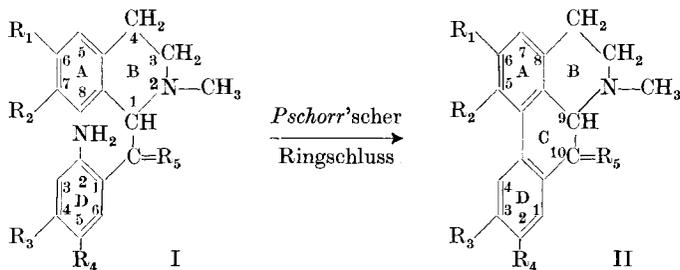


## 251. Über Aporphinalkaloide.

2. Mitteilung<sup>1)</sup>.Über die Synthese von 10-Oxo-aporphinen<sup>2)</sup>von E. Schlittler und A. Lindenmann<sup>3)</sup>.

(9. VIII. 49.)

Zur Synthese von Aporphinalkaloiden sind verschiedene Wege beschrieben worden<sup>4)</sup>; die letzte Stufe, der Ringschluss des Aminobenzyl-tetrahydro-isoquinolins (Aminolaudanosin, I,  $R_5 = H_2$ ) zum Phenanthrenderivat (II,  $R_5 = H_2$ ), der sogenannte *Pschorr'sche* Ringschluss<sup>5)</sup> ist jedoch allen Synthesen gemeinsam.



Die Ausbeuten bei einer derartigen Ringschlussreaktion  $I \rightarrow II$  ( $R_5 = H_2$ ) sind gewöhnlich nicht sehr gut (5–20%). *Gadamer*<sup>6)</sup> hat gezeigt, dass ausser der Verbindung II ( $R_5 = H_2$ ) noch eine ganze Reihe von Nebenprodukten des Laudanosin- und Dilaudanosin-Typs entstehen.

Durch eine Privatmitteilung von *M. Oberlin* erfuhren wir, dass von ihm in der Firma *E. Merck*, Darmstadt, im Jahre 1926 entsprechende Phenanthrenringschlüsse, ausgehend von substituierten 1-Benzoyl-3-methyl-tetrahydro-isoquinolinen versucht worden waren. Es wurde damals vermutet, dass die Reaktion  $I \rightarrow II$  mit besseren Ausbeuten verläuft, wenn das „Brückenkohlenstoffatom“ aus einer Carbonyl-, statt aus einer Methylengruppe besteht ( $R_5 = O$  an Stelle von  $R_5 = H_2$ ).

Die damaligen Versuche, die jedoch nicht mit einem endgültigen Konstitutionsbeweis abgeschlossen wurden, haben uns ausserordent-

<sup>1)</sup> 1. Mitt.: *E. Schlittler* und *J. Müller*, *Helv.* **31**, 1119 (1948).

<sup>2)</sup> Numerierung nach *Gulland* und *Haworth*, *Soc.* **1928**, 582; vgl. dagegen *A. M. Patterson* und *L. T. Capell*, „The Ring-Index“, New York **1940**, p. 373, No. 2753.

<sup>3)</sup> Diese Arbeit bildet den II. Teil der Diss. *A. Lindenmann*, Basel 1949; I. Teil: *Helv.* **32**, 69 (1949).

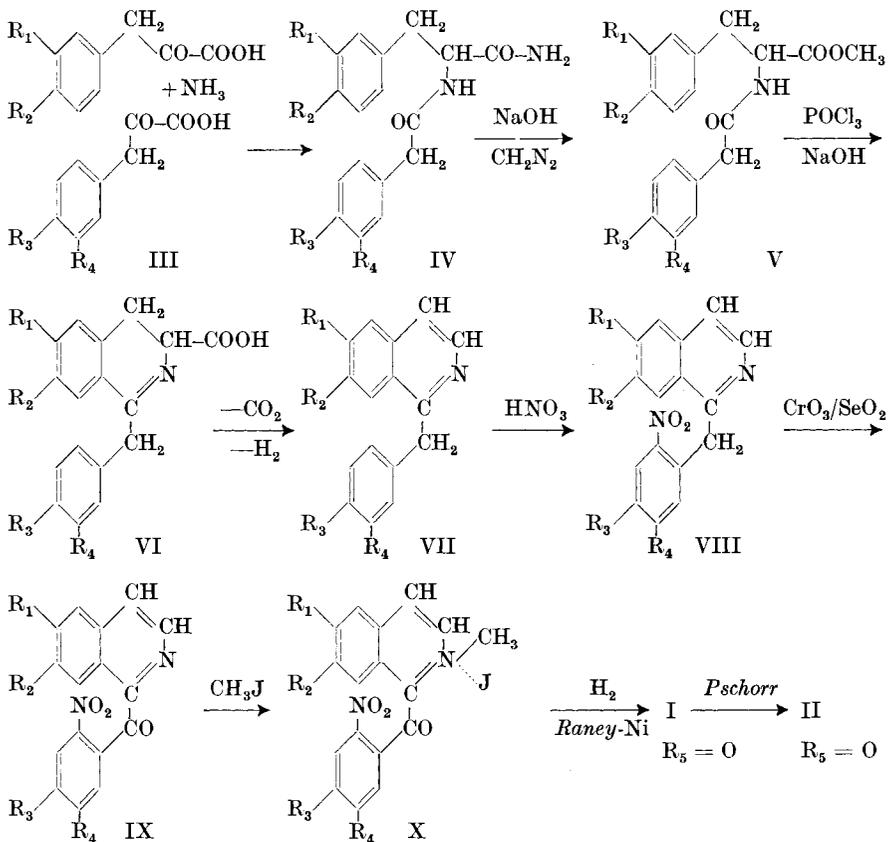
<sup>4)</sup> Siehe: Diss. *J. Müller*, „Untersuchungen über die Konstitution des Isothebains“, Basel 1948.

<sup>5)</sup> *R. Pschorr*, *O. Wolfes* und *W. Buckow*, *B.* **33**, 162 (1900); *R. Pschorr* und *B. Jaeckel*, *B.* **33**, 1826 (1900); *R. Pschorr* und *W. Buckow*, *B.* **33**, 1829 (1900); *R. Pschorr*, *B.* **37**, 1926 (1904).

<sup>6)</sup> *J. Gadamer*, *Arch. Pharm.* **249**, 680 (1911).

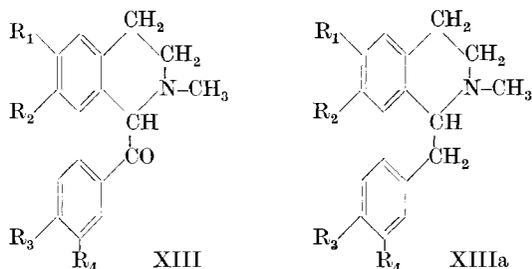
lich interessiert, denn vom theoretischen Standpunkt aus wäre ein solcher Befund durchaus erklärlich<sup>1)</sup>. Wir haben uns deshalb entschlossen, die Angaben von *Oberlin* experimentell nachzuprüfen. Da wir aber nicht über die in der Firma *Merck* verwendeten Methylhydrastininderivate verfügten<sup>2)</sup>, versuchten wir zwei analoge Stoffe, das 2,3,5,6-Tetramethoxy-10-oxo-aporphin (II,  $R_1=R_2=R_3=R_4=OCH_3$ ,  $R_5=O$ ) und das 2:3-5:6-Bis-(methylenedioxy)-10-oxo-aporphin (II,  $R_1+R_2$  und  $R_3+R_4=CH_2\begin{smallmatrix} O \\ \diagdown \\ O \end{smallmatrix}$ ,  $R_5=O$ ), zu synthetisieren. Das erste 10-Oxo-aporphin hofften wir in wenigen Reaktionsstufen aus Papaverin (VII,  $R_1=R_2=R_3=R_4=OCH_3$ ) herzustellen. Das Bis-(methylenedioxy)-10-oxo-aporphin wollten wir hauptsächlich deswegen aufbauen, weil zu erwarten war, dass es wegen der Schwerlöslichkeit seiner Salze besonders leicht zu isolieren sein würde.

Die beiden Synthesen sind folgendermassen durchgeführt worden:



<sup>1)</sup> Vgl. *R. Scholl et al.*, B. **55**, 109, 118, 324, 330 (1922), Ringschluss des  $\alpha$ -Naphthylphenylketons zum Benzanthron mit  $AlCl_3$ .

<sup>2)</sup> Vgl. z. B. *M. Oberlin*, Arch. Pharm. **265**, 274 (1927).



Während die Synthese des 2,3,5,6-Tetramethoxy-10-oxo-aporphins erst auf Stufe VII beginnt, haben wir für die entsprechende Bis-methylenedioxy-Verbindung den ganzen, oben skizzierten Weg durchgearbeitet. Dabei haben wir uns häufig an technische Vorschriften der Firma *Boehringer*<sup>1)</sup> gehalten. Aus 3,4-Methylenedioxy-phenylbrenztraubensäure (III) wurde durch mehrstündiges Erhitzen mit Ammoniak im Autoklaven die Verbindung IV erhalten, die nach Verseifen und Verestern mit Diazomethan mittels Phosphoroxychlorid zur entsprechend substituierten 3,4-Dihydro-isochinolin-3-carbonsäure (VI) ringgeschlossen wurde. Durch Decarboxylieren und Dehydrieren erhielten wir das von *Buck, Perkin* und *Stevens*<sup>2)</sup> und von *Mannich* und *Walther*<sup>3)</sup> auf anderen Wegen hergestellte 1-(4,5-Methylenedioxy-benzyl)-6,7-methylenedioxy-isochinolin (VII), das Methylenedioxy-Analogon des Papaverins. Von hier weg verlaufen die beiden Synthesen völlig parallel. Vermittels Salpetersäure wird in der passenden Stellung des substituierten Benzylkerns eine Nitrogruppe eingeführt und dann wird entweder mit Selendioxyd<sup>4)</sup> oder mit Chromsäure die Benzylgruppe in eine Benzoylgruppe übergeführt (IX). Die Jodmethylatbildung (IX → X) verläuft normal; im Gegensatz dazu ist die gleichzeitige Hydrierung des Isochinolin-kerns<sup>5)</sup> zur Tetrahydroverbindung und der Nitrogruppe zur Amino-gruppe unter gleichzeitiger Schonung der Carbonylgruppe (X → I) nicht ganz leicht. Wenn man aber die Hydrierung mit *Raney-Nickel* in alkoholischer Lösung bei max. 21° nach Aufnahme von 5 Mol Wasserstoff abbricht, so erhält man die Verbindung I (R<sub>5</sub> = O).

Beim Phenanthren-Ringschluss nach *Pschorr* zeigte es sich, dass die Ausbeuten stark von den Reaktionsbedingungen abhängig sind. Die besten Ausbeuten an II (R<sub>5</sub> = O) erhält man, wenn nach Diazotieren in einem schwefelsauren Milieu, das nicht mehr als 50% Methanol enthält, die mit Kupferpulver versetzte Diazoniumsalzlösung

<sup>1)</sup> B.I.O.S. Final Reports, Nr. 766, p. 126.

<sup>2)</sup> *J. S. Buck, W. H. Perkin* und *T. S. Stevens*, Soc. **127**, 1462 (1925).

<sup>3)</sup> *C. Mannich* und *O. Walther*, Arch. Pharm. **265**, 1 (1927).

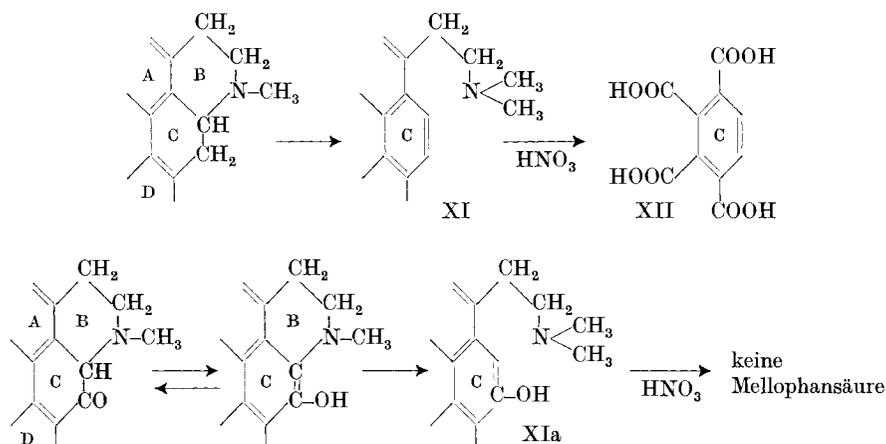
<sup>4)</sup> Vgl. *E. Späth* †, *K. Riedl* und *G. Kubiczek*, M. **79**, 72 (1948).

<sup>5)</sup> Vgl. *J. v. Braun* et al., B. **55**, 3779 (1922); *J. Ranedo* und *A. Vidal*, An. Soc. españ. **28**, 76 (1930); C. **1930**, I, 2421.

sofort auf dem Wasserbad erhitzt wird. Wird nach dem Versetzen mit Kupferpulver die Diazoniumsalzlösung mehrere Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen<sup>1)</sup>, so steigt die Ausbeute an Phenolbasen beträchtlich. Nach dem Ringschluss wird das Reaktionsgemisch nach *Gadamer*<sup>2)</sup> aufgearbeitet, doch haben wir ausser den Phenolbasen keine weiteren der von ihm beobachteten Basentypen isolieren können. Bei der Tetramethoxy-Verbindung wurde als weiteres Nebenprodukt eine Base von der Summenformel  $C_{13}H_{17}O_4N$  und dem Smp. 103—104° isoliert, deren Konstitution nicht aufgeklärt werden konnte.

Da der Beweis für den tatsächlich eingetretenen *Pschorr*'schen Ringschluss von *Oberlin* nicht erbracht worden ist, haben wir uns zu zeigen bemüht, dass unsere synthetischen Produkte tatsächlich 10-Oxo-aporphine darstellen.

Das Vorliegen eines gewöhnlichen, natürlichen oder synthetischen Aporphinalkaloids (II,  $R_5 = H_2$ ) wird derart bewiesen, dass man die betreffende vollalkylierte Base durch *Hofmann*'schen Abbau<sup>3)</sup> oder durch Einwirkung von Chlorameisenester<sup>4)</sup> in eine Verbindung XI überführt, deren Ring C vollaromatisch ist. Dieses Zwischenprodukt liefert bei der Oxydation mit Salpetersäure Mellophansäure (XII), die als Tetramethylester leicht identifiziert werden kann<sup>5)</sup>.



Bei Stoffen vom Typ II ( $R_5 = O$ ) ist nun der Beweis für das Vorliegen des Aporphinskeletts aus folgenden Gründen nicht so leicht zu erbringen: Die Ketogruppe in Stellung 10, die auch als enolische

<sup>1)</sup> *E. Späth* et al., B. **61**, 1692 (1928).

<sup>2)</sup> *J. Gadamer*, Arch. Pharm. **249**, 680 (1911).

<sup>3)</sup> *J. Gadamer*, Arch. Pharm. **253**, 266 (1915).

<sup>4)</sup> *J. Gadamer* und *F. Knoch*, Arch. Pharm. **259**, 135 (1921).

<sup>5)</sup> *K. Warnat*, B. **58**, 2768 (1925); vgl. auch *T. A. Henry*, „Plant Alkaloids“, London 1949, 323.

Hydroxylgruppe reagieren kann, bringt die Resistenz des aromatisierten Ringes C in Verbindung XIa gegenüber Oxydationsmitteln zum Verschwinden und bei der Oxydation mit Salpetersäure kann keine Mellophansäure isoliert werden, selbst wenn das Ausgangsmaterial tatsächlich eine 10-Oxo-aporphinbase war. Aus diesem Grunde waren wir zum Beweis für das Vorliegen eines 10-Oxo-aporphins ausschliesslich auf die Absorptionsspektren unserer synthetisierten Verbindungen angewiesen.

Beim Vergleich der Absorptionsspektren sind wir folgendermassen vorgegangen: Wir haben zuerst das noch unbekannte 9-Oxo-landanosin (XIII) hergestellt und sein UV.-Spektrum mit demjenigen des Laudanosins<sup>1)</sup> (XIIIa) verglichen. Die beiden Spektren sind beinahe identisch; sie weisen ein einziges Maximum bei ca. 280 m $\mu$  auf. Man kann also sagen, dass mindestens bei tetrahydrierten Papaverinderivaten die Carbonylgruppe im Kurvenverlauf des UV.-Spektrums kaum zum Ausdruck kommt<sup>2)</sup>.

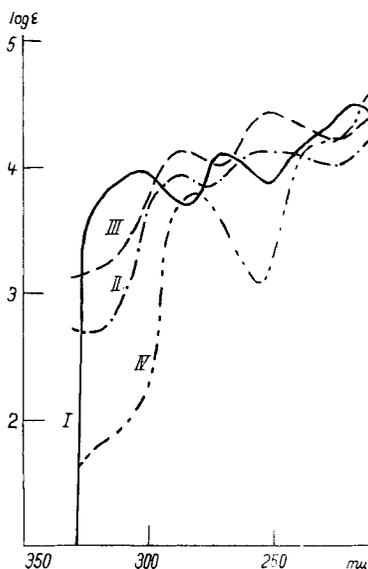


Fig. 1.

- I 4-Oxy-5,6-methylenedioxy-aporphin-hydrochlorid (Pukatein-hydrochlorid).
- II 2,3,5,6-Bis-(methylenedioxy)-10-oxo-aporphin-hydrochlorid.
- III 2,3,5,6-Tetramethoxy-10-oxo-aporphin-hydrochlorid.
- IV 9-Oxo-landanosin.

Im Gegensatz zu den 1-Benzyl- und den 1-Benzoyl-isochinolininen weisen die Aporphinalkaloide zwei Absorptionsbanden zwischen 250

<sup>1)</sup> Laudanosin-Spektrum: *Z. Kitasato, Acta phytoch.* **3**, 240 (1927).

<sup>2)</sup> Über ähnliche Beobachtungen vgl. *Z. Kitasato, Acta phytoch.* **3**, 229 (1927).

und 330  $m\mu$  auf, wobei die genaue Lage der Maxima in einem gewissen Masse von der Substitution im Ring D beeinflusst wird<sup>1)</sup>. Auch hier haben wir die Spektren der gewöhnlichen Aporphine und der 10-Oxo-aporphine miteinander verglichen. Wir haben dabei wiederum festgestellt, dass sie sozusagen identisch sind.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass man an Hand des Spektrums Laudanosin und Oxo-laudanosin einerseits, sowie ein Aporphin und das entsprechende 10-Oxo-aporphin andererseits kaum unterscheiden kann. Hingegen kann man leicht feststellen, ob sich bei der *Pschorr*'schen Synthese der Ring geschlossen hat und folglich ein Aporphin entstanden ist, oder ob noch immer ein substituiertes 1-Benzylisochinolin vorliegt.

Aus den Absorptionsspektren der Verbindungen II ( $R_1=R_2=R_3=R_4=OCH_3$ ,  $R_5=O$ ; Max. 287/250  $m\mu$ , und  $R_1+R_2$  und  $R_3+R_4=CH_2\begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{matrix}$ ,  $R_5=O$ ; Max. 287/250  $m\mu$ ) ergibt sich, dass ein Aporphin-komplex vorliegen muss, und dass sich, wie bereits von *Oberlin* vermutet wurde, somit tatsächlich 10-Oxo-aporphine aufbauen lassen.

Die freien Basen sind nicht sehr beständig, was z. B. auch in den nicht völlig einwandfreien Analysenwerten zum Ausdruck kommt; im Gegensatz dazu zeigen die Hydrochloride keine Neigung zur Zersetzung.

Der Firma *Hoffmann-La Roche*, Basel, danken wir für die freundliche Überlassung von Papaverin, das als Ausgangsmaterial für die Herstellung des 2,3,5,6-Tetramethoxy-10-oxo-aporphin diente.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze:  $\pm 2^\circ$ .

#### A. 2:3-5:6-Bis-(methylenedioxy)-10-oxo-aporphin.

$\beta$ -(3,4-Methylenedioxy-phenyl)-N-(4,5-methylenedioxy-phenacetyl)-alanin<sup>2)</sup>.

Durch Kondensation von Piperonal mit Hippursäure und anschließende Verseifung des entstandenen Azlaktons wurde die 3,4-Methylenedioxy-phenyl-brenztraubensäure (III) hergestellt. Diese Säure wurde mit 25-proz. wässrigem Ammoniak im Autoklaven auf 100<sup>o</sup> erhitzt, und nach dem Erkalten das krystallin ausgeschiedene Amid IV mit 5-proz. Natronlauge verseift. Man krystallisierte aus Äthanol-Benzol um. Smp. 178—180<sup>o</sup>.

$\beta$ -(3,4-Methylenedioxy-phenyl)-N-(4,5-methylenedioxy-phenacetyl)-alanin-methylester (V).

10 g der obigen Säure werden in 400  $cm^3$  Methylalkohol gelöst, auf 0<sup>o</sup> abgekühlt und mit 80  $cm^3$  frisch hergestellter 0,25-m. ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Unter

<sup>1)</sup> *A. Girardet*, Soc. **1931**, 2630.

<sup>2)</sup> Vgl. *W. Kropp* und *H. Decker*, B. **42**, 1184 (1909), und B.I.O.S. Final Reports, Nr. 766, p. 126, Papaverinsynthese der Fa. *Boehringer*. — Genaue Vorschriften und Angaben über die Ausbeuten siehe Diss. *A. Lindenmann*, „Beiträge zur Kenntnis der Isochinolinalkaloide“, Basel 1949.

Stickstoffentwicklung tritt momentan Veresterung ein. Nach 3 Minuten wird das überschüssige Diazomethan im Vakuum entfernt, die Lösung auf ein kleines Volumen eingengt und der Ester aus Methanol umkrystallisiert. Ausbeute quantitativ. Smp. 120—121°. Farblose, zu Drusen vereinigte Nadeln.

Zur Analyse wurde 3mal aus Methanol umkrystallisiert und 5 Stunden im Hochvakuum bei 21° über Phosphorperoxyd getrocknet.

4,249; 4,214 mg Subst. gaben 9,689; 9,650 mg CO<sub>2</sub> und 1,984; 1,872 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>7</sub>N Ber. C 62,33 H 4,97%  
Gef. „ 62,23; 62,50 „ 5,13; 4,97%

1-(4, 5-Methylendioxy-benzyl)-6, 7-methylendioxy-3, 4-dihydroisochinolin-3-carbonsäure-methylester.

10 g Ester V und 20 cm<sup>3</sup> Phosphoroxychlorid werden in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Toluol 1 Stunde am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Es tritt lebhaft Salzsäureentwicklung auf. Nach Beendigung der Reaktion werden das Toluol und das überschüssige Phosphoroxychlorid im Vakuum abdestilliert. Darauf wird der schmierige, dunkle Rückstand mit 50 cm<sup>3</sup> Petroläther und mit 50 cm<sup>3</sup> Äther gewaschen. Die letzten Spuren von Äther werden im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 40 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und auf dem Wasserbad erwärmt, bis alles auf einen kleinen Rest gelöst ist. Man filtriert die gelbe Lösung, und nach Stehen über Nacht krystallisiert das Phosphat des ringgeschlossenen Esters in gelben Nadeln. Umkrystallisieren aus Äthanol. Smp. 187—189°.

Zur Analyse wurde das Phosphat 10 Stunden im Hochvakuum über Phosphorperoxyd bei 35° getrocknet.

8,722 mg Subst. gaben 0,256 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 742 mm)

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>10</sub>NP Ber. N 3,01% Gef. N 3,28%

1-(4, 5-Methylendioxy-benzyl)-6, 7-methylendioxy-3, 4-dihydroisochinolin-3-carbonsäure (VI).

Zur Verseifung des Esters wird die obige wässrige Lösung des Phosphates direkt nach dem Filtrieren mit 20 cm<sup>3</sup> 30-proz. Natronlauge versetzt und eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Abkühlen krystallisiert das Natriumsalz. Es wird abfiltriert, im Vakuumexsikkator getrocknet darauf mit 50 cm<sup>3</sup> 20-proz. Essigsäure verrieben. Nach 1 Stunde wird die amorphe Aminosäure abgenutscht und getrocknet. Im Schmelzpunktsrohr decarboxyliert die Säure bei 95—100° und geht in die entsprechende, von *Buck* und Mitarbeitern<sup>1)</sup> auf anderem Wege hergestellte Dihydroisochinolinbase über. Ausbeute: 60% (bezogen auf Ester V).

1-(4, 5-Methylendioxy-benzyl)-6, 7-methylendioxy-3, 4-dihydroisochinolin.

200 mg Säure VI werden in einem Phtalesterbad trocken auf 110° erhitzt. Nach 10 Minuten hört die CO<sub>2</sub>-Entwicklung auf. Der Rückstand wird in Alkohol aufgenommen, durch Tierkohle filtriert und auf ein kleines Volumen eingengt. Nach mehrstündigem Stehen im Eiskasten bei -15° krystallisiert die Dihydrobase. Smp. 88—90°.

Pikrat (aus Äthanol). Smp. 219—221°.

1-(4, 5-Methylendioxy-benzyl)-6, 7-methylendioxyisochinolin (VII).

10 g Säure VI werden in 200 cm<sup>3</sup> Dekalin mit 1 g Pd-Tierkohle<sup>2)</sup> 8 Stunden im CO<sub>2</sub>-Strom unter Rückfluss auf 210° erhitzt. Während der Dehydrierung tritt bei ca. 100° Decarboxylierung ein. Die heisse Lösung wird vom Katalysator abfiltriert, im Vakuum

<sup>1)</sup> *J. S. Buck, W. H. Perkin und T. S. Stevens*, Soc. **127**, 1462 (1925).

<sup>2)</sup> *C. Mannich und E. Thiele*, Arch. Pharm. **253**, 183 (1915).

auf 100 cm<sup>3</sup> eingengt und langsam abgekühlt. Beim Stehen scheidet sich das 1-(4,5-Methylenedioxy-benzyl)-6,7-methylenedioxy-isoquinolin kristallin aus. Das Filtrat wird mit 2-n. Salzsäure erschöpfend ausgezogen, mit 30-proz. Kalilauge alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Die Lösung wird über Pottasche getrocknet, das Chloroform im Vakuum vollständig entfernt, der Rückstand mit den Kristallen vereinigt und aus Benzol umkristallisiert. Smp. 168—170<sup>0</sup>). Ausbeute 52%.

1-(4,5-Methylenedioxy-benzyl)-6,7-methylenedioxy-isoquinolin-jodmethylat.

200 mg Base VII und 0,6 cm<sup>3</sup> Methyljodid werden 3 Stunden im Bombenrohr auf 100<sup>0</sup> erhitzt. Nach dem Erkalten wird das überschüssige Methyljodid im Vakuum entfernt und der z. T. kristalline Rückstand aus wenig Aceton umkristallisiert. Smp. 268—269<sup>0</sup> unter Zersetzung. Ausbeute 95%.

Zur Analyse wurde 3mal aus wenig Aceton umkristallisiert und 5 Stunden im Hochvakuum bei 19<sup>0</sup> über Phosphorpentoxyd getrocknet.

4,921 mg Subst. gaben 9,228 mg CO<sub>2</sub> und 1,681 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>NJ Ber. C 50,79 H 3,59% Gef. C 51,17 H 3,82%

1-(2-Nitro-4,5-methylenedioxy-benzyl)-6,7-methylenedioxy-isoquinolin (VIII).

5 g Base VII werden im Verlaufe von 30 Minuten in 40 cm<sup>3</sup> konz. Salpetersäure bei –5<sup>0</sup> eingerührt, wobei sich die Base vollständig löst. Darauf wird die klare Lösung unter weiterem Rühren in 250 cm<sup>3</sup> Eiswasser gegeben. Dabei scheidet sich ein schwach gelbliches Produkt aus, welches nach einigem Stehen abgenutscht, mit Wasser gewaschen und mit 10 cm<sup>3</sup> 2-n. Ammoniak zur Bildung der freien Base innig verrieben wird. Die Suspension wird noch 10 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt, dann abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man kristallisiert aus Aceton um. Smp. 237—238<sup>0</sup>. Ausbeute 90%.

Zur Analyse wurde 3mal aus Aceton umkristallisiert und bei 0,05 mm und 19<sup>0</sup> 5 Stunden über Phosphorpentoxyd getrocknet.

4,131 mg Subst. gaben 9,288 mg CO<sub>2</sub> und 1,254 mg H<sub>2</sub>O; Rückstand: 0,030 mg  
 C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 61,36 H 3,43% Gef. C 61,35 H 3,40% (Rückstand abgezogen)

1-(2-Nitro-4,5-methylenedioxy-benzoyl)-6,7-methylenedioxy-isoquinolin (IX).

a) Oxydation mit Na<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> und Eisessig.

Eine Lösung von 2 g der Substanz VIII in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig wird nach Zugabe von 3,6 g fein zerriebenem Na<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> vorsichtig zum Sieden erhitzt. Sobald die Reaktion eintritt, unterbricht man die Erwärmung. Die Lösung bleibt sodann noch ca. 10 Minuten im Sieden. Sie wird darauf zur Vervollständigung der Reaktion noch eine halbe Stunde gekocht. Nach dem Erkalten hat sich ein zäher, dunkelgrüner Sirup gebildet. In diesen werden 20 cm<sup>3</sup> Wasser eingerührt, wobei sich das Keton als gelbes Produkt ausscheidet. Man macht mit 30-proz. Kalilauge alkalisch, extrahiert mit Chloroform, trocknet über Pottasche und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der halbkrystalline Rückstand kann aus Aceton oder Methylenechlorid umkristallisiert werden. Smp. 254—255<sup>0</sup>. Ausbeute 81%.

Zur Analyse wurde 4mal aus Methylenechlorid umkristallisiert und 5 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur über Phosphorpentoxyd getrocknet.

4,404 mg Subst. gaben 9,620 mg CO<sub>2</sub> und 1,107 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 59,02 H 2,75% Gef. C 59,49 H 2,81%

<sup>1</sup>) C. Mannich und O. Walther, Arch. Pharm. **265**, 1 (1927); J. S. Buck, W. H. Perkin und T. S. Stevens, Soc. **127**, 1462 (1925).

b) Oxydation mit Selenioxyd.<sup>1</sup>

300 mg Nitroverbindung VIII werden mit 500 mg Selenioxyd in 15 cm<sup>3</sup> Dioxan 3 Stunden am Rückfluss auf dem Wasserbad erhitzt. Darauf wird vom ausgeschiedenen Selen abfiltriert und das Dioxan im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 15 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure aufgenommen, mit 30-proz. Kalilauge alkalisch gemacht und mit Chloroform erschöpfend ausgezogen. Nach dem Trocknen über Pottasche wird das Chloroform im Vakuum abdestilliert und das Keton aus Methylenchlorid umkrystallisiert. Smp. 254—255°. Ausbeute 70%.

1-(2-Nitro-4,5-methylenedioxy-benzoyl)-6,7-methylenedioxy-  
isochinolin-jodmethylat (X).

1 g Ketoverbindung IX wird mit 8 cm<sup>3</sup> Methyljodid 5 Stunden im Bombenrohr auf 120° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das krystallin ausgeschiedene Jodmethylat vom überschüssigen Methyljodid abfiltriert, und je zweimal mit Äther und Chloroform zerrieben. Das Jodmethylat ist in Alkohol, Aceton und Chloroform äusserst schwer löslich und konnte nicht weiter umkrystallisiert werden. Smp. 228—230° unter Zersetzung. Ausbeute 95%.

Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 0,05 mm und 18° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

5,821 mg Subst. gaben 0,285 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 750 mm)

C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub>J Ber. N 5,51 Gef. 5,57%

## 2:3-5:6-Bis-(methylenedioxy)-10-oxo-aporphin (II).

400 mg Jodmethylat X in 150 cm<sup>3</sup> Feinsprit und 3 Tropfen 20-proz. Natronlauge werden mit 1 g *Raney*-Nickel bei 21° hydriert<sup>1</sup>). Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (5 Mol H<sub>2</sub>) wird die Hydrierung abgebrochen, vom Katalysator abfiltriert und mit äthanolischer Salzsäure neutralisiert. Man filtriert vom ausgeschiedenen Natriumchlorid ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird in 15 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure gelöst, mit 30-proz. Kalilauge alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend ausgezogen. Es wird die Lösung über Pottasche getrocknet, mit äthanolischer Salzsäure das Hydrochlorid hergestellt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand (280 mg Hydrochlorid) wird in 8 cm<sup>3</sup> 2-n. Schwefelsäure und 4 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und unter Eiskühlung mit frisch eingestellter 1-n. Natriumnitrit-Lösung diazotiert, wobei flockige Ausscheidung eintritt. Verbrauch an 1-n. Natriumnitrit-Lösung: 0,45 cm<sup>3</sup>, entsprechend 200 mg diazotierbarem Amin-hydrochlorid. Es werden nun 0,4 g Kupferpulver (mit Alkohol entfettet) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbad erhitzt, bis die Stickstoffentwicklung aufhört (ca. ½ Stunde). Darauf wird heiss vom Kupfer abfiltriert, das Methanol im Vakuum entfernt und die schwefelsaure Lösung, die mit R-Salz in alkalischem Milieu kein Kupplungsvermögen mehr zeigt, folgendermassen aufgearbeitet<sup>2</sup>).

## a) Extraktion mit Chloroform (sauer).

Die schwefelsaure Lösung wird mit Chloroform erschöpfend ausgezogen, der Auszug über Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform im Vakuum entfernt. Der Rückstand (110 mg) wird in 10 cm<sup>3</sup> Methanol mit 100 mg *Raney*-Nickel hydriert. Temperatur: 17°. Wasserstoffaufnahme: 5,9 cm<sup>3</sup>. Die beim Ringschluss entstandenen quaternären Produkte werden so in die entsprechenden Tetrahydro-Verbindungen übergeführt.

Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Methanol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 20 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure gelöst, mit 30-proz. Kalilauge alkalisch gemacht und mit 180 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt. Zur weiteren Reinigung wird die Base noch einmal in Salzsäure aufgenommen, alkalisch ausgeäthert und die Ätherlösung mit Wasser gewaschen.

<sup>1</sup>) Vgl. *J. v. Braun et al.*, B. 55, 3779 (1922); *J. Ruedo und A. Vidal*, An. Soc. españ. 28, 76 (1930); C. 1930, I, 2421.

<sup>2</sup>) Nach *J. Gadamer*, Arch. Pharm. 249, 680 (1911).

Die Lösung wird über Pottasche getrocknet und der Äther im Vakuum entfernt. Aus dem Ätherrückstand wird mit methanolischer Salzsäure das Hydrochlorid hergestellt.

Hydrochlorid: Smp. 230–232° unter Zersetzung, bei 225° dunkel. Gelbe Nadeln (aus Methanol). Ausbeute 50 mg.

Zur Analyse wurde 2mal aus Methanol umkrystallisiert und 5 Stunden bei 0,005 mm und 21° über Phosphorperoxyd getrocknet,

3,325 mg Subst. gaben 1,260 mg AgCl

6,712 mg Subst. gaben 0,232 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 739 mm)

C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>NCl Ber. Cl 9,48 N 3,75% Gef. Cl 9,37 N 3,89%

Im weiteren wurden Spuren eines basischen, weissen Stoffes isoliert.

b) Extraktion mit Äther (laugenalkalisch).

Nach der Extraktion mit Chloroform wird die schwefelsaure Lösung mit 30-proz. Kalilauge alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt, wobei sich starke Emulsionen bilden. Die vereinigten ätherischen Auszüge werden nochmals in Salzsäure aufgenommen und alkalisch ausgeäthert. Nach Trocknen über Pottasche wird der Äther abdestilliert und aus dem Rückstand wie oben das Hydrochlorid hergestellt.

Hydrochlorid: Smp. 229–233° unter Zersetzung, bei 225° dunkel. Gelbe Nadeln (aus Methanol). Ausbeute 10 mg.

c) Extraktion mit Chloroform (sodaalkalisch).

Die laugenalkalische Mutterlauge von oben wird mit Salzsäure neutralisiert. Anschliessend werden die Phenolbasen sodaalkalisch mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformlösung über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Rückstand: 50 mg, die weder als Base noch als Salz zur Krystallisation gebracht werden konnten.

Totalausbeute an 2:3-5:6-Bis-(methyldioxy)-10-oxo-aporphin-hydrochlorid: 60 mg (30%), bestehend aus: Fraktion a) 50 mg und Fraktion b) 10 mg.

## B. 2, 3, 5, 6-Tetramethoxy-10-oxo-aporphin.

1-(2-Nitro-4, 5-dimethoxy-benzoyl)-6, 7-dimethoxy-isochinolin (IX).  
(Nitropapaveraldin).

Die Nitrierung von Papaverin und anschliessende Oxydation zum Nitropapaveraldin wurde in der von *Pschorr*<sup>1)</sup> angegebenen Weise durchgeführt.

1-(2-Nitro-4, 5-dimethoxy-benzoyl)-6, 7-dimethoxy-isochinolin-  
jodmethylat (X).

1 g Nitropapaveraldin und 3,2 cm<sup>3</sup> Methyljodid werden 4 Stunden im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das krystallin ausgeschiedene Jodmethylat vom überschüssigen Methyljodid abfiltriert, mit Äther gewaschen und aus 20-proz. Essigsäure umkrystallisiert. Smp. 217–218° unter Zersetzung. Ausbeute 95%.

Zur Analyse wurde 12 Stunden im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure und 5 Stunden bei 0,1 mm und 45° über Phosphorperoxyd getrocknet.

4,221 mg Subst. gaben 7,184 mg CO<sub>2</sub> und 1,546 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub>J Ber. C 46,68 H 3,92% Gef. C 46,45 H 4,10%

2, 3, 5, 6-Tetramethoxy-10-oxo-aporphin (II).

1 g Jodmethylat X in 600 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol und 3 Tropfen 20-proz. Natronlauge wird mit 1,5 g *Raney*-Nickel bei 20° hydriert.

Das Hydrierungsprodukt (550 mg Hydrochlorid) wird darauf wie oben bei der entsprechenden Methyldioxy-Verbindung diazotiert und aufgearbeitet.

<sup>1)</sup> *R. Pschorr*, B. 37, 1926 (1904).

## a) Extraktion mit Chloroform (sauer).

Der saure Chloroformauszug wird mit *Raney*-Nickel in Methanol katalytisch hydriert. Wasserstoff-Aufnahme: 13,1 cm<sup>3</sup>. Nach Aufarbeitung der Hydrierung wird der Rückstand, 225 mg gelbbrauner Sirup, in einem Gemisch von Petroläther-Benzol (3:5) gelöst und an 6,5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (*Brockmann*) chromatographiert. Zum Nachwaschen dienen je 50 cm<sup>3</sup> Lösungsmittel pro Fraktion.

Fraktion Nr.	Lösungsmittel	Eindampfungsrückstand	Hydrochlorid
1—4	Benzol	60 mg, farbloses Öl	50 mg, Smp. 119—120°
5—6	Benzol-Chloroform 9:1	130 mg, gelbes Öl	110 mg, gelb, Smp. 205—208°
7—8	Benzol-Chloroform 4:1		
9	Benzol-Chloroform 1:1		
10—11	Benzol-Chloroform 1:4		
12	Benzol-Chloroform 1:9		
13—15	Chloroform	Spuren gelb-braunes Öl	
16—17	Chloroform-Methanol 999:1	15 mg, rot-braunes Öl	
18	Chloroform-Methanol 99:1		

Fraktion 1—4: Base Smp. 103—104°.

Aus den Fraktionen 1—4 wurde über das Hydrochlorid (Smp. 120°, aus Methanol-Äther) die Base hergestellt. Farblose Nadeln aus Aceton-Pentan.

Zur Analyse wurde 3mal aus Aceton-Pentan umkrystallisiert und 5 Stunden im Hochvakuum bei 19° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

3,866; 4,672 mg Subst. gaben 8,732; 10,640 mg CO<sub>2</sub> und 2,257; 2,740 mg H<sub>2</sub>O  
4,898; 6,315 mg Subst. gaben 0,267; 0,326 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 732 mm; 22°, 741 mm)  
6,441 mg Subst. verbrauchten 16,120 cm<sup>3</sup> Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>N Ber. C 62,13 H 6,82 N 5,58 OCH<sub>3</sub> 24,7%  
Gef. „ 61,64; 62,15 „ 6,53; 6,56 „ 5,99; 5,82 „ 25,8%

Fraktion 5—12: 2,3,5,6-Tetramethoxy-10-oxo-aporphin.

Aus den Fraktionen 5—12 wurde mit äthanolischer Salzsäure das Hydrochlorid hergestellt.

Hydrochlorid (aus Äthanol-Äther). Smp. 211—214°. Gelbe Nadeln.

Zur Analyse wurde 2mal aus Äthanol-Äther umkrystallisiert und 24 Stunden im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure und 10 Stunden bei 0,005 mm und 86—90° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

4,033; 4,029 mg Subst. gaben 9,174; 9,160 mg CO<sub>2</sub> und 2,107; 2,066 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>NCl Ber. C 62,14 H 5,97% Gef. C 62,08; 62,04 H 5,85; 5,74%

Aus dem Hydrochlorid wurde die freie Base hergestellt, diese 3mal aus Aceton-Äther umkrystallisiert und 3 Stunden bei 20° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet. Smp. 163—168°. Gelbe Nadeln.

4,079; 4,060 mg Subst. gaben 10,310; 10,260 mg CO<sub>2</sub> und 2,469; 2,461 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>N Ber. C 68,28 H 6,28% Gef. C 68,64; 68,57 H 6,77; 6,71%

## b) Extraktion mit Äther (laugenalkalisch).

Durch Chromatographieren von 60 mg gelbbraunem Öl wurden 15 mg 2,3,5,6-Tetramethoxy-10-oxo-aporphin-hydrochlorid vom Smp. 207—209° erhalten.

c) Extraktion mit Chloroform (sodaalkalisch).

Wie bei der entsprechenden Methylendioxy-Verbindung (siehe oben) konnten auch hier keine krystallinen Stoffe erhalten werden.

Totalausbeute an 2,3,5,6-Tetramethoxy-10-oxo-aporphin-hydrochlorid: 125 mg (31%).

**C. 1-(4,5-Dimethoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (XIII). 9-Oxo-laudanosin.**

1-(4,5-Dimethoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin-jodmethylat.

300 mg Papaveraldin (hergestellt durch Oxydation von Papaverin mit Selendioxyd in Xylol) werden mit 2,5 cm<sup>3</sup> Methyljodid 2 Stunden im Bombenrohr auf 115° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das krystallin ausgeschiedene Jodmethylat abfiltriert. Smp. 135—138<sup>o</sup>). Ausbeute 88%.

1-(4,5-Dimethoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (XIII).

400 mg Jodmethylat werden in 40 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol mit 200 mg *Raney*-Nickel bei 19° hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (2 Mol) wird die Hydrierung abgebrochen, vom Katalysator abfiltriert und der Alkohol im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 15 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure aufgenommen, mit 30-proz. Kalilauge alkalisch gemacht und mit total 120 cm<sup>3</sup> Äther ausgezogen. Nach Trocknen über Pottasche wird der Äther im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Aceton-Pentan umkrystallisiert. Smp. 141—142°. Ausbeute 78%.

Zur Analyse wurde 2mal aus Aceton-Pentan umkrystallisiert und 4 Stunden bei 0,005 mm und 21° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

3,546 mg Subst. gaben 8,816 mg CO<sub>2</sub> und 2,252 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N Ber. C 67,90 H 6,79% Gef. C 67,85 H 7,11%

Die Spektren wurden von Herrn *P. Zoller* auf einem *Beckman*-Quarz-Spektrophotometer, Modell DU, aufgenommen.

Die Mikroanalysen verdanken wir teilweise dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel, teilweise wurden sie im Mikrolaboratorium der chemischen Anstalt (Leitung: *E. Thommen*) ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Das bisher noch unbekannte 1-(4,5-Dimethoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (9-Oxo-laudanosin) wurde von uns aufgebaut und sein Spektrum untersucht.

Anhand der Synthese des 2:3-5:6-Bis-(methylendioxy)-10-oxo-aporphins und des 2,3,5,6-Tetramethoxy-10-oxo-aporphins haben wir gezeigt, dass sich auch 10-Oxo-aporphine nach der *Pschorr*'schen Phenanthrensynthese aufbauen lassen. Ihre Bildung haben wir durch den Vergleich ihrer Absorptionsspektren mit denjenigen der gewöhnlichen Aporphinalkaloide und des 9-Oxo-laudanosins festgestellt.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

<sup>1)</sup> Vgl. *G. Goldschmiedt*, M. 7, 489 (1886).