gegensatz zu den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **18**, **19** und **20** mit ausgeprägtem Anisotropie-Effekt der Lactamgruppe auf die dem Stickstoff benachbarte Methylengruppe, fehlt dieser Effekt bei **27a** – c. Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des mit Diazomethan erhaltenen Methylesters **27b** zeigt drei Carbonylsignale bei $\delta = 204.6$, 171.4 und 167.7 für CO-Aromat, CO-Lactam und CO-Ester. Auch liefert **27b** ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon mit $\lambda_{\text{max}} 368$ nm ($\lg \epsilon 4.69$) für ein konjugiertes Keton. Andererseits haben die Massenspektren der Verbindungen **27** alle den Basispeak m/e 191 für das 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxyisochinolinium-Ion, dessen Bildung über die Hydroxylactamform verlaufen sollte.



Aus **20** erhält man durch katalytische Hydrierung das gesättigte Lactam **28**, das zum Konstitutionsbeweis der Achtringverbindungen aus der Aminosäure **29** (s. u.) durch Ringschluß mit Dicyclohexylcarbodiimid dargestellt wurde.

Abbau der β -Lactamcarbonsäure **10** mit Schwefelsäure bei höherer Temperatur

Einen weitergehenden Abbau erfährt die β -Lactamcarbonsäure **10** in stark saurer Lösung bei höherer Temperatur. Man läßt die Lösung von **10** in konz. Schwefelsäure zuerst mehrere Stunden bei Raumtemperatur stehen und erhitzt dann die mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnte Lösung 15 Minuten auf 100°C . Aus der etherischen Lösung des gelben harzigen Rohprodukts scheiden sich zuerst geringe Mengen farblos-

ser Kristalle und nach Einengen der Lösung leuchtend gelbe Nadeln in hoher Ausbeute ab.

Das Hauptprodukt ist eine Base $C_{17}H_{21}NO_3$ mit dem Mindergehalt von CO_2 gegenüber dem Ausgangsmaterial. Die Fällung eines Pikrats bestätigt den basischen Charakter. Die Lösung in *n*-Hexan zeigt einen ausgedehnten Chromophor mit Maxima bei 229, 236, 279, 314 und 367 nm ($\lg \epsilon$ 4.24, 4.19, 3.82, 3.78, 4.11). Im IR-Spektrum (KBr) fehlen OH-, NH- und Carbonylbanden, dagegen tritt im 1H -NMR-Spektrum bei $\delta = 12.0 - 13.5$ ein breites, mit D_2O austauschbares Signal für eine stark chelierte OH-Gruppe auf. Im Massenspektrum fallen bei m/e 287 der Molekül- und Basispeak zusammen.

Obwohl im IR-Spektrum keine Carbonylbande sichtbar ist, liefert die Base ein orangefarbenes 2,4-Dinitrophenylhydrazon mit dem Chromophor eines gesättigten Ketons mit λ_{max} 353 nm ($\lg \epsilon$ 4.52). Eine potentielle Carbonylgruppe ist daher vorhanden und muß als Enol das δ_H -Signal bei tiefem Feld verursachen.

Das Nebenprodukt ist eine amphotere Carbonsäure $C_{17}H_{23}NO_4$, deren Ausbeute bei höherem Erhitzen auf Kosten des Hauptprodukts ansteigt; die Carbonsäure ist daher ein Folgeprodukt und wird unabhängig davon auch aus der gelben Base beim Erhitzen in saurer Lösung erhalten.

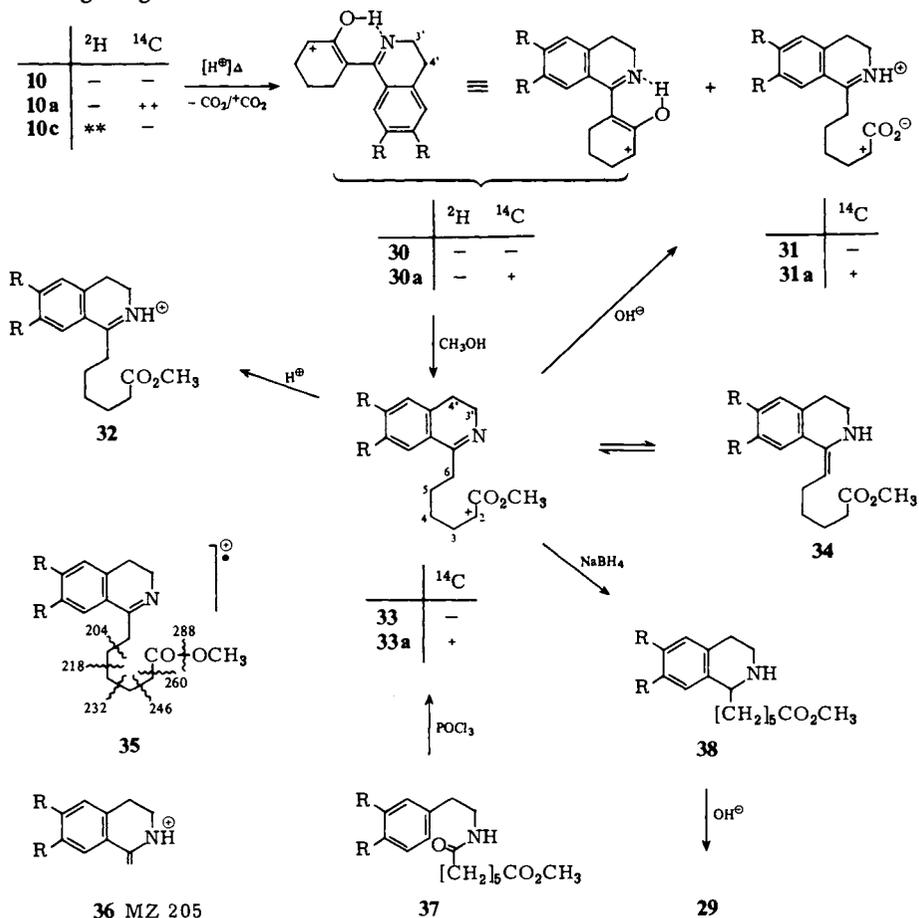
Beim Chromatographieren der Rohbase in Chloroform an Kieselgel verschwindet die zuerst gebildete gelbe Zone des Hauptprodukts beim Eluieren nach Zusatz von 3% Methanol. Im Eluat findet man dann eine ölige Base $C_{18}H_{25}NO_4$, deren Spektren eine Esterbande bei 1738 cm^{-1} und ein Singulett $\delta_H = 3.67$ (3H) für die OCH_3 -Gruppe eines Methylesters aufweisen. Die Verseifung des Esters liefert die schon bekannte amphotere Carbonsäure.

Unter Vorwegnahme der Ergebnisse, die in den folgenden Abschnitten zur Konstitutionsaufklärung der drei genannten Verbindungen geführt haben, entsteht bei diesem neuen Abbau von **10** unter Abspaltung von Kohlendioxid die gelbe Enoldihydroisochinolinbase **30**, aus der als Folgeprodukte die amphotere Carbonsäure **31** und der Methylester **33** hervorgehen.

Konstitutionsermittlung und Synthese des Methylesters **33**

Im Mittelpunkt der weiteren Untersuchung steht zunächst der Methylester, dessen Konstitution **33** aus den Spektren hervorgeht und durch Synthese bestätigt wird. Das UV-Spektrum des Esters in Methanol hat Maxima bei 227, 272 und 307 nm ($\lg \epsilon$ 4.28, 3.78, 3.79), die bei Zugabe verdünnter Säure stark bathochrom bis 246, 305 und 353 nm ($\lg \epsilon$ 4.25, 3.94, 3.90) verschoben werden; das Verhalten ist für 6,7-Dialkoxy-3,4-dihydroisochinoline charakteristisch^{17,18}). Dieser Zuordnung entspricht auch das IR-Spektrum mit der Bandenfolge 1625, 1605, 1570 und 1513 cm^{-1} ¹⁹). Das 1H -NMR-Spektrum zeigt außer dem Signal für die Esterprotonen noch zwei Singuletts für 2 Aromaten- und 6 Methoxyprotonen, dazu drei Multipletts bei $\delta = 4.1 - 3.5$ (2H für 3'- H_2), 2.8 - 2.2 (6H für 4'-, 6- und 2- H_2) und 1.9 - 1.5 (6H, Restprotonen der Seitenkette). Der Bereich der Vinylprotonen weist kein Signal für eine tautomere Form **34** auf, doch gibt sich das vermutete Gleichgewicht durch D_2O -Austausch unter langsamer Aufnahme von zwei Deuteriumatomen an C-6 zu erkennen.

33 zerfällt im Massenspektrum nach einem leicht überschaubaren Schema durch schrittweisen Abbau der Seitenkette entsprechend Formulierung **35**. Aus dem Molekülpeak m/e 319 entsteht der Basispeak m/e 205 für das Ion **36** durch *McLafferty*-Umlagerung.



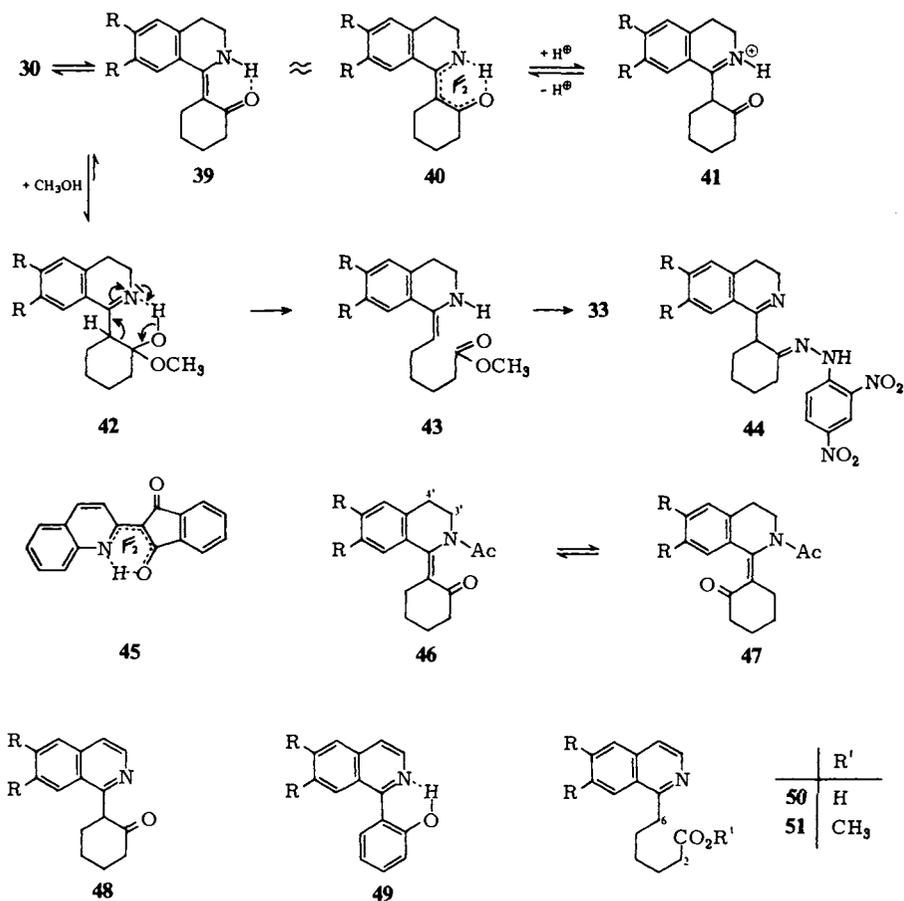
Zur Synthese von **33** wird Homoveratrylamin mit dem Halbester der Pimelinsäure zum Amid **37** kondensiert und der Ring nach *Bischler-Napieralski* geschlossen. Durch Reduktion von **33** mit Natriumborant erhält man **38** und daraus durch Verseifung die Aminosäure **29** (s. o.).

Da die als Nebenprodukt anfallende amphotere Carbonsäure auch durch Verseifung aus **33** entsteht und ihr UV-Spektrum in Methanol mit dem der protonierten Form **32** des Esters übereinstimmt, ist sie als Zwitterion **31** zu formulieren.

Konstitutionsermittlung und Synthese der gelben Base **30**

Nach dem auffallend langwelligigen Chromophor der gelben Base in n-Hexan und den IR-Spektren in KBr oder CCl_4 , deren Bereich von 4000 bis 1600 cm^{-1} nur die scharfe

Bandengruppe der C–H-Schwingungen aufweist, kann Formulierung **30** dem Bindungszustand nicht gerecht werden, vielmehr muß ein schnelles tautomeres Gleichgewicht zwischen den beiden Formulierungen **30** und **39** vorliegen²⁰⁾. In der Literatur²¹⁾ sind Verbindungen mit starken H-Brücken beschrieben, die in dem angegebenen IR-Bereich keine Absorption haben, dann aber zu breiten und intensiven Banden zwischen 1500 und 600 cm^{-1} Anlaß geben; im Spektrum der gelben Base fehlen auch derartige Banden. Ein dem postulierten Enoldihydroisochinolin **30/39** analoges Verhalten zeigen die Chinophthalone²²⁾ wie **45**; das Doppelbindungsinkrement F_2 charakterisiert die beiden möglichen tautomeren Doppelbindungen. Für **30/39** kann entsprechend Formel **40** geschrieben werden.



Einen wichtigen Hinweis zur Konstitution der gelben Base liefert das UV-Spektrum in verdünnter Salzsäure, das dem Chromophor von **31** und **32** völlig gleich und dem 3,4-Dihydroisochinolinium-Kation **41** zuzuordnen ist; die protonierte Form des konjugierten Ketons **39** ist auszuschließen. Eine Bestätigung liefert das IR-Spektrum des Pi-

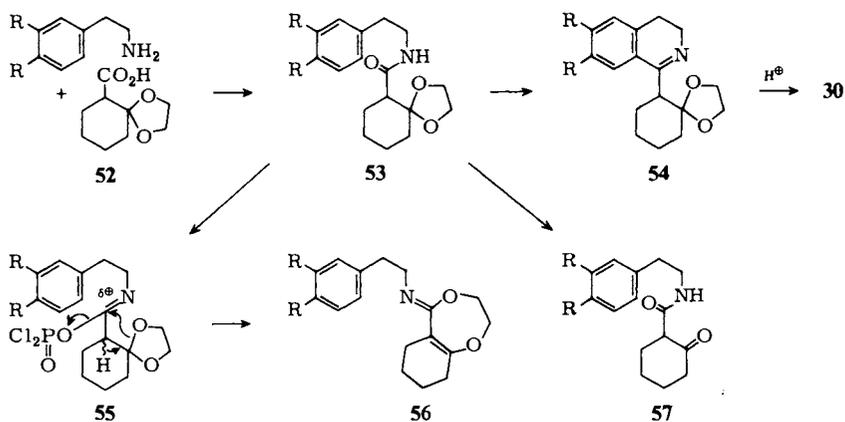
krats der Base mit der CO-Bande 1705 cm^{-1} für ein gesättigtes Keton und das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der Formel **44**.

Die in Methanol erfolgende Umwandlung von **30** in den Methylester **33** verläuft bei Raumtemperatur quantitativ, wahrscheinlich über ein Gleichgewicht mit dem Halbaceetal **42**, das durch eine energetisch bevorzugte Bindungsisomerisierung zu **43** und weiter zu **33** abreagiert. Analog führt die erst bei höherer Temperatur in Gegenwart von Säure beobachtete Wasseranlagerung zur amphoteren Carbonsäure **31**.

Beim Erwärmen der gelben Base in Acetanhydrid/Pyridin entstehen die *N*-acylierten *Z*- und *E*-Olefine **46** und **47** mit konjugierter Carbonylgruppe, bestätigt durch die IR-Banden 1695 und 1665 cm^{-1} . Das Vorliegen des Isomerengemisches zeigt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum durch 4 Singulets im Aromatenbereich und 2 Acetyl-Singulets. Der Versuch einer photochemischen *cis-trans*-Isomerisierung²³⁾ unter Verschiebung des Gleichgewichts läßt sich durch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht nachweisen. Es gelang aber, einen Partner des Gemisches aus Ether in derben gelben Kristallen abzutrennen; sein Spektrum mit $\delta_{\text{H}} = 6.85$ ($8'$ -H), 6.73 ($5'$ -H) und 2.06 ($>\text{NCOCH}_3$) charakterisiert die Verbindung als *Z*-Olefin **46**, die im Isomerengemisch zusätzlich auftretenden Singulets $\delta_{\text{H}} = 7.32$ ($8'$ -H), 6.64 ($5'$ -H) und 2.02 ($>\text{NCOCH}_3$) gehören demnach zum *E*-Olefin **47** mit dem durch die benachbarte CO-Gruppe nach tiefem Feld verschobenen Signal des aromatischen Protons.

Unmittelbar nach Auflösen des *Z*-Olefins in CDCl_3 erscheinen im Spektrum wieder die Signale des *E*-Olefins, die in wenigen Minuten bis zur Intensität des ursprünglichen Isomerengleichgewichts (*Z*:*E* = 1:2) anwachsen. Die schnelle thermische *cis-trans*-Isomerisierung liefert auch eine Erklärung für den negativen Befund der Photoisomerisierung.

Die Dehydrierung von **30** mit Palladium-Kohle führt zu einem komplexen Gemisch, aus dem die Dehydrierungsprodukte **48**–**51** isoliert wurden. Der Methylester **51** entsteht erst beim Aufarbeiten des Gemisches; **50** ist aus **31** in besserer Ausbeute zu erhalten.

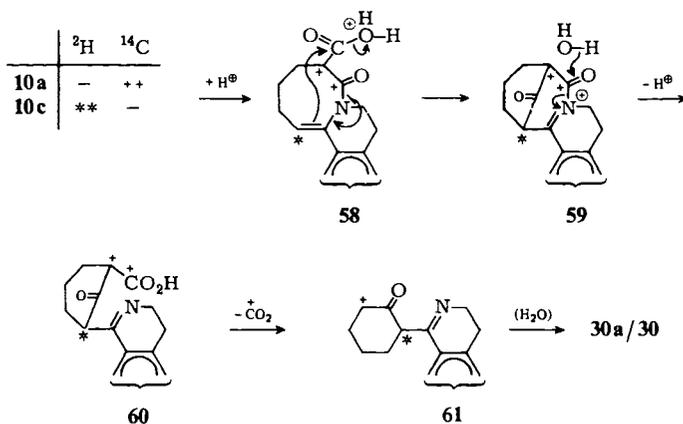


Abschließend wird die Konstitution der gelben Base durch eine unabhängige Synthese gesichert²⁴⁾. Man kondensiert Homoveratrylamin mit dem Ethylenacetal der 2-Oxo-

1-cyclohexancarbonsäure²⁵⁾ zum Amid **53** und schließt den Ring nach *Bischler-Napieralski*; bei basischer Aufarbeitung wird neben dem 3,4-Dihydroisochinolinacetal **54** das Hexahydrobenzodioxepin **56** isoliert. Durch Spaltung der Acetalgruppe von **54** mit 5 N HCl bei Raumtemperatur wird **30** in guter Ausbeute gewonnen. Die Hydrolyse von **53** liefert das Ketoamid **57**. Bei saurer Aufarbeitung der *Bischler-Napieralski*-Reaktion wird **30** direkt und in höherer Ausbeute erhalten. Die Bildung des Nebenprodukts **56** aus dem Zwischenprodukt **55** erfolgt in Konkurrenz zum elektrophilen Angriff des positivierten Carbonyl-C-Atoms durch nucleophilen Angriff eines elektronenreichen Sauerstoffatoms der Acetalgruppe. Bemerkenswert ist die Stabilität von **56** gegenüber 5 N HCl bei Raumtemperatur über mehrere Tage und das langwellige UV-Maximum 279 nm (lg ϵ 4.06), für das kein vergleichbarer Chromophor in der Literatur gefunden wurde.

Abbau der ¹⁴C-markierten β -Lactamcarbonsäure **10** mit Schwefelsäure bei höherer Temperatur und Mechanismus der Umlagerung

Der oben beschriebene Abbau von **10** in heißer Schwefelsäure zu **30** unter Verlust von CO₂ wird auf die ¹⁴C-markierte β -Lactamcarbonsäure **10a** übertragen und die Aktivität des abgespaltenen Kohlendioxids bestimmt. Der gefundene Wert entspricht 40.9% der eingesetzten Aktivität, bezogen auf vollständige Decarboxylierung. Die spezifische Aktivität des Hauptprodukts **30a** wird unter dem störenden Einfluß der intensiv gelben Farbe der Meßlösung mit unsicherem Wert zu 44.6% bestimmt. Nach Umwandlung von **30a** in den farblosen Methylester **33a** wird die spezifische Aktivität 49.5% gefunden. Bei diesem Abbau geht entgegen aller Erwartung das C-Atom 8 der markierten Lactamgruppe als CO₂ verloren, während das nichtmarkierte C-Atom der Carboxylgruppe in die Ketogruppe umgewandelt wird. Der zu niedrig gefundene Wert für die Aktivität des CO₂ weist auf eine geringfügige Abspaltung von inaktivem CO₂ aus der Carboxylgruppe hin.



Die Umlagerung des B-Norerythrinan-Gerüsts von **10** in das Kohlenstoffgerüst des Enoldihydroisochinolins **30** verläuft über die aus **10** mit konz. Schwefelsäure bei Raumtemperatur erhaltene Carbonsäure **18** als Zwischenprodukt. Erhitzt man **18a** in halb-

konz. Schwefelsäure auf 100 °C, wird **30a** und aktives Kohlendioxid jeweils mit der halben spezifischen Aktivität des Ausgangsmaterials gewonnen. Der nächste Schritt des neuen Abbaus von **10a** zu **30a** verläuft über die Protonierung von **18a** zum Kation **58**, das durch Elektronenverschiebung in Richtung der Pfeile und Wasseraustritt zum Zwischenprodukt **59** und weiter durch Bindungsbruch der Lactamgruppe zur β -Ketosäure **60** abreagiert. Es folgt die Abspaltung von aktivem Kohlendioxid zu **61** und Enolisierung zu **30a**.

Der Mechanismus erfährt eine weitere Stütze durch die entsprechende Umsetzung der deuterierten β -Lactamcarbonsäure **10c**¹⁾, die bei der Bildung des Zwischenprodukts **58** das erste und durch Enolisierung von **61** das zweite Deuteriumatom verliert und zuletzt mit **30** übereinstimmt¹⁵⁾.

Nach dem vorstehenden Mechanismus ist in **30a** und **33a** jeweils die zur Enol- bzw. Estergruppe α -ständige CH_2 -Gruppe durch ¹⁴C markiert, und es bleibt als letzte Aufgabe, den Ort der Markierung zu bestätigen.

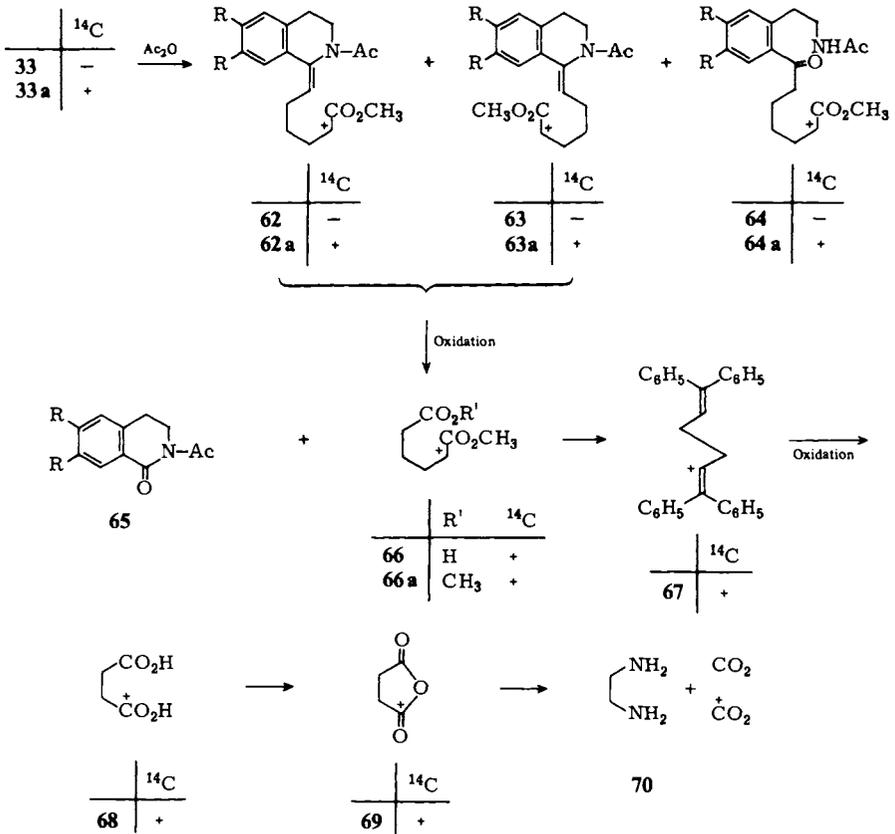
Abbau des ¹⁴C-markierten Methylesters **33a**

Zum Abbau von **33a** wurde folgender Weg eingeschlagen: entsprechend der Darstellung des Isomerengemisches **46/47** werden mit Acetanhydrid/Pyridin aus **33** die öligen *E*- und *Z*-Olefine²⁶⁾ **62** und **63** und der kristallisierte Ketoester **64** erhalten, dessen Konstitution sich aus den im experimentellen Teil angegebenen Daten ergibt. Die IR- und Massenspektren der aufgetrennten Olefine zeigen nur geringe Unterschiede, doch kann die jeweilige Konfiguration aus den UV- und ¹H-NMR-Spektren abgeleitet werden.

Die A-Bande²⁷⁾ des Styrol-Chromophors erscheint beim *Z*-Isomeren **63** bei 262 nm ($\lg \epsilon$ 4.13) und beim *E*-Isomeren **62** hypsochrom verschoben bei 254 nm ($\lg \epsilon$ 4.11). Das Spektrum des *Z*-Isomeren entspricht nach Lage und Intensität der Maxima dem des *trans*- β -Methyl-3,4-(methylenedioxy)styrols²⁸⁾.

Hauptprodukt ist das sterisch weniger behinderte *E*-Olefin **62**, das ein einfacheres ¹H-NMR-Spektrum hat mit drei charakteristischen Triplets bei $\delta = 5.54$ mit $J = 7.5$ Hz für das Olefinproton und bei 3.86 und 2.85 für 3'- und 4'-H₂ jeweils mit $J = 7$ Hz. In nur geringer Menge entsteht das stärker behinderte *Z*-Olefin **63** mit ausgeprägtem Anisotropie-Effekt der Amidgruppe, seine 3'- und 4'-H₂-Signale erscheinen als Multiplets bei $\delta = 5.1 - 4.7$ (1 H für 3'-H₂) und 3.3 - 2.5 (3 H für 3'-H₂ und 4'-H₂); auch sind die Kopplungskonstanten des Vinylprotons mit der benachbarten CH₂-Gruppe nicht mehr gleich und geben Anlaß zu einem nach tieferem Feld verschobenen doppelten Dublett bei $\delta = 5.88$ mit $J = 6$ und 9 Hz.

Die Umsetzung von **33a** mit Acetanhydrid führt zum Gemisch der öligen *E*- und *Z*-Olefine **62a** und **63a** und zu dem kristallisierten Ketoester **64a**, dessen spezifische Aktivität stellvertretend für die der öligen Olefine zu $1.07 \cdot 10^6$ dpm/mmol bestimmt wird; dies entspricht 94% der Aktivität des Ausgangsmaterials **33a**. Die in der Mutterlauge von **64a** befindlichen Olefine werden als Rohprodukte nach Lemieux und v. Rudloff²⁹⁾ oxidativ zum aktiven Adipinsäure-monomethylester (**66**) und dem inaktiven Isochinolinon-Derivat **65** abgebaut. Der mit Diazomethan gewonnene aktive Dimethylester **66a** wird destilliert, mit einer definierten Menge inaktivem Dimethylester verdünnt und anschließend mit Phenylmagnesiumbromid zum [2-¹⁴C]-1,1,6,6-Tetra-



phenyl-1,6-hexandiol umgesetzt, das beim Kristallisieren aus Eisessig unter Wasserabspaltung das Dien **67** ergibt³⁰). Bei einer Ausbeute von ca. 57% beträgt die spezifische Aktivität $7.32 \cdot 10^4$ dpm/mmol, entsprechend 82.5% der Aktivität des Olefingemisches. Die Spaltung des Diens mit Ozon oder Kaliumpermanganat in Gegenwart eines Kronenethers³¹) ergab schlechte Ausbeuten, bessere erzielt man bei der Oxidation mit Permanganat in Aceton. Aus **67** wurden so [¹⁴C]Bernsteinsäure (**68**) und inaktives Benzophenon erhalten, letzteres charakterisiert als Phenylhydrazon. Zum Abschluß wird **68** nach *Schmidt* zu Ethylendiamin (**70**) und Kohlendioxid abgebaut^{32,33}), am besten über das Anhydrid **69** und Isolierung des Ethylendiamins durch Vakuumdestillation³⁴).

Zur Charakterisierung von **70** dient das kristallisierte Bisbenzolsulfonamid, das keine Aktivität aufweist. Das abgespaltene Kohlendioxid wird als Bariumcarbonat gefällt und die spezifische Aktivität in üblicher Weise bestimmt. In zwei Abbaureihen betragen die gefundenen Werte nach Verdopplung 61 und 76%, bezogen auf die spezifische Aktivität des Ausgangsmaterials **67**. Als Ort der ¹⁴C-Markierung in **30 a** und **33 a** ist damit jeweils die Methylengruppe in α -Stellung zur Enol- bzw. Estergruppe³⁵) nachgewiesen.

Schlußfolgerung zum Mechanismus der Gerüstumlagerung

Die Abbaureaktionen mit markierten Verbindungen haben die Stellung der ^{14}C -Markierung an C-7 und -8 der Schlüsselverbindung **8a** bewiesen. Für den Mechanismus der umkehrbaren Gerüstumlagerung folgt daraus unter Berücksichtigung der schon früher mitgeteilten Ergebnisse^{1,4,9)} zwingend, daß in den kritischen Umlagerungsschritten **2**→**3** und **4**→**1** des eingangs formulierten Kreisprozesses jeweils vier Partner unter 1,2-Verschiebung spontan und in streng stereospezifischer Weise ihre Plätze wechseln. Soweit bekannt, ist dieser Reaktionsmechanismus mit konzertierter Vierzentrenreaktion ohne Analogie.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemischen Industrie* – danken wir für die stete Förderung unserer Arbeiten. Herrn Dr. Th. Clausen danken wir für die Durchführung der Versuche mit den Deuterium-markierten Verbindungen und Herrn Dr. Ch. Wolff für die Aufnahme und Auswertung der ^{13}C -NMR-Spektren.

Experimenteller Teil

UV: Spektralphotometer RPQ-20A der Fa. C. Zeiss. – IR: Gitterspektrometer 421 der Fa. Perkin-Elmer. – ^1H -NMR: Varian A-60. – ^{13}C -NMR: Bruker HX 90-15". – MS: Atlas CH 4 mit Festkörperionenquelle bei 70 eV. – Elementaranalysen: Frau I. Beetz, Mikroanalytisches Laboratorium, Kronach. – Die absoluten Aktivitäten der ^{14}C -Proben wurden im Flüssigkeitsszintillationszähler Tricarb-Modell 3314 unter Verwendung der Szintillatoren 2,5-Diphenyloxazol 0.5 % und 1,4-Bis(4-methyl-5-phenyl-2-oxazolyl)benzol 0.03 % in Toluol gemessen. Aus den Zählraten wurden über eine Quenchkurve mit Proben aus [^{14}C]Toluol die absoluten Aktivitäten berechnet³⁶⁾.

[1,2- $^{14}\text{C}_2$]Oxalsäure: 0.5 mCi Säure der spezifischen Aktivität 50 mCi/mmol werden mit 3.340 g inaktiver Oxalsäure verdünnt und die Mischung in 100 ml Wasser gelöst. Messungen ergeben eine Gesamtaktivität von $1.04 \cdot 10^9$ dpm, entsprechend einer spezifischen Aktivität von $1.27 \cdot 10^{-3}$ mCi/mmol; 1 Curie (Ci) = $2.22 \cdot 10^{12}$ dpm (desintegrations per minute). Die folgenden Versuche werden mit 25 bzw. 50 ml der Oxalsäurelösung durchgeführt.

[1,2- $^{14}\text{C}_2$]Oxalsäure-diethylester¹⁰⁾ (**13**): 835 mg (9.29 mmol) markierte Oxalsäure in 25 ml Wasser werden unter Rühren mit 3.45 g (20.0 mmol) Silbernitrat in 5 ml Wasser quantitativ als Silbersalz gefällt. Das getrocknete Salz wird 2 h unter Rückfluß mit 50 g Ethyliodid erhitzt. Man filtriert nach 20 h und destilliert das überschüssige Ethyliodid i. Vak. ab. Der zurückbleibende Oxalester wird weiter umgesetzt; Ausb. 1.28 g (98 %).

2-Oxocyclohexan-[1,2- $^{14}\text{C}_2$]glyoxylsäure-ethylester⁷⁾ (**14**): 0.90 g (9.2 mmol) Cyclohexanon in 4 ml wasserfreiem Benzol werden mit 220 mg (9.0 mmol) Natriumhydrid versetzt. Unter Eiskühlung und Rühren tropft man in das Gemisch 1.28 g (8.78 mmol) **13** und rührt nach beendeter Gasentwicklung noch 1 h bei Raumtemp., dampft das Benzol i. Vak. ab und löst das feste Natriumsalz in wenig Wasser. Nach Neutralisation mit verd. Schwefelsäure wird mit Chloroform ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft; Ausb. 1.25 g Rohester (87 %).

Abbau von **14** zum Cyclohexanon: 1.50 g (7.60 mmol) mit inaktivem Material verdünnter Glyoxylsäureester **14** der spezifischen Aktivität $1.63 \cdot 10^5$ dpm/mmol werden in 10 ml Wasser und 0.5 ml 2 N H_2SO_4 erhitzt, bis sich der ölige Ester gelöst hat. Nach üblicher Aufarbeitung gewinnt man die Glyoxylsäure, Schmp. 125 – 127°C (aus Ether); Ausb. 380 mg (29 %).

340 mg (2.0 mmol) der aktiven Glyoxylsäure werden in 10 ml Wasser mit 2 ml 30proz. H₂O₂ 3 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend wird noch 30 min auf 60 °C erwärmt. Man schüttelt mit Methylenchlorid aus, dampft ab und erhitzt den Rückstand in 10 ml Ethanol nach Zugabe von 210 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 270 mg NaHCO₃ 30 min unter Rückfluß. Nach Abdampfen des Ethanols wird der Rückstand mit Petrolether ausgekocht und das Cyclohexanonoxim einmal aus Petrolether umkristallisiert, Schmp. 90 °C, Ausb. 110 mg (49 %). 5.0 mg des Oxims zeigen bei der Messung im Flüssigkeitsszintillator keine Aktivität.

Kondensation von 14 mit Homoveratrylamin und Ringschluß zu [7,8-¹⁴C₂]-15,16-Dimethoxyerythrinan-7,8-dion-enol (16): 1.52 g (7.70 mmol) **14** werden mit 2.78 g (15.4 mmol) Homoveratrylamin in 15 ml Benzol 15 h unter Rückfluß erhitzt, unter Bindung des Reaktionswassers an Calciumchlorid. Das nach Abdampfen des Benzols erhaltene Rohprodukt **15** wird in einer Mischung aus je 15 ml 85proz. Phosphorsäure, Methanol und Wasser 3 h auf dem Wasserbad erhitzt und wie beschrieben⁷⁾ aufgearbeitet: Schmp. 173 °C (aus Methanol), Ausb. 830 mg (35 %); spezifische Aktivität 3.40 · 10⁷ dpm/mmol.

[7,8-¹⁴C₂]-6-Brom-15,16-dimethoxy-cis-erythrinan-7,8-dion (17): In eine Lösung von 830 mg (2.63 mmol) **16** und 500 mg Natriumacetat in 8 ml Eisessig werden 5 ml einer Lösung von 0.8 ml Brom in 30 ml Eisessig unter Rühren eingetropft. Nach 30 min wird das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und das Rohprodukt nach Aufarbeitung aus Methanol kristallisiert: Schmp. 200 °C, Ausb. 870 mg (84 %); spezifische Aktivität 2.96 · 10⁷ dpm/mmol.

[7,8-¹⁴C₂]-6β,7α-Dihydroxy-15,16-dimethoxyerythrinan-8-on ([7,8-¹⁴C₂]Diol-A) (7): 765 mg (1.94 mmol) **17** werden in eine auf 100 °C erhitzte Lösung von 1.9 g Kaliumhydroxid in 12 ml Diethylenglycol unter Rühren eingetragen. Man steigert die Temp. auf 150 °C für 15 min und arbeitet wie beschrieben auf⁸⁾: Schmp. 175–176 °C (aus Benzol), Ausb. 375 mg (58 %); spezifische Aktivität 3.01 · 10⁷ dpm/mmol.

Durch Wiederholung der Synthese werden insgesamt 1565 mg [7,8-¹⁴C₂]Diol-A **7** mit der Gesamtkativität 1.41 · 10⁸ dpm und der spezifischen Aktivität 3.00 · 10⁷ dpm/mmol erhalten.

[7,8-¹⁴C₂]-6β,7α-Dihydroxy-15,16-dimethoxyerythrinan-8-on-6-methansulfonat ([7,8-¹⁴C₂]Diol-A-6-methansulfonat) (2, X = CH₃SO₂): 970 mg (2.91 mmol) **7** der spezifischen Aktivität 3.00 · 10⁷ dpm/mmol werden in 10 ml wasserfreiem Pyridin und 0.8 ml Methansulfonylchlorid bei Raumtemp. aufbewahrt. Man arbeitet wie beschrieben⁹⁾ auf: Schmp. 204–207 °C (aus Methanol), Ausb. 1.07 g (89 %); spezifische Aktivität 2.86 · 10⁷ dpm/mmol.

[7,8-¹⁴C₂]-trans-6-Acetoxy-7-hydroxy-15,16-dimethoxy-1(6→7)abeo-trans-erythrinan-8-on-7-methansulfonat ([7,8-¹⁴C₂]Diol-A-6-acetat-7-methansulfonat) (8a):* 990 mg (2.41 mmol) [7,8-¹⁴C₂]Diol-A-6-methansulfonat werden in 7 ml Trifluoressigsäure und 6 ml Eisessig gelöst und 3 h bei 70 °C gerührt. Nach Abdestillieren i. Vak. bei 80 °C kristallisiert **8a** auf Zugabe von Methanol: Schmp. 208–209 °C (aus Methanol). Ausb. 1040 mg (95.5 %); spezifische Aktivität 3.2 · 10⁷ dpm/mmol.

[6,8-¹⁴C₂]-15,16-Dimethoxy-8-oxo-B-nor-cis-erythrinan-6-α-carbonsäure (10a): 910 mg (2.01 mmol) **8a** werden in einer frisch bereiteten Lösung von 120 mg Natriummethylat in 40 ml wasserfreiem Methanol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man dampft das Methanol i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in 5 ml Wasser auf, neutralisiert mit verd. Salzsäure und schüttelt mit Chloroform aus. Nach Abdampfen des Chloroforms werden 750 mg roher Aldehyd **9a** gewonnen, der mit geringen Mengen aktivem Diol-A-6-methansulfonat verunreinigt ist.

In die Lösung von 750 mg rohem Aldehyd **9a** in 15 ml Aceton läßt man eine Lösung von 450 mg Kaliumpermanganat und 150 mg Natriumcarbonat in 20 ml Wasser unter Rühren eintropfen. Das ausgefallene Mangandioxid wird durch Einleiten von Schwefeldioxid gelöst und die nach mehrstündigem Stehenlassen ausgefallene Carbonsäure abgesaugt; das Nebenprodukt und restliche

Mengen Carbonsäure werden mit Chloroform ausgeschüttelt. Man löst die gesamte Carbonsäure in 2 N Na₂CO₃ und trennt über die Chloroformphase das Nebenprodukt ab: 80 mg Diol-A-6-methansulfonat. Die in üblicher Weise isolierte Carbonsäure hat den Schmp. 199–200 °C (aus Chloroform/Ether). Ausb. 420 mg (63%).

Die β -Lactamcarbonsäure **10a** wird mit inaktivem Material verdünnt und die spezifische Aktivität zu $6.07 \pm 0.27 \cdot 10^6$ dpm/mmol bestimmt. Die Aktivitätsbestimmung enthält 18 Meßwerte, von denen 4 mehr als 5% vom Mittelwert abweichen.

Thermische Decarboxylierung der β -Lactamcarbonsäure 10a: 148.0 mg (0.447 mmol) **10a** der spezifischen Aktivität $(6.07 \pm 0.27) \cdot 10^6$ dpm/mmol werden unter CO₂-freiem Stickstoff auf 210 °C (Badtemp.) bis zur Beendigung der Gasentwicklung erhitzt. Das abgespaltene Kohlendioxid wird in 16 ml 1 N KOH absorbiert, die in zwei Waschflaschen dem Reaktionsgefäß nachgeschaltet sind. Nach 4 h wird das Durchleiten beendet und die Kalilauge auf das dreifache Volumen mit Wasser verdünnt und mit Ammoniumchlorid gepuffert. Auf Zusatz von 200 mg Bariumchlorid fallen 76.0 mg (0.39 mmol) Bariumcarbonat aus, Ausb. 86.5%.

Zur Aktivitätsbestimmung wird das Bariumcarbonat mit 5 ml Perchlorsäure versetzt und das Kohlendioxid in 10 ml methanolischer Hyaminlösung absorbiert; von der Lösung werden zur Aktivitätsmessung 0.2 bzw. 0.5 ml eingesetzt: die Aktivität beträgt $0.20 \cdot 10^6$ dpm/mmol, entsprechend 3.2% der Aktivität von **10a**.

Die bei der Decarboxylierung anfallende Schmelze wird in Chloroform aufgenommen und über Kieselgel filtriert, um Reste von **10a** abzutrennen. Aus Ether kristallisieren 41.4 mg (32%) [*4a,5-¹⁴C*]-1,2,3,4,7,8-Hexahydro-10,11-dimethoxydibenz[*c,e*]azocin-5(6*H*)-on (**12a**) mit der spezifischen Aktivität $5.78 \cdot 10^6$ dpm/mmol, entsprechend 95.2% der Aktivität von **10a**. Aus der Mutterlauge von **12a** werden durch Destillation i. Diffusionsvak. bei 165 °C 69.4 mg (54.0%) [*6,8-¹⁴C*]-15,16-Dimethoxy-*B*-nor-*cis*-erythrinan-8-on (**11a**) als sprödes Harz erhalten. Zur Aktivitätsmessung wird das Destillat in 10 ml Methanol gelöst und Proben von 0.2 ml zur Messung eingesetzt: spezifische Aktivität $5.66 \cdot 10^6$ dpm/mmol, entsprechend 93.2% der Aktivität von **10a**.

Die Meßergebnisse wurden durch einen zweiten Decarboxylierungsversuch bestätigt: Spezifische Aktivität CO₂: $0.20 \cdot 10^6$ dpm/mmol. Spezifische Aktivität **11a**: $5.77 \cdot 10^6$ dpm/mmol.

Abbau von 10 mit konz. Schwefelsäure bei Raumtemperatur

5,8,9,10,11,12-Hexahydro-2,3-dimethoxy-8-oxo-6*H*-azocin[2,1-*a*]isochinolin-9-carbonsäure (**18**): 145.0 mg (0.436 mmol) **10** werden in 3 ml konz. Schwefelsäure gelöst. Nach 4 h gießt man die orangegelbe Lösung in 100 ml Wasser und läßt zur Kristallisation stehen. Nach 16 h werden die ausgefallenen Nadeln abgesaugt und aus dem Filtrat restliche Mengen Carbonsäure durch Ausschütteln mit Chloroform gewonnen: Schmp. 177 °C (aus Chloroform/Ether), Ausb. 95.0 mg (65.5%). – UV (CH₃OH): λ_{\max} 220, 265, 305 nm ($\lg \epsilon$ 4.48, 4.14, 3.83). – IR (KBr): 3300–2400 und 1750 (Carbonsäure), 1615–1590 (CO Lactam und C=C), 1530, 1460, 1430, 1360, 1265, 1230, 1210, 1180, 1160, 1110, 1015, 910, 860 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 11.35 (br, 1H, CO₂H, austauschbar mit D₂O), 6.98 (s, 1-H), 6.62 (s, 4-H), 6.10 (t, J = 6 Hz, 13-H), 4.9 (m, 1H, 6 β -H), 3.92 und 3.88 (2s, 2 \times OCH₃), 3.8–2.5 (m, 4H für 6 α -H, 9-H und 5-H₂), 2.6–1.4 (m, 6H für –[CH₂]₃–). – MS: m/e = 331 (28%, M⁺), 316 (5), 300 (12), 288 (32), 287 (100, M–CO₂), 286 (44), 272 (25), 258 (68), 244 (48), 230 (28), 218 (64), 205 (68), 191 (22).

C₁₈H₂₁NO₅ (331.4) Ber. C 65.24 H 6.39 N 4.23 Gef. C 65.15 H 6.40 N 4.39

Methylester 18c: Aus **18** mit Diazomethan in Methanol/Ether, Schmp. 168 °C (aus Methanol). – IR (KBr): 1742 (Ester), 1645 cm⁻¹ (CO Lactam und C=C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.65 (s, 3H, CO₂CH₃). – MS: m/e = 345 (80%, M⁺), 205 (100).

C₁₉H₂₃NO₅ (345.4) Ber. C 66.07 H 6.71 N 4.06 Gef. C 66.10 H 6.59 N 4.14

5,8,9,10,11,12,13,13 *a*-Octahydro-2,3-dimethoxy-8-oxo-6*H*-azocinof[2,1-*a*]isochinolin-9,13-*carbolacton* (**19**)

a) Bei der Umsetzung von 2.00 g (6.04 mmol) **10** werden 55 % **18** gewonnen und aus der Mutterlauge durch präparative DC (SiO₂, Chloroform/2 % Methanol) das Lacton **19** vom Schmp. 181 °C (aus Chloroform/Ether), Ausb. 180.0 mg (9 %).

b) Eine Lösung von 364 mg (1.10 mmol) **18** in 10 ml konz. Schwefelsäure wird nach 18 h bei Raumtemp. in 100 ml Wasser gegossen. Nach 3 h schüttelt man die Lösung mit Chloroform aus und arbeitet auf: das Rohprodukt liefert aus Chloroform/Ether 170 mg der schwerer löslichen Carbonsäure **18** und nach Filtration der Mutterlauge durch eine kurze Kieselgelsäule Kristalle des leichter löslichen Lactons **19**, Schmp. 181 °C (aus Chloroform/Ether), Ausb. 70 mg (19.2 %); die Verbindung stimmt mit der unter a) erhaltenen überein. – UV (CH₃OH): λ_{max} 207, 231, 281 nm (lg ε 4.52, 3.86, 3.47). – IR (KBr): 1760 (CO Lacton), 1675 cm⁻¹ (CO Lactam). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.08 und 6.63 (2s, 1- und 4-H), 5.0–4.7 (m, 1 H, 6β-H), 3.95 und 3.88 (2s, 2 × OCH₃), 3.60 (t, *J* = 5 Hz, 9-H), 3.4–2.6 (m, 3 H für 5-H₂ und 6α-H), 2.6–2.1 (m, 4 H für 10- und 13-H₂), 2.1–1.3 (m, 4 H für 11- und 12-H₂). – MS: *m/e* = 332 (10 %, M + 1), 331 (45, M⁺), ferner 288 (18, M + 1 – CO₂), 287 (97, M – CO₂), 260 (100, 288 – 28), 259 (18, 287 – 28).

C₁₈H₂₁NO₅ (331.4) Ber. C 65.24 H 6.39 N 4.23 Gef. C 65.16 H 6.37 N 4.38

9,10,11,12-Tetrahydro-2,3-dimethoxy-6*H*-azocinof[2,1-*a*]isochinolin-8(5*H*)-on (**20**): 170 mg (0.51 mmol) **18** werden 10 min auf 180 °C erhitzt; man destilliert die Schmelze bei einer Badtemp. 170 °C/10⁻⁴ Torr, 140 mg farbloses Harz (95 %). – UV (CH₃OH): λ_{max} 221, 266, 305 nm (lg ε 4.51, 4.16, 3.84). – IR (KBr): 1650–1625 (CO Lactam, C=C), 1608, 1505, 1450, 1400, 1270, 1230, 1210, 1115, 1030, 890 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.05 und 6.60 (2s, 1- und 4-H), 6.05 (t, *J* = 8 Hz, 13-H), 4.95 (m, 1 H, 6β-H), 3.92 und 3.86 (2s, 2 × OCH₃), 3.2–2.1 (m, 7 H für 5-H₂, 6α-H, 9- und 12-H₂), 2.1–1.2 (m, 4 H, 10- und 11-H₂). – MS: *m/e* = 287 (100 %, M⁺), 272 (7), 260 (11), 259 (41), 258 (56), 245 (22), 244 (54), 232 (10), 231 (17), 230 (23), 218 (47), 216 (21), 205 (30), 200 (12).

[8,9-¹⁴C₇]-5,8,9,10,11,12-Hexahydro-2,3-dimethoxy-8-oxo-6*H*-azocinof[2,1-*a*]isochinolin-9-carbonsäure (**18a**): 145.0 mg (0.438 mmol) **10a** der spezifischen Aktivität 6.07 · 10⁶ dpm/mmol werden in 3 ml konz. Schwefelsäure, wie oben für **18** beschrieben, umgelagert: Ausb. 98.0 mg Carbonsäure vom Schmp. 177 °C; spezifische Aktivität 4.86 · 10⁶ dpm/mmol, entsprechend 80 % des Ausgangsmaterials.

[8,9-¹⁴C₇]-9,10,11,12-Tetrahydro-2,3-dimethoxy-6*H*-azocinof[2,1-*a*]isochinolin-8(5*H*)-on (**20a**): 95.0 mg (0.287 mmol) **18a** der spezifischen Aktivität 4.86 · 10⁶ dpm/mmol werden, wie für **20** beschrieben, decarboxyliert: Ausb. 74.2 mg (90.0 %) **20a**; spezifische Aktivität 4.30 · 10⁶ dpm/mmol, entsprechend 88.5 % des Ausgangsmaterials. Das abgespaltene Kohlendioxid liefert 59.0 mg Bariumcarbonat und zeigt nach Freisetzung in beschriebener Weise die spezifische Aktivität 1.19 · 10⁵ dpm/mmol, entsprechend 2.4 % der Aktivität des Ausgangsmaterials.

Umlagerung von [4-²H₂]-15,16-Dimethoxy-8-oxo-*B*-nor-*cis*-erythrinan-6-*α*-carbonsäure¹⁾ (**10c**) mit konz. Schwefelsäure: 1.00 g (2.99 mmol) **10c** wird in konz. Schwefelsäure wie beschrieben umgelagert. Man arbeitet das Gemisch von Carbonsäure und Lacton auf, dessen MS bei *m/e* = 332 den Molekülpeak (M + 1)⁺ für **18b**, markiert mit *einem* Deuteriumatom, anzeigt. Durch SC (SiO₂, Chloroform/2 % Methanol) wird das Lacton **19a** abgetrennt. Das MS zeigt bei *m/e* = 333 (41 %) den Molekülpeak (M + 2)⁺, markiert mit *zwei* Deuteriumatomen, ferner die Fragmentionen 305 (29), 288 (100), 260 (74), 207 (14). – ¹³C-NMR (CDCl₃)¹⁴⁾: C-1 109.3 d, C-2 149.5 s, C-3 148.3 s, C-4 110.6 d, C-4a 125.7 s, C-5 33.7 t, C-6 37.6 t, C-8 169.2 s, C-9 47.8 d, C-10 27.3 t, C-11 24.2 t, C-12 22.9 t, C-13a 92.6 s, C-13b 128.7 s, C-15 162.5 s, ArOCH₃ 55.8 q und 56.1 q; das Signal des mit zwei Deuteriumatomen markierten C-Atoms 13 fehlt.

1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-Decahydro-12,13-dimethoxy-4,10-dioxo-3-benzazacyclododecin-5-carbonsäure (27a): 700 mg (2.12 mmol) **19** werden in 30 ml Ethanol (96 proz.) unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung gewinnt man aus Chloroform/Ether 450 mg Carbonsäure (61 %) vom Schmp. 128–130°C. – UV (CH₃OH): λ_{\max} 229, 271, (sh) 290 nm (lg ϵ 4.32, 3.78, 3.63). – IR (KBr): 3600–2600 (NH und Carbonsäure), 1725 (CO₂H), 1680–1640 (Amid I), 1600 (Aromat), 1570–1530, 1511, 1450, 1355, 1325, 1260, 1205, 1180, 1125, 1070 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.6 (br, 1H, austauschbar mit D₂O, CO₂H), 7.08 und 6.83 (2 s, 11- und 14-H), 6.5 (br, 1H, langsam austauschbar, NH), 3.94 und 3.92 (2 s, 2 × OCH₃), 3.8–3.5 (m, 1H, 5-H), 3.5–2.6 (m, 6H für 1-, 2- und 9-H₂), 2.2–1.1 (m, 6H für 6-, 7- und 8-H₂). – MS: *m/e* = 349 (1, M⁺), 306 (14), 305 (72, M – CO₂), 290 (10), 287 (21, M – CO₂ – H₂O), 258 (12), 244 (11), 219 (15), 208 (15), 207 (15), 206 (20), 205 (27), 192 (26), 191 (100, 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxyisochinolinium-Ion), 179 (63).

C₁₈H₂₃NO₆ (349.4) Ber. C 61.88 H 6.64 N 4.01 Gef. C 61.24 H 6.64 N 4.12

Methylester 27b: Aus **27a** mit Diazomethan in Methanol/Ether: Schmp. 201–203°C (aus Chloroform/Ether), Ausb. 68%. – IR (KBr): 3370 (NH), 3070, 1735 (Ester), 1670 (ArCO), 1630 (Amid I), 1600, 1550 (Amid II), 1510, 1350, 1120 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.95 (br, 1H, mit D₂O austauschbar, NH), 3.67 (s, 3H, CO₂CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃)¹⁶: C-1 28.07 t, C-2 39.74 t, C-4 171.44 s, C-5 52.19 d, C-6 30.77 t, C-7 und C-8 23.27 t, C-9 41.11 t, C-10 204.62 s, C-10a 133.22 s*, C-11 113.47 d**, C-12 146.94 s, C-13 151.62 s, C-14 111.07 d**, C-14a 133.97 s*, CO₂CH₃ 167.74 s, CO₂CH₃ 52.28 q, 12-OCH₃ 56.18 q, 13-OCH₃ 55.99 q. – MS: *m/e* = 363 (43%, M⁺), 207 (5), 191 (100).

C₁₉H₂₅NO₆ (363.4) Ber. C 62.79 H 6.93 N 3.85 Gef. C 62.92 H 6.87 N 3.91

2,4-Dinitrophenylhydrazon von 27b: Schmp. 198°C (aus Methanol). – UV (CH₃OH): λ_{\max} 368 nm (lg ϵ 4.69).

2,3,6,7,8,9-Hexahydro-12,13-dimethoxy-3-benzazacyclododecin-4,10(1H,5H)-dion (27c): 200 mg (0.57 mmol) **27a** werden 15 min auf 145°C erhitzt. Nach beendeter Gasentwicklung löst man die Schmelze in wenig Methylenchlorid und kristallisiert durch Zugabe von Ether: Schmp. 139–141°C, Ausb. 90.0 mg (51.5%). – IR (KBr): 3300 (NH), 1670 (ArCO), 1630 (Amid I), 1600, 1540 cm⁻¹ (Amid II). – MS: *m/e* = 305 (62%, M⁺), 207 (10), 191 (100).

C₁₇H₂₃NO₄ (305.4) Ber. C 66.86 H 7.59 N 4.59 Gef. C 66.85 H 7.50 N 4.46

Aus der Mutterlauge werden durch Destillation bei 170°C/10⁻⁴ Torr 40.0 mg (24.3%) **20** erhalten.

9,10,11,12,13,13a-Hexahydro-2,3-dimethoxy-6H-azocino[2,1-ajisochinolin-8(5H)-on (28)

a) 140 mg (0.49 mmol) **20** werden in Eisessig mit Platin bei 35°C hydriert. Nach 3 h sind 12 ml (0.5 mmol) Wasserstoff verbraucht. Man arbeitet wie üblich auf und gewinnt durch Destillation bei 180°C/10⁻⁴ Torr ein langsam kristallisierendes Öl; Schmp. 143–144°C (aus Chloroform/Ether), Ausb. 40.0 mg (28.4%). – UV (CH₃OH): λ_{\max} 207, 229, 283 nm (lg ϵ 4.44, 3.92, 3.60). – IR (KBr): 1620 (CO Lactam), 1505, 1470, 1425, 1325, 1260, 1215, 1110, 1025 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.62 und 6.59 (2 s, 1- und 4-H), 5.2–4.6 (m, 2H, 6 β -H und 13a-H), 3.89 und 3.87 (2 s, 2 × OCH₃), 3.1–2.3 (m, 5H für 6 α -H, 5- und 9-H₂), 2.2–1.1 (m, 8H, –[CH₂]₄–). – MS: *m/e* = 289 (68, M⁺), 191 (100).

C₁₇H₂₃NO₃ (289.4) Ber. C 70.56 H 8.01 N 4.84 Gef. C 70.51 H 7.95 N 4.92

b) 580 mg (1.90 mmol) Aminocarbonsäure **29** (s. u.) werden in 2.5 l Methylenchlorid gelöst und mit 400 mg (1.95 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und einer Spatelspitze Kupfer(I)-chlorid versetzt. Die bei Raumtemp. gerührte Lösung wird nach 2 d eingeeengt, der abgeschiedene Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Kupfersalz mit Wasser ausgewaschen. Man trennt das Rohpro-

dukt durch präparative DC (SiO₂, Methylenchlorid) und gewinnt Kristalle vom Schmp. 143 °C (aus Methylenchlorid/Ether), Ausb. 40 mg (7.3 %). Die Verbindung stimmt nach Schmp., IR- und ¹H-NMR-Spektrum mit der unter a) erhaltenen überein.

Abbau von 10 mit Schwefelsäure bei höherer Temperatur

2-(3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-isochinolinyl)-1-cyclohexen-1-ol (30): Eine Lösung von 300 mg (0.91 mmol) **10** in 3 ml konz. Schwefelsäure wird bei Raumtemp. 12 h aufbewahrt und nach Verdünnen mit 3 ml Wasser 15 min auf 100 °C erhitzt: unter schwacher Gasentwicklung hellt sich die orangegelbe Farbe der Lösung auf. Nach Erkalten wird mit 30 ml Wasser verdünnt, mit festem Natriumcarbonat neutralisiert, mit Chloroform ausgeschüttelt und die organische Phase nach Trocknen mit Natriumsulfat abgedampft. Das als gelbes Harz anfallende Rohprodukt (290 mg) löst man unter Erwärmen in reichlich Ether, filtriert die Lösung und engt zur beginnenden Kristallisation etwas ein. Zuerst fallen farblose Nadeln (10 mg, s. u.) und aus der stärker eingengten Lösung leuchtend gelbe Nadeln aus: Schmp. 120–121 °C, Ausb. 225 mg (87 %). – UV (n-Hexan): λ_{max} 229, 236, 279, 314, 367 nm (lg ε 4.24, 4.19, 3.82, 3.78, 4.11); (2 N HCl): λ_{max} 245, 307, 358 nm (lg ε 4.19, 3.98, 3.98). – IR (KBr): 2990, 1595, 1550, 1510, 1465, 1450, 1435, 1400, 1335, 1280, 1233, 1215 cm⁻¹; (CCl₄): 1595, 1550, 1505 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 13.5–12.0 (br, 1H, mit D₂O austauschbar, OH), 7.27 und 6.77 (s, 5'- und 8'-H), 3.95 und 3.90 (2 s, 2 × OCH₃), 3.5–3.2 (m, 2H, 3'-H₂), 2.9–2.3 (m, 6H, 4'-, 3- und 6-H₂), 2.0–1.5 (m, 4H, 4- und 5-H₂). – MS: m/e = 287 (100, M⁺), 286 (51), 272 (19), 258 (11), 256 (12), 244 (10), 232 (19), 231 (23), 230 (18), 228 (21), 218 (35), 216 (17); (17 eV): nur M⁺.

C₁₇H₂₁NO₃ (287.4) Ber. C 71.05 H 7.37 N 4.87 Gef. C 70.68 H 7.33 N 4.82

Pikrat: Schmp. 162–163 °C (aus Methanol). – IR (KBr): 2900–2700, 1705 (CO Keton), 1640, 1630, 1605, 1565–1510 cm⁻¹.

2,4-Dinitrophenylhydrazon (44): Orangefarbene Kristalle, Schmp. 213–214 °C (aus Dichlormethan/Methanol). – UV (CH₃OH): λ_{max} 247, 353 nm (lg ε 4.48, 4.52). – IR (KBr): 3300, 2940, 1640, 1620, 1590, 1555, 1515 cm⁻¹.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-isochinolinhexansäure-methylester (33)

a) Beim Aufarbeiten des aus 200 mg (0.60 mmol) **10** durch Erwärmen in 50proz. Schwefelsäure erhaltenen gelben Harzes durch SC (SiO₂, Chloroform/3 % Methanol) verändert sich das Hauptprodukt auf der Säule unter Farbwechsel von gelb nach hellbraun. Das aus dem Eluat anfallende ölige Rohprodukt wird durch Destillation bei 115–120 °C/10⁻⁴ Torr gereinigt: hellgelbes Öl, Ausb. 61.8 mg (32.0 %). – MS: m/e = 319 (7%, M⁺, entsprechend C₁₈H₂₅NO₄), 288 (7), 260 (3), 246 (4), 232 (8), 218 (16), 206 (13), 205 (100), 204 (12), 190 (7). – UV (CH₃OH): λ_{max} 227, 272, 307 nm (lg ε 4.28, 3.78, 3.79); (CH₃OH + 2 N HCl): λ_{max} 246, 305, 353 nm (lg ε 4.25, 3.94, 3.90). – IR (CCl₄): 1738 (CO Ester), 1625 (C=N), 1605, 1570, 1513 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.02 und 6.72 (s, 2H, 8'- und 5'-H), 3.93 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3.67 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.1–3.5 (m, 2H, 3'-H₂), 2.8–2.5 (m, 4H, 4'- und 6-H₂), 2H langsam mit D₂O austauschbar), 2.5–2.2 (m, 2H, 2-H₂), 1.9–1.5 (m, 6H, –[CH₂]₃–).

b) 500 mg (1.74 mmol) **30** werden in 20 ml Methanol gelöst und die Ringaufspaltung durch DC-Analyse verfolgt; sie ist bei 50 °C nach einigen Stunden, bei Raumtemp. erst nach mehreren Tagen beendet. Man dampft das Methanol i. Vak. ab und destilliert das zurückbleibende hellbraune Öl (565 mg) wie vorstehend beschrieben; Ausb. quantitativ. Die Verbindung stimmt nach dem IR-Spektrum mit der unter a) gewonnenen überein.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-isochinolinhexansäure (31)

a) Das bei der Darstellung von **30** in farblosen Nadeln anfallende Nebenprodukt (10 mg) wird aus **10** unter verschärften Reaktionsbedingungen in höherer Ausbeute erhalten.

b) Man setzt 200 mg (0.60 mmol) **10** mit Schwefelsäure in der beschriebenen Weise um und erhitzt 45 min auf 130 °C. Es fallen 140 mg braunes Harz an, aus dem durch Kristallisation aus Benzol und Ether 70 mg (38 %) **31** erhalten werden. Schmp. 156–157 °C (nach Sublimation i. Hochvak. bei 170 °C). – UV (CH₃OH): λ_{\max} 245, 304, 354 nm (lg ϵ 4.29, 4.03, 4.03). – IR (KBr): 2400 und 1950 (C=NH⁺), 1697 (CO₂⁻), 1635 und 1570 (C=N, konj.), 1515, 1265, 1245, 1215 cm⁻¹. – MS: m/e = 305 (1.4 %, M⁺), 287 (7), 272 (2), 258 (2), 244 (3), 232 (11), 230 (8), 218 (33), 216 (16), 206 (57), 205 (100), 204 (45), 203 (83).

C₁₇H₂₃NO₄ (305.4) Ber. C 66.86 H 7.59 N 4.59 Gef. C 66.50 H 7.20 N 4.49

c) 300 mg (1.05 mmol) **30** werden in 8 ml 50proz. Schwefelsäure 90 min auf 130 °C erhitzt. Die braungelbe Lösung wird mit 40 ml Wasser verdünnt, mit festem Natriumcarbonat neutralisiert, mit Chloroform ausgeschüttelt und wie üblich aufgearbeitet. Durch Umkristallisieren aus Benzol und Methanol/Ether werden 90 mg (29 %) **31** vom Schmp. 153 °C gewonnen.

d) 105 mg (0.33 mmol) **33** werden in 15 ml 2 N NaOH und 5 ml Methanol 90 min auf 80 °C erwärmt. Die neutralisierte Lösung wird i. Vak. abgedampft und der Salzlückstand mit heißem Chloroform ausgezogen, die Lösung mit Tierkohle entfärbt und abgedampft: farblose Nadeln vom Schmp. 153 °C (aus Methanol/Ether), Ausb. 50 mg (54 %).

Die unter a) bis d) gewonnenen Verbindungen stimmen nach den IR-Spektren überein.

Unabhängige Synthesen von **33** und **29**

a) *Esteramid 37*: Zu einer Lösung von 310 mg (1.8 mmol) Pimelinsäure-monomethylester und 320 mg (1.8 mmol) Homoveratrylamin in 40 ml Methylenchlorid wird unter Zugabe einer Spatelspitze Kupfer(I)-chlorid eine Lösung von 365 mg (1.8 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 20 ml Methylenchlorid unter Rühren zugetropft. Nach 30 min färbt sich die Lösung blau bei beginnender Abscheidung von Dicyclohexylharnstoff. Nach 16 h wird aufgearbeitet und das Rohprodukt i. Hochvak. bei 170 °C destilliert: Schmp. des erstarrten Destillats 125–140 °C, Ausb. 360 mg (60 %). – IR (KBr): 3300 (NH), 1735 (Ester), 1635 (Amid I), 1540 (Amid II), 1505 cm⁻¹ (Aromat). – MS: m/e = 337 (19 %, M⁺), 306 (5), 166 (10), 165 (100).

b) *Ringschluß zum Methylester 33*: 340 mg (1.0 mmol) **37** werden mit 5 ml Phosphorylchlorid und 20 ml Benzol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man dampft i. Vak. völlig ab, nimmt den öligen Rückstand in Wasser auf, neutralisiert die stark saure Lösung mit festem Natriumcarbonat und schüttelt mit Chloroform aus. Nach üblicher Aufarbeitung wird das ölige Rohprodukt durch Destillation bei 120 °C/10⁻⁴ Torr gereinigt: blaßgelbes Öl, Ausb. 190 mg (60 %). Die Verbindung stimmt nach Spektrenvergleich mit dem Methylester **33** überein.

c) *Reduktion zum Methylester 38*: 500 mg (1.5 mmol) **33** werden in 60 ml Ethanol mit 60 mg (1.6 mmol) Natriumborarat reduziert. Nach 5 h wird wie üblich aufgearbeitet, das ölige Rohprodukt i. Hochvak. bei 150 °C destilliert und das Destillat aus Chloroform/Ether kristallisiert: Schmp. 125–128 °C, Ausb. 360 mg (72 %). – IR (KBr): 3430 (NH), 1729 cm⁻¹ (Ester). – MS: m/e = 321 (6 %, M⁺), 290 (18), 206 (10), 193 (83), 192 (100), 176 (19).

d) *Verseifung zur Carbonsäure 29*: 1.0 g (3.1 mmol) **38** wird mit 200 mg Kaliumhydroxid in 50 ml Ethanol und 5 ml Wasser unter Erwärmen verseift. Die in üblicher Weise isolierte Carbonsäure hat den Schmp. 181 °C (aus Chloroform/Ether), Ausb. 700 mg (73 %). – IR (KBr): 3340 (NH), 3100–1900, 1630 und 1550–1520 cm⁻¹ (Aminosäure). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 6.70 und 6.63 (2 s, 2H, Aromaten-H), 5.45 (breites s, 2H, austauschbar mit D₂O, NH und CO₂H), 4.1–3.7 (m, 1H, 1'-H), 3.73 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3.2–2.4 (m, 4H, 3'- und 4'-H₂), 2.4–2.0 (m, 2H, 2-H₂), 2.0–1.2 (m, 8H, –[CH₂]₄–). – MS: m/e = 307 (7 %, M⁺), 218 (5), 205 (18), 193 (45), 192 (100), 176 (18).

1:2-Gemisch von (Z)- und (E)-2-[2-Acetyl-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-1(2H)-isochinolinyliden]cyclohexanon (46/47): 300 mg (1.05 mmol) **30** werden in 10 ml Pyridin mit 1 ml Acetanhy-

drid bei 70°C acetyliert. Die gelbe Lösung wird in Wasser gegossen, mit Chloroform ausgeschüttelt, abgedampft und Pyridinreste i. Vak. entfernt. Nach Destillation bei 125°C/10⁻⁴ Torr erhält man das Gemisch der isomeren *N*-Acetate als gelbes sprödes Harz, Ausb. 330 mg (95%). Aus einer etherischen Lösung des Harzes gelingt es, das (*Z*)-Isomere vom Schmp. 114–119°C in den gelben Kristallen abzuscheiden.

UV der Isomeren (CH₃OH): λ_{max} 249, 311, 368 nm (lg ε 4.15, 3.95, 3.92). – IR der Isomeren (CCl₄): 1695 (CO, konj.), 1665 (Amid I), 1605, 1505, 1465, 1225 cm⁻¹; IR des (*Z*)-Isomeren (KBr): 1685, 1655, 1595, 1510, 1467, 1265, 1230, 1210 cm⁻¹. – ¹H-NMR des (*Z*)-Isomeren (CDCl₃): δ = 6.85 (8'-H), 6.73 (5'-H), 2.06 (>NCOCH₃); aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Isomengemisches ergeben sich die Signale des (*E*)-Isomeren: δ = 7.32 (8'-H), 6.64 (5'-H), 2.02 (>NCOCH₃). – MS der Isomeren: *m/e* = 329 (35%, M⁺), 302 (20), 301 (100, M – 28 mit *m** = 276), 287 (22), 286 (88, M – 43), 273 (21), 272 (57), 259 (14), 258 (76, 301 – 43 mit *m** = 221), 256 (13), 242 (13), 230 (17).

C₁₉H₂₃NO₄ (329.4) Ber. C 69.28 H 7.04 N 4.25

(*Z*)-Isomeres: Gef. C 69.49 H 7.08 N 4.24

Photochemische Isomerisierung: Eine Lösung der (*Z*)- und (*E*)-Isomeren 46/47 in CDCl₃ wird im NMR-Röhrchen auf einer optischen Bank mit Quarzoptik mit einer Philips HPK 125 W Hg-Hochdrucklampe bei Raumtemp. mehrere Stunden bestrahlt. Die Bestrahlungen werden in reiner Lösung und unter Zugabe von Aceton oder Acetophenon als Sensibilisatoren durchgeführt. Das im Anschluß an die Bestrahlung aufgenommene ¹H-NMR-Spektrum zeigt in keinem Falle eine Änderung im Verhältnis der Isomeren.

Thermische Isomerisierung: 20 mg des (*Z*)-Isomeren 46 werden in CDCl₃ gelöst und sofort nach der Auflösung ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen. Das Verhältnis der Signalhöhen für die Aromatenprotonen *Z*:*E* ist 1 bis 2 min nach der Auflösung etwa 2:1; nach wenigen Minuten hat sich das Verhältnis umgekehrt und beträgt *Z*:*E* = 1:2.

Aromatisierung von 30 durch Erhitzen mit Palladium-Kohle: 2.00 g (6.97 mmol) 30 werden mit 1.0 g Palladium-Aktivkohle (10proz., Merck) innig vermischt und in mehreren Anteilen im Reagenzglas unter Stickstoff 30 min auf 180°C erhitzt. Man destilliert anschließend bei 160–170°C/10⁻⁴ Torr und erhält insgesamt 1.10 g gelbes, z. T. kristallisierendes Destillat.

a) Aus einer Chloroformlösung des Destillats kristallisiert auf Zugabe von Aceton die Carbonsäure 50, Ausb. 120 mg (6%).

b) Das in der Mutterlauge verbleibende Material wird durch SC (SiO₂, Dichlormethan/5–10% Aceton) aufgetrennt. Aus den ersten Eluat-Fractionen wird das kristallisierte Phenol 49 erhalten, Ausb. 130 mg (7%).

c) Aus nachfolgenden Eluat-Fractionen wird das aus Ether kristallisierende Keton 48 gewonnen, Ausb. 7.0 mg (0.3%).

d) Durch Eluieren mit steigenden Mengen Methanol (bis 10%), erhält man den öligen Ester 51, Ausb. 350 mg (16%).

6,7-Dimethoxy-1-isochinolinhexansäure (50): Die unter a) erhaltene Carbonsäure wird nach Destillation i. Diffusionsvak. bei 175–180°C aus Chloroform/Aceton umkristallisiert; Schmp. 164–165°C. – UV (CH₃OH): λ_{max} 252, 309, sh 340 nm (lg ε 4.81, 4.00). – IR (KBr): 1695 (CO₂H), 1620 (C=N, konj.) 1605, 1565 (C=N, konj.), 1508, 1483, 1425, 1270, 1235, 1203 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.40 und 7.50 (2d, *J* = 6 Hz, 2H, 3'- und 4'-H), 7.39 und 7.12 (2s, 2H, 8'- und 5'-H), 4.05 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3.5–3.1 (m, 2H, 6-H₂), 2.6–2.2 (m, 2H, 2-H₂), 2.1–1.4 (m, 6H, –[CH₂]₃–). – MS: *m/e* = 303 (5%, M⁺), 203 (100).

C₁₇H₂₁NO₄ (303.4) Ber. C 67.31 H 6.98 N 4.62 Gef. C 66.93 H 6.98 N 4.55

Die Carbonsäure **50** wird auch durch Aromatisierung von **31** unter den oben genannten Bedingungen erhalten, Ausb. 19 %.

2-(6,7-Dimethoxy-1-isochinoliny)phenol (49): Das unter b) erhaltene Phenol wird i. Diffusionsvak. bei 150 °C destilliert und das Destillat aus Chloroform/Ether kristallisiert: hellgelbe Kristalle vom Schmp. 157–159 °C. – UV (CH₃OH): λ_{\max} 241, 324, sh 315 nm (lg ϵ 4.73, 3.78). – IR (KBr): 3500–3000 (OH), 1620, 1605, 1560, 1510, 1480, 1295, 1265, 1225, 1200 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 11.5 (br, 1H, austauschbar mit D₂O, OH), 8.30 und 7.45 (2d, J = 5.5 Hz, 2H, 3'- und 4'-H), 7.73 und 7.08 (2s, 2H, 8'- und 5'-H), 7.9–6.8 (ABCD, 4H, Aromaten-H-Phenolring), 4.02 und 3.93 (2s, 2 × OCH₃). – MS: m/e = 281 (100 %, M⁺), 280 (45), 266 (38), 251 (12), 250 (11), 235 (12), 207 (6).

C₁₇H₁₅NO₃ (281.3) Ber. C 72.58 H 5.37 N 4.98 Gef. C 73.07 H 5.30 N 4.86

2-(6,7-Dimethoxy-1-isochinoliny)cyclohexanon (48): Das unter c) gewonnene Keton wird aus Chloroform/Ether umkristallisiert: Schmp. 156–158 °C. – UV (CH₃OH): λ_{\max} 238, 313, 326 nm (lg ϵ 4.83, 3.60, 3.64). – IR (KBr): 1695 (Keton), 1625, 1570, 1510, 1475, 1460, 1435, 1420, 1275, 1235, 1160 cm⁻¹. – MS: m/e = 285 (72 %, M⁺), 284 (11), 271 (17), 270 (100), 256 (13), 242 (24), 230 (27), 229 (25), 216 (55), 214 (40), 203 (42).

6,7-Dimethoxy-1-isochinolinhexansäure-methylester (51): Der unter d) isolierte Ester wird i. Diffusionsvak. bei 125 °C destilliert und liefert ein hellgelbes Öl. – IR (Film): 1735 cm⁻¹ (Ester). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.66 (s, 3H, CO₂CH₃). – MS: m/e = 317 (4 %, M⁺, entsprechend C₁₈H₂₃NO₄), 286 (7, M – OCH₃), 258 (2, M – CO₂CH₃), 244 (12, M – CH₂CO₂CH₃), 230 (9, M – [CH₂]₂CO₂CH₃), 216 (12, M – [CH₂]₃CO₂CH₃), 204 (13), 203 (100, C₁₂H₁₃NO₂⁺), 202 (6), 188 (5).

N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-2,2-ethylendioxy-1-cyclohexancarboxamid (53): 8.0 g (44.0 mmol) Homoveratrylamin und 8.0 g (43.0 mmol) 2,2-Ethylendioxy-1-cyclohexancarbonsäure²⁵ (**52**) werden in 100 ml Xylol am Wasserabscheider erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Xylol i. Vak. abgedampft und der dunkelgefärbte Rückstand mit Ether gewaschen. Das kristallisierende Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert: Schmp. 142–143 °C, Ausb. 14.3 g (95 %). – UV (CH₃OH): λ_{\max} 205, 229, 278 nm (lg ϵ 4.27, 3.95, 3.45). – IR (KBr): 3280 (NH), 1640 (Amid I), 1608, 1590, 1555 (Amid II), 1515, 1255, 1238, 1220, 1160, 1135, 1090, 1020 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.84 und 6.82 (ABC, 3H, Aromaten-H), 6.6 (m, 1H, austauschbar mit D₂O, NH), 3.91 und 3.89 (2s, 2 × OCH₃), 3.81 (A₂B₂, 4H, –OCH₂CH₂O–), 3.50 („t, J ≈ 6–7 Hz“, 2H, CH₂NHCO), 2.80 („t, J ≈ 6–7 Hz“, 2H, Ar–CH₂), 2.65–2.35 (m, 1H, NHCOCH₂), 2.1–1.2 (m, 8H, –[CH₂]₄–). – MS: m/e = 349 (5 %, M⁺), 169 (7), 165 (14), 164 (100), 151 (15), 125 (5), 107 (4), 99 (10).

C₁₉H₂₇NO₅ (349.4) Ber. C 65.31 H 7.79 N 4.01 Gef. C 65.60 H 7.81 N 3.91

Hydrolyse zu 57: 400 mg (1.20 mmol) **53** werden in 20 ml Methanol und 5 ml 5 N HCl gelöst und 30 min auf 40 °C erwärmt. Das Methanol wird i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt, mit Chloroform ausgeschüttelt und aufgearbeitet: Schmp. 94–96 °C (aus Chloroform/Ether), Ausb. 150 mg (40 %). – IR (KBr): 3400 (NH), 1720 (CO Keton), 1640 (Amid I) und 1550 cm⁻¹ (Amid II).

Bischler-Napieralski-Ringschluß mit basischer Aufarbeitung: 700 mg (2.0 mmol) **53** und 2 ml Phosphorylchlorid werden in 20 ml wasserfreiem Benzol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die hellgelbe Benzollösung wird unter Eiskühlung in eine Lösung von 7.0 g wasserfreiem Natriumcarbonat in 40 ml Wasser eingetropfelt. Man schüttelt danach die wäßrige Phase zweimal mit Benzol aus und dampft die vereinigten Benzolanszüge ab, es bleibt ein hellgelbes Öl zurück, das nach DC-Analyse aus 2 Komponenten besteht, Ausb. 660 mg (ca. 100 %).

In Anteilen von 250 mg wird das Öl durch präparative DC aufgetrennt (Aluminiumoxid PF₂₅₄, Typ E (Merck), Cyclohexan/Ether/Diethylamin 75:25:6, Mehrfachentwicklung):

a) Die Zone mit größerem R_F -Wert liefert 70 mg farbloses Harz, das nach Destillation i. Diffusionsvak. kristallisiert, Schmp. 110–115 °C, Ausb. 28 %.

b) Die Zone mit kleinerem R_F -Wert liefert ca. 100 mg hellgelbes Öl, das nach DC nicht einheitlich ist und nochmals durch Schichtchromatographie getrennt wird (Kieselgel, PF₂₅₄, Cyclohexan/Aceton/Diethylamin 80:7:4, Mehrfachentwicklung): 80 mg Harz, Ausb. 32 % (s. u.).

N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-2,3,6,7,8,9-hexahydro-5-H-1,4-benzodioxepin-5-imin (**56**): Die unter a) erhaltenen Kristalle werden aus Ether/*n*-Hexan umkristallisiert: Schmp. 80–82 °C. – UV (CH₃OH): λ_{\max} 231, 279 nm ($\lg \epsilon$ 3.91, 4.06). – IR (KBr): 1625 (C=C, konj.), 1603 (C=N, konj.), 1590, 1518, 1455, 1360, 1310, 1255, 1135, 1025 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.85, 6.82, 6.78 (ABC, 3 H, Aromaten-H), 4.22 (s, 4 H, –OCH₂CH₂O–), 3.87 (s, 6 H, 2 × OCH₃), 3.16 [AA'BB', 4 H: 2.8 (ArCH₂) und 3.5 (CH₂N=C)], 2.6–2.0 (m, 4 H), 1.8–1.2 (m, 4 H). – MS: m/e = 331 (8 %, M⁺), 275 (2), 181 (8), 180 (100), 164 (11), 151 (6), 136 (3), 123 (3), 107 (2), 99 (11).

C₁₉H₂₅NO₄ (331.4) Ber. C 68.86 H 7.60 N 4.23 Gef. C 69.02 H 7.54 N 4.14

1-[2-(2-Ethylendioxy)cyclohexyl]-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisochinolin (**54**): Das unter b) isolierte Harz wird i. Diffusionsvak. über P₂O₅ vom Lösungsmittel befreit. – UV (CH₃OH): λ_{\max} 232, 309, 361 nm ($\lg \epsilon$ 4.12, 3.88, 3.64). – IR (CCl₄): 1620 (C=N, konj.), 1608, 1510, 1465, 1280, 1270, 1152, 1083, 1045 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.42 und 6.68 (2 s, 2 H, 8- und 5-H), 3.93 (s, 6 H, 2 × OCH₃), 4.0–3.1 (m, 6 H für 3-H₂ und –OCH₂CH₂O–), 2.55 (m, 2 H, 4-H₂), 2.4–2.0 (m, 1 H, 1'-H), 2.0–1.5 (m, 8 H, –[CH₂]₄–). – MS: m/e = 332 (62 %, M⁺), 330 (26), 316 (13), 300 (25), 288 (34), 286 (50), 276 (53), 259 (28), 258 (34), 244 (21), 230 (29), 228 (26), 218 (100), 216 (23), 205 (23), 200 (23).

Hydrolyse von 54: 90.0 mg (0.27 mmol) **54** werden in 5 ml 5 N HCl bei Raumtemp. gelöst. Nach 24 h wird die gelbe Lösung neutralisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Aufarbeitung gelbe Nadeln vom Schmp. 120–121 °C (aus Ether), Ausb. 60.0 mg (78 %). Die Verbindung stimmt nach Schmp., Misch.-Schmp. und Spektren mit **30** überein.

Bischler-Napieralski-Ringschluß mit saurer Aufarbeitung: 1.05 g (3.0 mmol) **53** werden mit 3 ml Phosphorylchlorid in 30 ml Benzol 2 h erhitzt. Man rührt die Benzollösung nach Erkalten mit 20 ml 5 N HCl 12 h, trennt die gelbe salzsaure Phase ab, neutralisiert und arbeitet wie üblich auf: Schmp. 120–121 °C (aus Ether), Ausb. 610 mg (71 %) **30**.

[6-¹⁴C]-2-(3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-isochinolinyl)-1-cyclohexen-1-ol (**30a**) und [2-¹⁴C]-3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-isochinolinhexansäure-methylester (**33a**): 82.0 mg (0.25 mmol) **10a** der spezifischen Aktivität 6.07 · 10⁶ dpm/mmol werden in 1.2 ml konz. Schwefelsäure gelöst; nach 16 h wird die orangegelbe Lösung unter Eiskühlung mit 1.2 ml Wasser verdünnt. Man leitet durch die Lösung einen CO₂-freien Stickstoffstrom und erhitzt 20 min auf 100 °C. Das abgespaltene Kohlendioxid wird in methanolischer Hyaminlösung in zwei nachgeschalteten Waschflaschen absorbiert. Man beendet das Durchleiten von N₂ nach 5 h und verdünnt die Hyaminlösung mit Methanol auf 10 ml; Proben von 0.2 ml werden zur Aktivitätsmessung eingesetzt. Bei vollständiger Decarboxylierung ergibt sich für die spezifische Aktivität 2.48 · 10⁶ dpm/mmol, entsprechend 40.9 % der Aktivität des Ausgangsmaterials.

Aus der schwefelsauren Lösung, die die Verbindungen **30a** und **31a** enthält, wird nur das Hauptprodukt **30a** wie beschrieben isoliert. Wegen der intensiv gelben Farbe können zur Aktivitätsmessung nur sehr geringe Substanzmengen (ca. 0.2 mg) eingesetzt werden: Mittelwert der spezifischen Aktivität 2.70 · 10⁶ dpm/mmol, entsprechend 44.6 % der Aktivität des Ausgangsmaterials.

Bei wiederholtem Ansatz mit gleicher Menge wird **30a** mit Methanol in den farblosen Methyl-ester **33a** umgewandelt (s. o.). Nach Destillation bei $135^{\circ}\text{C}/10^{-4}$ Torr werden 54.4 mg Methyl-ester (68 %) gewonnen. Die Gesamtmenge wird in 10 ml Methanol gelöst und die Aktivität an Proben von 0.2 ml bestimmt: Spezifische Aktivität $3.01 \cdot 10^6$ dpm/mmol, entsprechend 49.5 % der Aktivität des Ausgangsmaterials.

Abbau der Carbonsäure 18a zu 30a: 136.0 mg (0.41 mmol) **18a** der spezifischen Aktivität $2.45 \cdot 10^6$ dpm/mmol werden in 4 ml 50proz. Schwefelsäure gelöst und unter Rühren bei 100°C decarboxyliert. Das abgespaltene Kohlendioxid wird als Bariumcarbonat gefällt: 77.0 mg (95 %), spezifische Aktivität $1.29 \cdot 10^6$ dpm/mmol, entsprechend 52.7 % der Aktivität des Ausgangsmaterials. Die Aufarbeitung der schwefelsauren Lösung erfolgt wie für die Darstellung von **30** beschrieben: gelbe Nadeln, Schmp. $120-121^{\circ}\text{C}$ (aus Ether), Ausb. 32.0 mg (26.8 %). Die Aktivität wird mit Mengen von 0.3–0.5 mg bestimmt: spezifische Aktivität $1.10 \cdot 10^6$ dpm/mmol, entsprechend 48.2 % der Aktivität des Ausgangsmaterials.

Acetylierung des Methyl-esters **33**

a) 600 mg (1.88 mmol) **33** werden in 25 ml Pyridin gelöst und mit 3 ml Acetanhydrid versetzt. Nach zweitägigem Stehenlassen bei Raumtemp. wird die gelbe Lösung in Wasser gegossen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Chloroforms werden Reste von Pyridin i. Vak. entfernt; beim Anreiben mit Ether kristallisiert das Rohprodukt und wird durch SC (SiO_2 , Chloroform/5 % Methanol) gereinigt, aus Chloroform/Ether farblose Nadeln, Ausb. 165 mg (23 %).

b) Aus der Mutterlauge werden durch SC (SiO_2 , Dichlormethan/5 % Aceton) aus den ersten Eluat-Fractionen 18 mg öliges *cis*-Olefin (3 %) erhalten.

c) Die nachfolgenden Eluat-Fractionen enthalten 325 mg öliges *trans*-Olefin (48 %).

7-[2-[2-(Acetylamino)ethyl]-4,5-dimethoxyphenyl]-7-oxoheptansäure-methyl-ester (64): Die unter a) gewonnenen Kristalle werden i. Diffusionsvak. bei 160°C sublimiert und aus Chloroform/Ether umkristallisiert: Schmp. $100-101^{\circ}\text{C}$. – UV (CH_3OH): λ_{max} 229, 272, 300 nm ($\lg \epsilon$ 4.33, 3.91, 3.71). – IR (KBr): 3310 (NH), 1730 (CO Ester), 1675 (ArCO), 1645 (Amid I), 1605, 1565 (Amid II), 1525, 1360, 1275 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.17$ und 6.80 (s, 2H, 6'- und 3'-H), 6.8 (m, 1H, austauschbar mit D_2O , NH), 3.94 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.68 (s, 3H, CO_2CH_3), $3.6-3.3$ („t, $J \approx 5-6$ Hz“, 2H, CH_2NHAc), $3.1-2.75$ (m, 4H, ArCH_2 und ArCOCH_2), $2.5-2.2$ (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 1.90 (s, 3H, NHCOCH_3), $2.0-1.2$ (m, 6H, $-\text{[CH}_2\text{]}_3-$). – MS: $m/e = 379$ (24 %, M^+), 361 (6), 348 (10), 321 (21), 320 (100), 308 (11), 248 (7), 220 (13), 208 (19), 206 (17), 191 (67), 179 (54).

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ (379.4) Ber. C 63.30 H 7.70 N 3.69 Gef. C 63.52 H 7.59 N 3.88

(Z)-6-[2-Acetyl-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-1(2H)-isochinolinyliden]hexansäure-methyl-ester (63): Die unter b) isolierte ölige Fraktion wird nochmals durch präparative DC (SiO_2 , Dichlormethan/5 % Aceton) gereinigt und i. Diffusionsvak. bei 130°C destilliert: fast farbloses Öl. – UV (CH_3OH): λ_{max} 219, 262, 303 nm ($\lg \epsilon$ 4.43, 4.13, 3.79). – IR (CHCl_3): 1730 (CO Ester), 1635 (t-Amid, $\text{ArC}=\text{C}$), 1505 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.00$ und 6.62 (2 s, 2H, 8'- und 5'-H), 5.88 (dd, $J = 6$ und 9 Hz, 1H für $=\text{CHCH}_2$), 5.1–4.7 (m, 1H, 3'- H_a), 3.93 und 3.88 (2 s, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.68 (s, 3H für CO_2CH_3), 3.3–2.5 (m, 3H, 3'- H_b und 4'- H_2), 2.5–2.0 (m, 4H, 5- und 2'- H_2), 2.02 (s, 3H, NCOCH_3), 1.7–1.4 (m, 4H, $-\text{[CH}_2\text{]}_2-$). – MS: $m/e = 361$ (20 %, M^+), 346 (7), 330 (3), 318 (9), 302 (4), 288 (7), 274 (3), 260 (27), 249 (22), 246 (100), 234 (7), 218 (53), 207 (33), 206 (29), 205 (20).

(E)-6-[2-Acetyl-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-1(2H)-isochinolinyliden]hexansäure-methyl-ester (62): Die unter c) isolierte ölige Fraktion wird wie **63** durch präparative DC und Destillation gereinigt: fast farbloses Öl. – UV (CH_3OH): λ_{max} 216, 254, 297 nm ($\lg \epsilon$ 4.38, 4.11, 3.69). – IR

(CHCl₃): 1730 (CO Ester), 1625 (t-Amid, ArC=C), 1505 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.93 und 6.72 (2 s, 2H, 8'- und 5'-H), 5.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H, =CHCH₂), 3.91 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3.86 (t, J = 7 Hz, 2H, 3'-H₂), 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.85 (t, J = 7 Hz, 2H, 4'-H₂), 2.6–2.1 (m, 4H, 5- und 2-H₂), 2.16 (s, 3H, >NCOCH₃), 1.8–1.4 (m, 4H, –[CH₂]₂–). – MS: m/e = 361 (39%, M⁺), 346 (11), 330 (4), 318 (9), 302 (5), 288 (9), 274 (3), 261 (1), 260 (26), 246 (100), 234 (31), 218 (74), 205 (24), 203 (37).

[2-¹⁴C]-7-[2-[2-(Acetylamino)ethyl]-4,5-dimethoxyphenyl]-7-oxoheptansäure-methylester (**64a**): 390.0 mg (1.22 mmol) **33a** der spezifischen Aktivität 1.40 · 10⁶ dpm/mmol werden wie vorstehend beschrieben in Pyridin mit Acetanhydrid umgesetzt und aufgearbeitet: 140.0 mg **64a** vom Schmp. 101 °C (Ausb. 30.2%); spezifische Aktivität 1.07 · 10⁶ dpm/mmol, entsprechend 94% des Ausgangsmaterials. Der Wert gilt stellvertretend auch für die isomeren Olefine **62a/63a**, die durch Abdampfen aus der Mutterlauge von **64a** gewonnen und als Gemisch weiter umgesetzt werden.

Oxidation der isomeren Olefine: Das Gemisch der Olefine **62a/63a** (theoretisch 308 mg = 0.85 mmol, spezifische Aktivität 1.07 · 10⁶ dpm/mmol) wird in 15 ml Dioxan gelöst und eine Lösung von 2.0 g (7.5 mmol) Natriumperiodat, 600 mg Natriumcarbonat und 240 mg (1.5 mmol) Kaliumpermanganat in 150 ml Wasser zugefügt. Man rührt 3 h, bis die violette Farbe verblaßt ist, säuert mit verd. Schwefelsäure an und schüttelt mit Chloroform und Essigester aus. Aus der vereinigten organischen Phase wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung die Carbonsäure ausgezogen und nach Ansäuern des alkalischen Auszugs wieder mit Ether und Essigester ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdampfen der organischen Phase bleiben etwa 100 mg (73%) aktiver Adipinsäuremonomethylester (**66**) zurück. Man methyliert mit Diazomethan in Methanol/Ether und reinigt durch Destillation: Sdp. 115 °C/20 Torr [2-¹⁴C]Adipinsäure-dimethylester (**66a**), 90.0 mg (83%). Man verdünnt den aktiven Dimethylester mit 1.0 g inaktivem Material und setzt weiter um.

Aus der mit NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelten organischen Phase werden durch Abdampfen und wiederholte Kristallisation des Rückstands aus Methanol/Ether 85.0 mg 2-Acetyl-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-1(2H)-isochinolinon (**65**) vom Schmp. 136 °C gewonnen. Die Verbindung besitzt keine meßbare Aktivität. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.60 und 6.67 (2 s, 2H, Aromaten-H), 4.08 und 2.92 (jeweils t mit J = 7 Hz, 4H für 3- und 4-H₂), 3.93 (s, 6H, 2 × OCH₃), 2.67 (s, 3H, >NCOCH₃).

C₁₃H₁₅NO₄ (249.3) Ber. C 62.64 H 6.07 N 5.62 Gef. C 62.49 H 6.12 N 5.65

[2-¹⁴C]-1,1,6,6-Tetraphenyl-1,5-hexadien (**67**): Aus 4.2 g (27.0 mmol) Brombenzol und 0.65 g (27.0 mmol) Magnesium wird in Ether das Grignard-Reagenz bereitet und anschließend eine Lösung von 1.09 g (6.02 mmol) **66a** in Ether zugetropft. Man läßt 2 h unter Rückfluß reagieren und zersetzt dann mit 5 N HCl; der Niederschlag wird abgesaugt und mit dem Benzolauszug des Restgemisches vereinigt. Nach Abdampfen wird das zurückbleibende Tetraphenylhexandiol mit einem Gemisch von 90 ml Eisessig und 5 ml Acetanhydrid 15 min auf 100 °C erhitzt. Beim Erkalten kristallisiert das Dien in langen Nadeln und wird nochmals aus Eisessig umkristallisiert: Schmp. 107–109 °C (Lit.³⁰) 105 und 108 °C), Ausb. 1.38 g (57%); die spezifische Aktivität beträgt 7.32 · 10⁴ dpm/mmol, entsprechend 82.5% der Aktivität der Olefine **62a/63a**.

Oxidativer Abbau von 67: 1.06 g (2.74 mmol) **67** der spezifischen Aktivität 7.32 · 10⁴ dpm/mmol werden in 100 ml Aceton gelöst und innerhalb von 3 d unter Rühren dreimal mit je 1.0 g Kaliumpermanganat versetzt. Das abgeschiedene Mangandioxid wird abgesaugt und mit verd. Natriumcarbonatlösung gründlich gewaschen. Die Acetonlösung wird stark eingeeengt, mit Wasser und dem alkalischen Waschwasser des Mangandioxids versetzt und die Mischung mit Ether geschüttelt. Der Etherrückstand wird bei 90 °C/10⁻⁴ Torr destilliert und das destillierte

Benzophenon zur Aktivitätsmessung in das Phenylhydrazon übergeführt: das Derivat zeigt keine meßbare Aktivität.

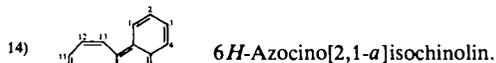
Die alkalisch wäßrige Phase wird mit verd. Salzsäure neutralisiert und das Wasser i. Vak. abgedampft. Die zurückbleibende Mischung der [$1-^{14}\text{C}$]Bernsteinsäure (**68**) und anorganischen Salze wird 18 h mit Ether ausgezogen. Nach Abdampfen des Ethers bleiben 450 mg rohe Bernsteinsäure, die noch mit Salzresten verunreinigt sind: Schmp. 130–160°C bis 300°C (Ausb. theoretisch 325 mg).

*Schmidt-Abbau der [$1-^{14}\text{C}$]Bernsteinsäure (**68**)*^{32,33,34}: 450 mg der vorstehend gewonnenen rohen Bernsteinsäure werden durch kurzes Erhitzen mit 2 ml Phosphorylchlorid auf 200°C in das Anhydrid **69** umgewandelt. Nach Abdampfen i. Vak. löst man den Rückstand unter Rühren in 3.5 ml konz. Schwefelsäure und 0.5 ml rauchender Schwefelsäure (20proz. SO_3). Nach Abkühlen auf –30°C wird der Lösung 1.0 g Natriumazid zugefügt und das Reaktionsgemisch langsam auf 30°C erwärmt. Das abgespaltene Kohlendioxid wird im Stickstoffstrom durch eine saure Kaliumpermanganatlösung geleitet und anschließend in 1 N KOH absorbiert. Die Reaktion dauert 6 h, danach wird noch 2 h auf 70°C erwärmt. Nach Puffern mit Ammoniumchlorid werden aus schwach alkalischer Lösung mit 1.0 g Bariumchlorid 215.0 mg Bariumcarbonat gefällt, Ausb. 19.8%, bezogen auf **67**. Das Carbonat wird mit Perchlorsäure zersetzt und das Kohlendioxid in einer Lösung von 3 ml Ethanolamin in 15 ml Methanol absorbiert: spezifische Aktivität $2.24 \cdot 10^4$ dpm/mmol, entsprechend einer Aktivität von 61% des Tetraphenylhexadiens **67**. Ein zweiter Abbau liefert die Aktivität 76%, bezogen auf **67**.

Der schwarze Rückstand der *Schmidt*-Reaktion wird auf das doppelte Volumen mit Wasser verdünnt, unter Kühlung mit 50proz. Natronlauge neutralisiert und ein zusätzlicher Tropfen Lauge zugefügt. Die Lösung wird auf –80°C eingefroren und bei 10^{-1} Torr destilliert, die Vorlage wird mit flüssigem Stickstoff gekühlt. Den Destillationskolben bringt man auf Raumtemp. und hält die Temp. noch 3 h auf 40°C.

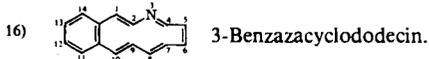
Die nach Auftauen erhaltene wäßrige Lösung von Ethylendiamin (**70**) wird mit einigen Tropfen Benzolsulfonylchlorid und 2 N NaOH auf dem Wasserbad erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung werden 35 mg Bisbenzolsulfonamid vom Schmp. 165°C erhalten. Proben des Sulfonamids zeigen keine meßbare Aktivität.

- 1) III. Mittel.: S. Mohr, Th. Clausen, B. Epe, Chr. Wolff und A. Mondon, Chem. Ber. **112**, 3795 (1979).
- 2) H. W. Janssen, Diplomarbeit, Univ. Kiel 1970, und Dissertation, Univ. Kiel 1975.
- 3) S. Mohr, Auszug aus der Dissertation, Univ. Kiel 1972.
- 4) S. Mohr, Chr. Fischer †, Th. Clausen und A. Mondon, Chem. Ber. **112**, 3110 (1979).
- 5) Durchgeführt von S. Mohr im Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim-Ruhr, Abt. Doz. Dr. C. Krüger.
- 6) In der Formelschreibweise **3** hat das C-Atom 5 wie in der Stereodarstellung (Abb.) S-Konfiguration.
- 7) A. Mondon, Liebigs Ann. Chem. **628**, 123 (1959).
- 8) A. Mondon, H. J. Nestler, H. G. Vilhuber und M. Ehrhardt, Chem. Ber. **98**, 46 (1965).
- 9) A. Mondon, S. Mohr, Chr. Fischer † und H. G. Vilhuber, Chem. Ber. **112**, 2472 (1979).
- 10) F. Weygand und H. Simon in Methoden der Organischen Chemie (*Houben-Weyl-Müller*), Bd. IV, Teil 2, S. 663, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.
- 11) H. Simon und H. G. Floss, Anwendung von Isotopen in der organischen Chemie, Bd. I, S. 8, Springer Verlag, Berlin 1967.
- 12) J. R. Catch, Carbon-14-Compounds, S. 65, Butterworth, London 1961.
- 13) A. Mondon, Tetrahedron **19**, 911 (1963).



In der Literatur ist ein 7,11-Methano-Derivat beschrieben: *S. Sugasawa* und *Y. Suzuta*, *Yaku-gaku Zasshi* **79**, 1323 (1959) [Chem. Abstr. **54**, 4577c (1960)].

15) Vgl. *Th. Clausen*, Dissertation, Univ. Kiel 1977.



17) *J. L. Bills* und *C. R. Noller*, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 957 (1948).

18) *H. Bruderer* und *A. Brossi*, *Helv. Chim. Acta* **48**, 1945 (1965).

19) *L. J. Bellamy*, *Ultrarot-Spektren und chemische Konstitution*, 2. Aufl., S. 208, Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1966.

20) In Analogie zu den β -Diketonen und den Amino-Imino-Derivaten von β -Diketonen handelt es sich wahrscheinlich nicht um mesomere Grenzformen, da das Proton zwischen der O- und N-Position in **30** und **39** mit hoher Frequenz tunnelt. Auf Grund der hohen Frequenz werden die Strukturen **30** und **39** im IR-Spektrum dann nicht mehr aufgelöst. Vgl. *H. Zimmermann*, *Angew. Chem.* **76**, 1 (1964); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **3**, 157 (1964); *B. Bock*, *K. Flatau*, *H. Junge*, *M. Kuhr* und *H. Musso*, *Angew. Chem.* **83**, 239 (1971); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **10**, 225 (1971).

21) *D. Hadzi*, *Pure Appl. Chem.* **11**, 435 (1965).

22) *F. Kehrer*, *P. Niklaus* und *B. K. Manukian*, *Helv. Chim. Acta* **50**, 2200 (1967), und *B. K. Manukian* und *A. Mangini*, *Chimia* **1970**, 328.

23) *A. Schönberg*, *G. O. Schenk* und *O. A. Neumüller*, *Preparative Organic Photochemistry*, S. 56, Springer Verlag, Berlin 1968.

24) Vgl. dazu *A. Mondon*, *E. Oelrich* und *R. Schickfluf*, *Chem. Ber.* **105**, 2036 (1972).

25) Die Verbindung **52** hat den Schmp. 95 °C und wird aus 2-Oxo-1-cyclohexancarbonsäure-ethyl-ester durch Acetalisierung mit Ethylenglycol und alkalische Verseifung gewonnen.

26) Die Bezeichnung *Z*- und *E*- bzw. *cis* und *trans* erfolgt nach: *Beilstein*, *Handbuch der Organischen Chemie*, Bd. IX, 1, S. XII, Springer, Berlin, Heidelberg 1970.

27) *H. Suzuki*, *Electronic Absorption Spectra and Geometry of Organic Molecules*, S. 293, Academic Press, New York 1967.

28) *A. I. Scott*, *Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products*, S. 98, Pergamon Press, Oxford 1964.

29) *R. U. Lemieux* und *E. v. Rudloff*, *Can. J. Chem.* **33**, 1701, 1710 (1955).

30) *J. Schmitt*, *Liebigs Ann. Chem.* **547**, 103 (1943); *H. K. Bauer* und *H. Herzog*, *J. Prakt. Chem.* **117**, 4 (1937).

31) *D. J. Sam* und *H. E. Simmons*, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4024 (1972).

32) *M. Strassman* und *S. Weinhouse*, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 1680 (1953).

33) *H. R. Schütte*, *H. Hindorf*, *K. Mothes* und *G. Hübner*, *Liebigs Ann. Chem.* **680**, 93 (1964).

34) *E. P. Phares* und *M. V. Long*, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2556 (1955).

35) Für den Ort der Markierung in **33a** scheidet das C-Atom 5 aus, da es dem C-Atom 3 von 7 entspricht, das aus Cyclohexanon hervorgeht.

36) *H. Simon* (Hrsg.), *Anwendung von Isotopen in der Organischen Chemie und Biochemie*, Bd. II, Messung von radioaktiven und stabilen Isotopen, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974.

[364/80]