

Franz Dallacker, Dante Bernabei, Rolf Katzke und Piet-Hein Benders

Derivate des Methylenedioxybenzols, 33¹⁾

Zur intramolekularen Vilsmeier-Reaktion

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule, D-51 Aachen

(Eingegangen am 8. April 1971)

Die Grenze der Anwendbarkeit der intramolekularen Vilsmeier-Reaktion wird an verschiedenartig substituierten *N*-Methyl-*N*-phenylalkyl-formamiden mit 1–5 Kohlenstoffatomen im Alkylrest ermittelt.

Derivatives of Methylenedioxybenzene, 33¹⁾

On the Intramolecular *Vilsmeier* Reaction

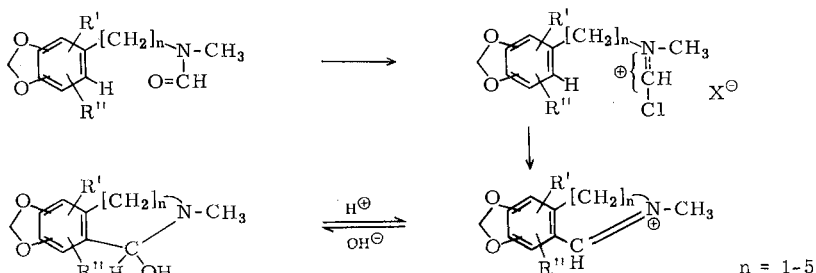
The scope and limitation of the intramolecular *Vilsmeier* reaction is studied using as reagents substituted *N*-methyl-*N*-(phenylalkyl)formamides containing 1–5 carbon atoms in the alkyl chain.

Die intermolekulare Vilsmeier-Reaktion ist dadurch gekennzeichnet, daß mittels eines elektrophilen resonanzstabilisierten *N*-Methyl-formamidkomplexes ein Formylrest auf ein nucleophiles System übertragen wird, wobei unter Abspaltung der Hilfsbase ein Aldehyd entsteht. Zum Unterschied hiervon soll die intramolekulare Vilsmeier-Reaktion so definiert sein, daß das Reagens sowohl die Funktion des Formyl-donors als auch die des Formylacceptors ausübt. Da bei den so entstehenden cyclischen Verbindungen die Hilfsbase im Molekülverband verbleibt, bilden sich als Endprodukte Imoniumsalze, die durch starke Basen, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, leicht in die entsprechenden Halbaminale übergeführt werden²⁾. Günstig wirkt sich bei dieser Reaktion aus, daß die Nucleophilie der *o*-ständigen C–H-Bindung durch den induk-

¹⁾ 32. Mitteil.: *F. Dallacker, D. Bernabei, R. Katzke und P.-H. Benders*, Chem. Ber. **104**, 2517 (1971), vorstehend.

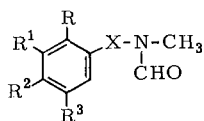
²⁾ Aus der Fülle der vorliegenden Literatur sei nur auf einige als wesentlich im Hinblick auf die richtige Struktur der Carbinolamine erscheinende Literaturstellen verwiesen: *E. Hope und R. Robinson*, J. chem. Soc. [London] **99**, 2118 (1911); *D. Beke und K. Harsanyi*, Magyar. Kémiai Folyóirat **62**, 201 (1956); Acta chim. Acad. Sci. hung. **11**, 303 (1957), C. **1958**, 9783; *D. Beke*, Periodica polytech. [Budapest] **1**, 51 (1957); C. A. **52**, 9132 (1959); *D. Beke, D. Korbonits und R. Kornis-Markovits*, Liebigs Ann. Chem. **326**, 225 (1959); *D. Beke und C. Szantay*, Liebigs Ann. Chem. **640**, 127 (1961); *W. Schneider und B. Müller*, Liebigs Ann. Chem. **615**, 34 (1958); Arch. Pharmaz. **295**, 571 (1962); *D. Beke*, Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. I, S. 167, Academic Press, New York und London 1963; *J. Knabe, W. Krause und K. Sierocks*, Arch. Pharmaz. **303**, 256 (1970).

tiven Effekt des Alkylen-Restes erhöht wird, während der elektromere Effekt des komplexen elektrophilen Molekülteils, vor allem bei größerem n , sich kaum auswirkt.



N-Methyl-formamide

Die zu den Cyclisierungs-Reaktionen verwendeten *N*-Methyl-formamide **1–5** waren durch Formylierung der reaktionsfreudigen sekundären Amine¹⁾ mit Ameisensäure, wobei das Reaktionswasser mittels Benzol entfernt wurde, leicht zugänglich. Sie sind farblose viskose Flüssigkeiten, die zum Teil bei längerem Stehenlassen kristallisieren. Sie scheinen weder sauerstoff- noch kohlendioxidempfindlich zu sein.



	R	R ¹	R ²	R ³	X
1	H	O-CH ₂ -O		H	CH ₂
2a	O-CH ₂ -O		H	H	[CH ₂] ₂
b	H	O-CH ₂ -O		H	[CH ₂] ₂
c	CH ₃ O	O-CH ₂ -O		H	[CH ₂] ₂
d	H	O-CH ₂ -O		CH ₃ O	[CH ₂] ₂
e	CH ₃ O	O-CH ₂ -O		CH ₃ O	[CH ₂] ₂
f	CH ₃ O	CH ₃ O	O-CH ₂ -O		[CH ₂] ₂
g	O-CH ₂ -O		CH ₃ O	CH ₃ O	[CH ₂] ₂
3	H	O-CH ₂ -O		H	[CH ₂] ₃
4	H	O-CH ₂ -O		H	CH=C(CH ₃)-[CH ₂] ₂
5a	H	O-CH ₂ -O		H	[CH ₂] ₅
b	CH ₃ O	O-CH ₂ -O		H	[CH ₂] ₅

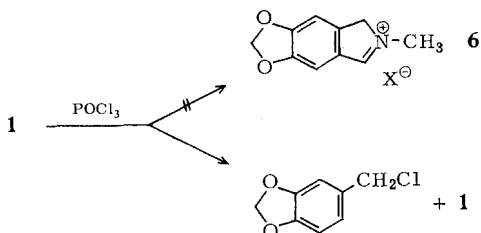
Cyclisierung

Zu den Cyclisierungsreaktionen wurden die bei den intermolekularen Vilsmeier-Reaktionen üblichen Bedingungen³⁾ angewandt.

Setzt man $n = 1$, so müßte ausgehend vom *N*-Methyl-*N*-piperonyl-formamid (**1**) durch Einwirkung von Phosphoroxotrichlorid im Sinne einer intramolekularen Reaktion das 5,6-Methylendioxy-isoindolenin-Salz **6** entstehen. Zwar scheidet sich bei der Zugabe von Phosphoroxotrichlorid zur chlorbenzolischen Lösung des Formamids **1** der erwartete Vilsmeier-Komplex ab, doch wurde nach achttündigem Er-

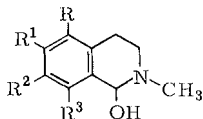
³⁾ F. Dallacker und F.-E. Eschelbach, Liebigs Ann. Chem. **689**, 171 (1965).

wärmen auf 60° nach der Hydrolyse lediglich unverändertes Ausgangsformamid **1** zurückerhalten. Verschärft man die Reaktionsbedingungen (16 Stunden bei 75°), so werden nur 24 % Piperonylchlorid isoliert.



Die Verbindungen mit $n = 2$ liegen im Gültigkeitsbereich der Bischler-Napieralski-Reaktion⁴⁾, bei der aus acylierten β -Phenyl-äthylaminen unter der Einwirkung von Dehydatisierungsmitteln, wie Diphosphorpentoxid oder Zinkchlorid, in inerten Lösungsmitteln 3,4-Dihydro-isochinoline gebildet werden. Da auch hier, wenn man die heutigen mechanistischen Gesichtspunkte zugrunde legt, die intramolekulare Cyclisierung auf einem elektrophilen Angriff des Carbonium-Ions auf das aromatische System beruht, kann die intramolekulare Vilsmeier-Reaktion, die im übrigen eine wesentlich mildere und damit selektive Reaktionsführung vorsieht, als ein Spezialfall der Bischler-Napieralski-Reaktion angesehen werden.

Die *N*-Methyl-formamide **2a–g** wurden mit Phosphoroxotrichlorid zu den Carbinolaminen **7a–g** umgesetzt. Der Erfolg der Cyclisierung ist IR-spektroskopisch leicht nachweisbar: die intensive Amid-Carbonyl-Bande bei 1667/cm verschwindet und statt ihrer tritt eine weniger stark ausgeprägte Hydroxyl-Schwingung von 3367 bis 3425/cm auf. Ohne daß Versuche zur Optimierung der Ausbeuten durchgeführt wurden, erzielten wir Ausbeuten von 43 % bei *o*-Hydrastinin (**7a**) bis zu 94 % beim Isocotarnin (**7c**). Die Carbinolamine **7a–d, f, g** sind farblose kristalline Verbindungen von starkem Amingeruch. Die Schmelzpunkte liegen zwischen 100 und 160°. Soweit noch Substanz vorhanden war, wurden von **7a, b, d, g** die gut kristallisierenden 1-Hydroxylamino-tetrahydroisochinolin-Derivate dargestellt.

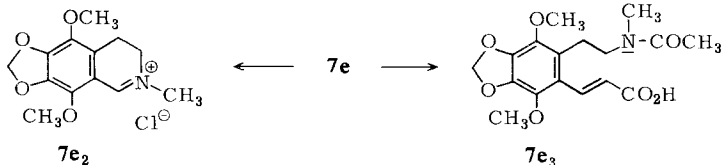


	R	R ¹	R ²	R ³
7a	O-CH ₂ -O		H	H
b	H	O-CH ₂ -O		H
c	CH ₃ O	O-CH ₂ -O		H
d	H	O-CH ₂ -O		CH ₃ O
e	CH ₃ O	O-CH ₂ -O		CH ₃ O
f	CH ₃ O	CH ₃ O	O-CH ₂ -O	
g	O-CH ₂ -O		CH ₃ O	CH ₃ O

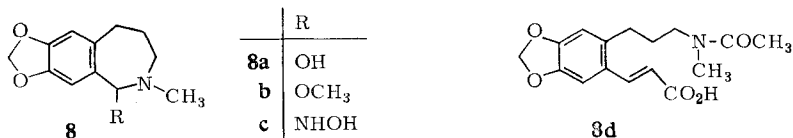
Lediglich das Carbinolamin **7e** fiel in Form eines nicht destillierbaren und nicht in einen kristallinen Zustand überführbaren Öls an. Der Strukturbeweis wurde nicht

⁴⁾ R. H. Manske, Chem. Reviews **35**, 218 (1944); W. M. Whaley und T. R. Govindachari, Org. Reactions **6**, 74 (1951); B. S. Thyagarajan, Chem. Reviews **54**, 1033 (1954); R. Tada, H. Sakurawa und N. Tokura, Bull. chem. Soc. Japan **33**, 50 (1960).

nur durch das IR-Spektrum, sondern auch durch die Darstellung des Dihydroisochinoliniumchlorids **7e₂** beziehungsweise der Zimtsäure **7e₃** geliefert.



Auch die Cyclisierung von **3** zum 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-benzazepin **8a** läßt sich in hoher Ausbeute realisieren, wenn man davon absieht, das ölig anfallende nicht destillierbare Carbinolamin **8a** zu isolieren und statt dessen den Methyläther **8b** zu weiteren Umsetzungen heranzieht. Die Reaktion von **8b** mit Hydroxylamin zu **8c** bzw. mit Acetanhydrid zu **8d** diente der Erhärtung der Benzazepin-Struktur.



Sämtliche bisher von uns durchgeführten Versuche, die *N*-Methyl-formamide **4** und **5a** in das entsprechende 2-Benzazocin- bzw. 2-Benzazonin-System überzuführen, ergaben lediglich harzartige Produkte, aus denen keine einheitliche Substanz isolierbar war. Auch die Erhöhung der Nucleophilie durch Einführung einer Methoxylgruppe (**5b**) brachte keinen günstigeren Verlauf der Cyclisierungsreaktion.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die intramolekulare Vilsmeier-Reaktion in erster Linie zur Darstellung des Isochinolin- und des 2-Benzazepin-Systems geeignet ist. Dabei können Ausbeuten bis zu 94% erzielt werden.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunktsbestimmungsgerät, IR-Spektrograph und Gaschromatograph siehe I. c.¹⁾. -- Die Carbinolamine wurden dünnschichtchromatographisch an Kieselgel-K nach *Stahl*, Cyclohexan/Diäthylamin (9 : 1) als Fließmittel, mit einer UV-Lampe untersucht.

Darstellung der *N*-Methyl-formamide 1, 2a -- g, 3, 4 und 5a, b: Man versetzt eine Lösung von 0.083 Mol des entsprechenden *Methylamins*¹⁾ in 400 ccm Benzol unter Umschütteln mit 0.33 Mol 98proz. *Ameisensäure*, erhitzt mehrere Stdn. unter Rückfluß, destilliert überschüssige Ameisensäure und das Reaktionswasser mit Hilfe eines Wasserabscheiders ab, entfernt auf dem Wasserbad unter vermindertem Druck das restliche Benzol und reinigt den Rückstand durch Vakuumdestillation. Einzelheiten der Reaktionsführung und Eigenschaften der Produkte siehe Tabelle.

Cyclisierungen

Umsetzung von 1 mit POCl₃: Unter Feuchtigkeitsausschluß tropft man zur intensiv gerührten Lösung von 40 g **1** in 80 ccm Chlorbenzol 19 ccm POCl₃, erwärmt nach 15stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. 16 Stdn. auf 75° und gießt auf Eis/Wasser. Man wäscht die vereinigten Extrakte mit einer gesätt. *Natriumhydrogencarbonat*-Lösung neutral und trocknet über MgSO₄. Bei der Reinigung des öligen Rückstands destilliert als 1. Fraktion 8.5 g (24%)

Dargestellte *N*-Methyl-formamide

-formamid	Nr.	Reakt.-Z. in Stdn. (% Ausb.)	Sdp./Torr (Schmp.)	IR (kap.) $\nu_{\text{NH-CHO}}$ (cm^{-1})	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. Gef. C H N	Analysen
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[3,4-methylenedioxy- benzyl]-	1	18 (93)	153—157°/3	1667	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (193.2)	62.16 5.74 7.25 62.22 5.58 7.14	
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[2-(2,3-methylenedioxy- phenyl)-äthyl]-	2a	8 (94)	134—135°/1	1667	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (207.2)	63.75 6.32 6.76 63.41 6.18 6.31	
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[2-(3,4-methylenedioxy- phenyl)-äthyl]-	2b	8 (92)	155—157°/2	1667	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (207.2)	63.75 6.32 6.76 63.57 6.33 6.66	
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[2-(2-methoxy-3,4- methylenedioxy-phenyl)-äthyl]-	2c	5 (92)	141—145°/1	1667	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (237.3)	60.75 6.37 5.90 60.81 6.45 5.98	
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[2-(5-methoxy-3,4- methylenedioxy-phenyl)-äthyl]-	2d	6 (96)	(105.5°) ^{a)}	1639			
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[2-(2,5-dimethoxy-3,4- methylenedioxy-phenyl)-äthyl]-	2e	5 (94)	170—172°/1	1667	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (267.3)	58.42 6.41 5.24 58.63 6.59 5.26	
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[2-(2,3-dimethoxy-4,5- methylenedioxy-phenyl)-äthyl]-	2f	5 (89)	176—177°/2 (114°)	1667	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (267.3)	58.42 6.41 5.24 58.35 6.70 5.30	
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[2-(4,5-dimethoxy-2,3- methylenedioxy-phenyl)-äthyl]-	2g	6 (90)	184—185°/3	1661	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (267.3)	58.42 6.41 5.24 58.71 6.65 5.38	
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[3-(3,4-methylenedioxy- phenyl)-propyl]-	3	10 (85)	175—178°/0.1	1664	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (221.3)	65.14 6.83 6.33 64.95 6.80 6.53	
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[3-methyl-4-(3,4-methylen- dioxy-phenyl)-buten-(3)-yl]-	4	10 (64)	170—176°/1	1667	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247.3)	67.99 6.93 5.66 67.51 6.90 5.89	
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[5-(3,4-methylenedioxy- phenyl)-pentyl]-	5a	10 (65)	165—175°/0.5	1656	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (249.3)	67.44 7.68 5.62 67.09 7.74 5.79	
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[5-(2-methoxy-3,4-methylen- dioxy-phenyl)-pentyl]-	5b	8 (67)	170°/2	1664	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (279.3)	64.49 7.58 5.01 64.30 7.54 5.19	

^{a)} Aus Cyclohexan umkristallisiert (Lit.⁵⁾; Schmp. 105—106°).⁵⁾ *H. Decker* und *P. Becker*, *Liebigs Ann. Chem.* **395**, 328 (1913).

farbloses *Piperonylchlorid*, nach Redestillation gaschromatographisch rein. Sdp._{3,5} 88–91° (Lit.⁶⁾; Sdp.₁₄ 134–135°; Schmp. 24° (Lit.⁷); 23°).

$C_8H_7ClO_2$ (170.6) Ber. C 56.33 H 4.14 Gef. C 56.02 H 3.82

Die 2. Fraktion bestand vorwiegend aus unumgesetztem **1**.

1-Hydroxy-5,6-methylenedioxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*o-Hydrastinin*, **7a**): Man versetzt bei 0° unter Ausschluß der Luftfeuchtigkeit 6.6 ccm $POCl_3$ tropfenweise mit einer Lösung von 14.8 g **2a** in 50 ccm Chlorbenzol, rührt 1 Stde. bei 0°, 2 Stdn. bei Raumtemp. und 5 Stdn. bei 60°. Das abgekühlte Gemisch gießt man in Eis/Wasser, trennt die organische Phase ab und äthert die wäßr. Schicht mehrmals aus. Unter Reiben mit einem Glasstab (!) macht man mit verd. *Natronlauge* stark alkalisch, wobei ein farbloser voluminöser Niederschlag entsteht, der nach längerem Stehenlassen (ca. 14 Stdn.) filtriert wird. Das Produkt wird auf einer Fritte gesammelt, aber nicht trocken gesaugt, sondern auf einer Tonplatte abgepreßt. Man erhält ein farbloses Pulver, das sich in kleinen Portionen (!) aus Benzin (80–100°) umkristallisieren läßt. Aus der wäßr. Mutterlauge kristallisiert nach längerer Zeit noch restliches Produkt. Farblose glimmerähnliche Blättchen vom Schmp. 124°, Ausb. 6.3 g (43%).

IR (KBr): ν_{OH} 3390/cm. — R_F 0.60 (blaue Fluoreszenz).

$C_{11}H_{13}NO_3$ (207.2) Ber. C 63.75 H 6.32 N 6.76 Gef. C 63.70 H 6.12 N 6.92

Kondensation mit Hydroxylamin-hydrochlorid: Eine Lösung von 1 g **7a** und 20 ccm Äthanol versetzt man mit 0.5 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* und erhitzt 10 Min. unter Rückfluß. Man saugt ab, löst den Filterrückstand in Wasser und alkalisiert mit Na_2CO_3 . Aus Äthanol 0.65 g (61%) farblose Kristalle, Schmp. 164–165°.

IR (KBr): ν_{OH} 3425, ν_{NH} 3311/cm.

$C_{11}H_{14}N_2O_3$ (222.2) Ber. C 59.45 H 6.35 N 12.60 Gef. C 59.61 H 6.44 N 12.81

1-Hydroxy-6,7-methylenedioxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*Hydrastinin*, **7b**): Darstellung analog **7a** aus 6.2 ccm $POCl_3$ und 13.9 g **2b** in 25 ccm Chlorbenzol. Man macht die wäßr. Phase unter Rühren stark alkalisch, wobei die organische Base flockig anfällt. Nach längerem Stehenlassen bei Raumtemp. geht sie in eine leicht filterbare Form über. Sie wird im Vak.-Exsikkator über KOH getrocknet. Kleine Proben lassen sich aus Benzin oder Cyclohexan umkristallisieren. 9.1 g (66%) farblose Nadeln, Zers.-P. 112° (Lit.⁸); 116°).

IR (KBr): ν_{OH} 3390/cm. — R_F 0.8 (stahlblaue Fluoreszenz).

$C_{11}H_{13}NO_3$ (207.2) Ber. C 63.75 H 6.32 N 6.76 Gef. C 63.81 H 6.59 N 6.70

Hydroxylamin-Derivat: Wie mit **7a**; aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 146° (Lit.⁹); 146°).

IR (KBr): ν_{OH} 3390, ν_{NH} 3289/cm.

1-Hydroxy-5-methoxy-6,7-methylenedioxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*Isocotarin*, **7c**): Aus 11 g **2c** und 4.3 ccm $POCl_3$ in 25 ccm Chlorbenzol. Abschließende Erhitzungsdauer: 5 Stdn. bei 60°. Nach Trocknen über KOH kristallisiert man zweimal aus Benzin (80–110°) um. 10.3 g (94%) glimmerähnliche Blättchen, Schmp. 100–101°.

IR (KBr): ν_{OH} 3390/cm. — R_F 0.85 (blaugrüne Fluoreszenz).

$C_{12}H_{15}NO_4$ (237.3) Ber. C 60.75 H 6.37 N 5.90 Gef. C 60.29 H 6.45 N 5.88

⁶⁾ A. J. Ewins, J. chem. Soc. [London] **95**, 1485 (1909).

⁷⁾ H. Decker und A. Koch, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 1741 (1905).

⁸⁾ H. Decker, Liebigs Ann. Chem. **395**, 322 (1913).

⁹⁾ M. Freund, Ber. dtsh. chem. Ges. **22**, 457 (1889).

1-Hydroxy-8-methoxy-6,7-methylenedioxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*Cotarnin*, **7d**): Analog **7a** aus 9.6 g **2d**, 60 ccm Chlorbenzol und 3.8 ccm $POCl_3$. Nach der Komplexbildung erwärmt man noch 7 Stdn. auf 60°. Das über KOH getrocknete Rohprodukt wird in kleinen Portionen (!) aus Benzol umkristallisiert. 6.4 g (67%) schwach gelbe Kristalle, Zers.-P. 126° (Lit.¹⁰): 132°).

IR (KBr): ν_{OH} 3390/cm. — R_F 0.62 (grüngelbe Fluoreszenz).

Hydroxylamin-Derivat: Wie mit **7a**; aus Äthanol farblose Stäbchen, Zers.-P. 162° (Lit.¹¹): 165—168°).

IR (KBr): ν_{OH} 3413, ν_{NH} 3268/cm.

1-Hydroxy-5,8-dimethoxy-6,7-methylenedioxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**7e**): Analog **7a** aus 26.6 g **2e**, 9.2 ccm $POCl_3$ und 250 ccm Chlorbenzol. Anschließend noch 7 Stdn. Erwärmung auf 60°. Das abgekühlte Reaktionsgemisch gießt man auf Eis/Wasser, trennt die organische Phase ab und äthert die wäbr. Schicht noch mehrmals aus. Beim Versetzen der wäbr. Phase mit verd. *Natronlauge* fällt die organische Base als Öl an. Beim langsamen Abkühlen auf -10° erreicht man, daß ein Teil, vermischt mit anorganischen Salzen, in filtrierbarer Form anfällt. Andere Versuche, die Substanz kristallin zu erhalten, waren vergeblich. Der feste Anteil besteht, wie durch Extraktion mit THF ermittelt, zu ca. 50% aus anorganischen Stoffen. Ausb. ca. 50%.

IR (kap.): ν_{OH} 3425/cm.

5,8-Dimethoxy-6,7-methylenedioxy-2-methyl-3,4-dihydro-isochinoliniumchlorid (**7e₂**): In einem Reagenzglas wird ungefähr 0.5 g rohes **7e** mit konz. *Salzsäure* unter Eiskühlung versetzt und durch Rühren mit einem Glasstab in Lösung gebracht. Die unter Erwärmung entstehende zitronengelbe Lösung engt man i. Vak. zur Trockene ein. Leicht bräunlich gefärbte Kristalle vom Zers.-P. 171—173°.

IR (KBr): $\nu_{C=N^+}$ 1645/cm.

$C_{13}H_{16}NO_4Cl$ (285.7) Ber. C 54.64 H 5.64 N 4.90 Gef. C 54.67 H 5.56 N 4.68

3,6-Dimethoxy-4,5-methylenedioxy-2-[2-(methyl-acetyl-amino)-äthyl]-zimtsäure (**7e₃**): 1.6 g robes **7e** versetzt man mit 16 ccm *Acetanhydrid*, erhitzt 2 Stdn. unter Rückfluß, setzt 40 ccm Wasser zu und erwärmt weitere 10 Min. Die Lösung wird mit 500 ccm Äther extrahiert. Man wäscht den Extrakt mit Wasser, zieht den Äther ab und erhält aus dem Rückstand mit Äthanol/Wasser (1 : 1) farblose Kristalle vom Schmp. 172—173°.

IR (KBr): ν_{OH} 3425, ν_{CO_2H} 1689, ν_{N-COCH_3} 1600/cm.

$C_{17}H_{21}NO_7$ (351.4) Ber. C 58.11 H 6.02 N 3.99 Gef. C 58.28 H 6.26 N 3.78

1-Hydroxy-5,6-dimethoxy-7,8-methylenedioxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**7f**): Darstellung wie **7a** aus 12.2 g **2f** und 4.2 ccm $POCl_3$ in 100 ccm Chlorbenzol. Reaktionsvollständigkeit durch 5 Stdg. Erwärmen auf 60°. Beim Ausfällen der organischen Base durch verd. *Natronlauge* wird das Produkt nur dann in flockiger bis feinkristalliner Form erhalten, wenn intensiv mit einem Glasstab gerührt wird. Man saugt nicht ganz trocken, preßt die noch feuchte Base auf eine Tonplatte und trocknet i. Vak. über KOH. Man kristallisiert zunächst kleine Proben aus Benzin (80—110°) unter Zusatz von A-Kohle um. Das so vorbehandelte Produkt ergibt aus Wasser lange farblose Nadeln, Schmp. 160—161°; Ausb. 6.9 g (57%).

IR (KBr): ν_{OH} 3367/cm. — R_F 0.07 (violette Fluoreszenz).

$C_{13}H_{17}NO_5$ (267.3) Ber. C 58.42 H 6.41 N 5.24 Gef. C 58.56 H 6.62 N 5.42

¹⁰) I. Stanek und R. H. F. Manske, *The Alkaloids*, Vol. IV, S. 167, Academic Press, New York 1954.

¹¹) W. Roser, *Liebigs Ann. Chem.* **254**, 337 (1889).

1-Hydroxy-7.8-dimethoxy-5.6-methylendioxy-2-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (7g): Wie bei **7a** werden 11.5 g **2g** mit 4 ccm $POCl_3$ in 50 ccm Chlorbenzol umgesetzt. Vervollständigung der Reaktion durch 5stdg. Erwärmen auf 60° (Badtemp.). Bei Zugabe von verd. *Natronlauge* fällt das *Carbinolamin* als Öl an, das im Eisschrank erstarrt. Nach scharfem Trocknen über KOH erhält man aus Benzin ($80-110^\circ$) 6.4 g (56%) farblose Kristalle vom Zers.-P. $120-121^\circ$.

IR (KBr): ν_{OH} 3367/cm. — R_F 0.51 (grüne Fluoreszenz).

$C_{13}H_{17}NO_5$ (267.3) Ber. C 58.42 H 6.41 N 5.24 Gef. C 58.68 H 6.67 N 5.58

Hydroxylamin-Derivat: Wie mit **7a**; aus Äthanol farblose Kristalle, Zers.-P. $154-155^\circ$.

IR (KBr): ν_{OH} 3413, ν_{NH} 3311/cm.

$C_{13}H_{18}N_2O_5$ (282.3) Ber. C 55.31 H 6.43 N 9.92 Gef. C 55.33 H 6.58 N 9.73

1-Hydroxy-7.8-methylendioxy-2-methyl-2.3.4.5-tetrahydro-1H-2-benzazepin (8a): Darstellung analog **7a** aus 40 g **3** und 16.6 ccm $POCl_3$ in 80 ccm Chlorbenzol. Abschließende Erhitzungsdauer 15 Stdn. auf 75° . Man gießt den Kolbeninhalt in 300 g Eis/300 ccm Wasser, extrahiert die wäßr. Phase mehrmals mit Äther und macht unter Eiskühlung mit verd. *Natronlauge* stark alkalisch. Den voluminösen Niederschlag extrahiert man mehrmals mit insgesamt 1500 ccm Äther, wäscht mehrmals mit Wasser und trocknet über $MgSO_4$. Nach Abdestillieren des Äthers verbleibt eine rotbraune zähflüssige Substanz; 33 g (82%).

1-Methoxy-7.8-methylendioxy-2-methyl-2.3.4.5-tetrahydro-1H-2-benzazepin (8b): Eine Lösung von 11 g rohem **8a** in wenig *Methanol* erhitzt man nach Zusatz von A-Kohle 5 Min. unter Rückfluß, filtriert ab und stellt das Filtrat ca. 12 Stdn. bei -70° bis -75° zur Kristallisation. Aus wenig *Methanol* erhält man bei -70° 8 g (68%) farblose Kristalle, Schmp. $79-80^\circ$.

$C_{13}H_{17}NO_3$ (235.3) Ber. C 66.36 H 7.28 N 5.95 Gef. C 66.01 H 7.23 N 6.22

Hydroxylamin-Derivat von 8a: Wie mit **7a**; aus Benzol farblose Nadeln, Schmp. 145 bis 146° .

IR (KBr): ν_{OH} 3390, ν_{NH} 3300/cm.

$C_{12}H_{16}N_2O_3$ (236.3) Ber. C 61.00 H 6.83 N 11.86 Gef. C 61.22 H 6.79 N 11.62

4.5-Methylendioxy-2-[3-(methyl-acetyl-amino)-propyl]-zimtsäure (8d). Darstellung wie **7e₃** aus 20 g Rohprodukt **8a** und 171 ccm *Acetanhydrid*. Nach 2stdg. Erhitzen setzt man 500 ccm Wasser zu, erhitzt erneut 10 Min. zum Sieden, sättigt nach Erkalten mit NaCl, extrahiert mit Äther, wäscht den äther. Extrakt mehrmals mit gesätt. Natriumchlorid-Lösung und trocknet über $MgSO_4$. Nach Abdestillieren des Äthers zieht man die Essigsäure i. Vak. ab. Aus wenig Chlorbenzol 4 g (15%) hellgelbe Nadeln, Schmp. $184-185^\circ$.

IR (KBr): ν_{OH} 3401, ν_{CO_2H} 1681, ν_{N-COCH_3} 1600/cm.

$C_{16}H_{19}NO_5$ (305.3) Ber. C 62.94 H 6.27 N 4.59 Gef. C 62.78 H 6.34 N 4.83

[135/71]