

Alkaloide aus Rhamnaceen, XXVII¹⁾

Synthese von Amphibin-I

Rudolf Tschesche*, Josef Moch und Christian Spilles*)

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
D-5300 Bonn, Max-Planck-Straße

Eingegangen am 17. Dezember 1974

Die für das aus *Ziziphus amphibia* A. Cheval. isolierte Peptidalkaloid Amphibin-I (**1**) vorgeschlagene Struktur²⁾ wurde durch Synthese bewiesen; gleichzeitig damit wurde die Konfiguration von **1** bestimmt.

Alkaloids from Rhamnaceae, XXVII¹⁾

Synthesis of Amphibine-I

The structure of the peptide alkaloid Amphibine-I (**1**), isolated from *Ziziphus amphibia* A. Cheval., was confirmed by synthesis. Furthermore, the configuration of **1** was elucidated.

Aus der Pflanzengattung *Ziziphus* wurde bisher neben einigen Tetrahydroisochinolin-alkaloiden eine Vielzahl von Cyclopeptidalkaloiden isoliert, die mit Ausnahme von Lasiodin-A³⁾ und dem in *Ziziphus amphibia* A. Cheval. gefundenen Amphibin-I (**1**)²⁾ alle ein makrocyclisches Ringsystem aufweisen. Zum endgültigen Strukturbeweis von **1**, das einem bis dahin unbekanntem Strukturtyp angehört und auf einen möglichen biogenetischen Zusammenhang beider Alkaloidklassen hinweist, wurde die Synthese angestrebt. **1** besteht aus einem 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin mit einem α -Aminoäthylrest an C-1, dessen Aminogruppe amidartig mit Valylglycin verknüpft ist. Das Alkaloid besitzt demnach drei chirale Zentren, wobei das terminale Valin nach Hydrolyse als zugehörig zur L-Reihe der Aminosäuren erkannt wurde⁴⁾. Die nicht so leicht zu bestimmenden Asymmetriezentren an C-1 und C-9 mußten folglich bei der Synthese berücksichtigt werden.

Zur Synthese wurde ein für 1-substituierte Tetrahydroisochinoline üblicher Darstellungsweg, die Cyclisierung eines *N*-Acyl- β -phenyläthylamins nach *Bischler-Napieralski*⁵⁾ eingeschlagen. Ausgegangen wurde von Homoveratrylamin, das mit Phthalyl-L-alanin⁶⁾ nach der Carbo-diimid-Methode gekuppelt wurde und das Amid **2** in kristalliner Form

*) Neue Anschrift: Tropon-Pharma, D-5000 Köln 80.

¹⁾ XXVI. Mitteil.: R. Tschesche, I. Khokhar, C. Spilles, G. Eckhardt und B. K. Cassels, *Tetrahedron Lett.* **34**, 2941 (1974).

²⁾ R. Tschesche, C. Spilles und G. Eckhardt, *Chem. Ber.* **107**, 1329 (1974).

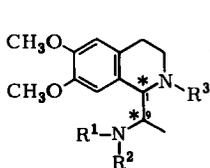
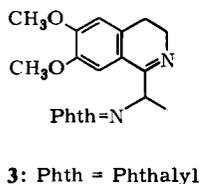
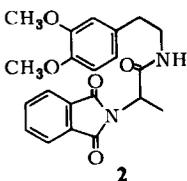
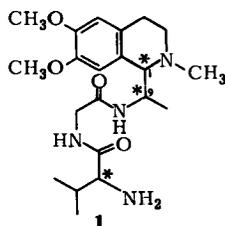
³⁾ J. Marchand, M. Pais, X. Monseur und F. X. Jarreau, *Tetrahedron* **25**, 937 (1969).

⁴⁾ C. Spilles, Dissertation, Univ. Bonn 1974.

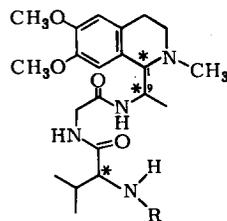
⁵⁾ W. M. Whaley und T. R. Govindachari, *Org. Reactions* **6**, 74 (1951).

⁶⁾ A. K. Bose, F. Greer und C. C. Price, *J. Org. Chem.* **23**, 1335 (1958).

und guter Ausbeute lieferte. Die L-Aminosäure wurde mit der Absicht eingesetzt, nach der Cyclisierung an C-9 eine vorgegebene Konfiguration zu erhalten. Die Bildung des Dihydroisochinolins **3** aus **2** gelang in der Kälte mit Phosphorpentachlorid in Chloroform. Das Produkt **3** war zunächst optisch aktiv, racemisierte jedoch in Form der freien Base bei Raumtemperatur innerhalb weniger Stunden. Daher wurde zunächst nur das racemische **3** mit Natriumcyanoborhydrid in schwach saurem Bereich⁷⁾ zum Tetrahydroisochinolin **4** reduziert, anschließend mit Ameisensäure/Formaldehyd⁸⁾ zu **5** methyliert und mit alkoholischem Hydrazin⁹⁾ von der Phthalylgruppe befreit. Diese Verbindung **6** wurde nach der Phosphoramomethode mit Benzyloxycarbonyl-L-valylglycin¹⁰⁾ zu **7** umgesetzt. Nach Abspaltung der Schutzgruppe durch katalytische Hydrierung erhielt man ein Substanzgemisch **8**, das synthetisches **1** enthalten sollte.



4, 9	C-1	C-9	
a	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>anti</i>
b	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>syn</i>
c	<i>R</i>	<i>k</i>	<i>anti</i>
d	<i>S</i>	<i>k</i>	<i>syn</i>



	R ¹	R ²	R ³
4	Phthalyl	H	
5	Phthalyl	CH ₃	
6	H	H	CH ₃
9	H	Ac	CH ₃

	R
7	Z
8	H (8 B = 1)

Das Reaktionsgemisch konnte chromatographisch in zwei Fraktionen **8A** und **8B** getrennt werden. Da ein von reinem **1** aufgenommenes CD-Spektrum einen kaum merklichen Cotton-Effekt hatte erkennen lassen, wurden die beiden Reaktionsprodukte, bei denen es sich um Enantiomerenpaare in Bezug auf die Konfigurationen an C-1 und C-9 handeln mußte, auf ihre mögliche Identität mit Amphibin-I untersucht. Dabei ergab sich, daß **8B** in nahezu allen analytischen Daten mit **1** identisch war. Lediglich ergaben

⁷⁾ R. F. Borch, M. D. Bernstein und H. Dupont-Durst, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 2897 (1971).

⁸⁾ R. N. Icke, B. B. Wisegarver und G. A. Alles in Org. Syn. **25**, 89 (1945).

⁹⁾ J. C. Sheehan, D. W. Chapman und R. W. Roth, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 3822 (1952).

¹⁰⁾ W. Grassmann und E. Wünsch, Chem. Ber. **91**, 449 (1958).

sich Unterschiede in den CD-Spektren, insofern als synthetisches **8B** ebenso wie **8A** völlig CD-inaktiv war. Die Frage nach der Konfiguration an C-1 und C-9 konnte damit nicht geklärt werden.

Die beiden isolierten Reaktionsprodukte **8A** und **8B** differierten nur in ihren chromatographischen Eigenschaften und ihren $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. Während das Kernresonanzspektrum von **8B** für die Aromatenprotonen an C-5 und C-8 mit $\delta = 6.61$ und 6.56 ppm wie in **1** unterschiedliche chemische Verschiebungen aufweist, liegen beide Signale bei **8A** gleich und bei niedrigerem Feld ($\delta = 6.49$ ppm). Ebenfalls charakteristisch ist die Verschiebung des Dubletts der Methylgruppe an C-9 (**8B** bei $\delta = 1.06$, **8A** bei 1.15 ppm); die Resonanz erscheint im Spektrum des natürlichen Amphibin-I bei $\delta = 1.05$ ppm. Zur Klärung wurde davon ausgegangen, daß die CD-inaktiven Substanzen **8A** und **8B** jeweils enantiomere Gemische sein mußten, wobei eine Verbindung mit der Konfiguration C-1 = S und C-9 = R mit der dazu spiegelbildlichen entweder **8A** oder **8B** bilden sollte. Für das zweite Enantiomerenpaar (entweder **8B** oder **8A**) würde die Kombination C-1 = S, C-9 = S mit der dazu spiegelbildlichen Verbindung (C-1 = R, C-9 = R) lauten.

Um die Produkte **8A** und **8B** einer bestimmten Konfiguration zuordnen zu können, wurde die Synthese nochmals bis zum *Bischler-Napieralski*-Produkt **3** durchgeführt. Zur Vermeidung einer Racemisierung an C-9 wurde jedoch sofort weiter zum Tetrahydroisochinolin **4** reduziert, wobei man zwei chromatographisch trennbare Reaktionsprodukte **4a** und **4b** erhielt. Die Synthese mit D-Alanin ergab entsprechend zwei Produkte **4c** und **4d**. Eine teilweise Racemisierung konnte jedoch auch hierbei nicht vermieden werden. Aus **4a-d** wurden durch Methylierung, Abspaltung des Phthalylrestes und Acetylierung in Acetanhydrid/Pyridin die Acetate **9a-d** gewonnen, die zum Vergleich mit der aus natürlichem Amphibin-I gewonnenen Verbindung²⁾ dargestellt wurden.

Eine Zuordnung der Acetate **9a-d** ist einmal dadurch möglich, daß die Konfiguration an C-9 durch Einsatz von optisch aktivem Alanin in den Vorstufen vorgegeben war, andererseits gestatten die CD-Spektren von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinen eine Bestimmung der Konfiguration an C-1^{11,12)}.

Das CD-Spektrum von **9a** mit C-9 = S zeigt bei 284 nm eine negative Bande, die für eine $^1\text{L}_1$ -Bande (-)-Helizität bedeutet. Da in gesättigten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinen die Helizität durch die bevorzugte Konformation des 1-ständigen Substituenten determiniert wird und dieser im allgemeinen quasiaxial angeordnet ist^{11,12)}, ergibt sich für C-1 S-Konfiguration. Die CD-Spektren der drei übrigen Acetate konnten entsprechend zugeordnet werden.

Zusätzlich gelang mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren eine Aussage über die Stellung des Acylrestes zum Benzolring in der stabilsten Konformation, und zwar ließ sich die *syn*- von der *anti*-Stellung unterscheiden. In **9b** und **9d** mit *syn*-ständigem Rest liegt die Resonanz des C-8-Protons bei $\delta = 6.59$ ppm, wohingegen das Proton an C-5 durch den Einfluß der räumlich nahen Acetylgruppe bei $\delta = 6.47$ ppm erscheint. Das Dublett der Methylgruppe an C-9 findet sich bei $\delta = 0.95$ ppm. Die entsprechende Methylgruppe der *anti*-Isomeren **9a** und **9c** liegt um 0.2 ppm nach tieferem Feld verschoben; die Protonen an C-8 und C-5 weisen die gleiche chemische Verschiebung von $\delta = 6.5$ ppm auf. Die energetische Bevorzugung konnte anhand von Dreiding-Modellen unschwer belegt werden.

Aufgrund der geschilderten Untersuchung ergibt sich für die Acetate folgender Zusammenhang:



¹¹⁾ G. Snatzke und G. Wollenberg, *Tetrahedron* **25**, 5059 (1969).

¹²⁾ G. Snatzke und G. Wollenberg, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 1681.

Die in die Isomeren aufgetrennten Vorstufen **4**, **5** und **6** lassen sich aufgrund der Kernresonanzspektren ebenfalls in *syn*- und *anti*-Isomere unterteilen. Setzt man voraus, daß in der Reaktionsfolge die Konfiguration erhalten bleibt, lassen sich die Ergebnisse für **9a–d** auf diese übertragen.

Aus den Kernresonanzdaten von **8B** und genuinem **1** kann man auf eine *syn*-Konformation der Peptidseitenkette zum Benzolring schließen. Bewiesen wurde dies, indem **8B** ausgehend von gleichen Teilen der Vorstufen der *syn*-Verbindungen **9b** und **9d** dargestellt werden konnte.

Wie bereits dargelegt, ist **8B** mit Ausnahme des CD-Spektrums in allen analytischen Daten mit **1** identisch. **8B** ist im für die Konfigurationsermittlung von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinin maßgeblichen Bereich vollkommen CD-inaktiv, besteht daher aus einem Gemisch gleicher Teile der Enantiomeren mit C-1 = S, C-9 = R bzw. C-1 = R, C-9 = S.

Ein von natürlichem Amphibin-I aufgenommenes CD-Spektrum (Acetonitril) zeigte folgende Werte: $\Delta\epsilon = -0.011$ (282 nm), $+0.009$ (249 nm) und -0.14 (226 nm). Vergleicht man die Größe dieser Werte mit denen der als sterisch weitgehend einheitlich anzusehenden Acetate **9a** und **9b**, so läßt dies den Schluß zu, daß auch **1** aus annähernd gleichen Anteilen beider Isomeren besteht. Das Isomere mit C-1 = S, C-9 = R liegt dabei in einem geringen Überschuß vor, worauf die negative 1L_b -Bande bei 282 nm hinweist.

Ein Widerspruch ergibt sich aus einem Vergleich der dem genuinen Amphibin-I zugeordneten *syn*-Acetate **9b** und **9d** mit dem als Abbauprodukt von natürlichem **1** isolierten Acetat²⁾. Letzterem ist eindeutig eine *anti*-Konformation zuzuordnen, das Naturprodukt stellt dagegen eine *syn*-Verbindung dar. Dies ist durch eine mögliche Racemisierung bei der hydrolytischen Abspaltung der Peptidseitenkette unter den gewählten drastischen Bedingungen²⁾ und durch Umlagerung des *syn*- in das stabilere *anti*-Isomere zu erklären. In der Tat konnte durch Hydrolyse von **8B** ein Acetat **9** mit *anti*-ständigem Acetylrest isoliert werden.

Genuines Amphibin-I besteht daher aus einem Gemisch der Enantiomeren mit den Konfigurationen C-1 = S, C-9 = R bzw. C-1 = R, C-9 = S. Bei der für die Strukturermittlung verwendeten Substanz lag die erstere Verbindung in einem geringen Überschuß vor. Das terminale Valin besitzt in beiden Fällen S-Konfiguration.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Gewährung von Sachmitteln und ein Promotionsstipendium für J. Moch, ferner sind wir Herrn Prof. Dr. G. Snatzke für die Diskussion und Herrn U. Wagner für die Aufnahme der CD-Spektren verpflichtet.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Mikroskopheiztisch nach Weygand, die optischen Drehungen mit dem Perkin-Elmer-Polarimeter 241 bestimmt. Zur Aufnahme der Absorptionsspektren dienten folgende Geräte: Perkin-Elmer 221 (IR), Varian A 60 und Hitachi-Perkin-Elmer R 24 (NMR), Cary 14 (UV) sowie (Roussel-Jouan 185 (CD). Die Massenspektren wurden mit dem Spektrometer MS 9 (A. E. I.) durch Direkteinführung der Substanzen in die Ionenquelle aufgenommen. Die Elementaranalysen führte das mikroanalytische Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn, aus. Zur DC und PSC diente Kieselgel PF₂₅₄ (Merck).

Phthalyl-D-alanin: Analog der Vorschrift von Bose⁶⁾ für Phthalyl-L-alanin erhielt man Phthalyl-D-alanin in 90proz. Ausb. in farblosen Nadeln (Wasser); $[\alpha]_D^{20} = +23.9^\circ$ ($c = 2.6$ in Äthanol).

IR (CHCl₃): 3500–2600(OH), 1780 und 1710 cm⁻¹ (Phthalimid). – UV (Methanol): λ_{\max} 293 nm (log $\epsilon = 3.26$). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.72$ ppm (d, $J = 7$ Hz, C–CH₃), 4.95 (q, $J = 6.5$ Hz, CH–C) und 7.69 (5 Aromatenprotonen), 10.30 (5, CO₂H).

C₁₁H₉NO₄ (219.2) Ber. N 6.39 Gef. N 6.31

N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)äthyl]- α -phthalimidopropionamid (2): 11.5 g (55 mmol) Phthalyl-L-alanin [bzw. Phthalyl-D-alanin] wurden zusammen mit 30 mg *N*-Hydroxysuccinimid in 75 ml wasserfreiem Chloroform gelöst. Unter Kühlung tropfte man bei 20°C 8.2 ml (50 mmol) Homoveratrylamin und anschließend 10.3 g (50 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, gelöst in jeweils 50 ml Chloroform, zu. Nach 12h Rühren wurde die Mischung mit 0.5 ml Eisessig versetzt, die Lösung vom ausgefallenen Harnstoff befreit, mit 5proz. Hydrogencarbonatlösung sowie Wasser gewaschen und nach dem Trocknen i. Vak. eingedampft. Es wurden 18.2 g 2 (94%) als viskose Masse erhalten, die aus Äthanol/Wasser in feinen Nadeln vom Schmp. 110°C [*D*-Isomeres: 108°C] kristallisierte; $[\alpha]_D^{20} = -16.9^\circ$ [+17.2°] ($c = 1$ in Methanol).

IR (CHCl₃): 3430(NH), 2820(O–CH₃), 1770, 1710, 1700 und 1670 cm⁻¹ (Phthalimid). – UV (Methanol): λ_{\max} 280 nm (log $\epsilon = 3.58$). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.65$ ppm (d, $J = 7$ Hz, C–CH₃), 3.71 (s, O–CH₃), 3.78 (s, O–CH₃), 6.56 (3 Aromatenprotonen) und 7.66 (4 Aromatenprotonen).

C₂₁H₂₂N₂O₅ (282.4) Ber. C 65.95 H 5.80 N 7.33 Gef. C 65.79 H 5.68 N 7.30

6,7-Dimethoxy-1-(1-phthalimidoäthyl)-3,4-dihydroisochinolin (3): Zu 10 g (26 mmol) des L-Isomeren [*D*-Isomeren] des Amids 2, gelöst in 100 ml wasserfr. Chloroform, wurden bei –30°C 10 g Phosphorpentachlorid in 100 ml Chloroform getropft. Es wurde 24 h bei 0°C gehalten, anschließend der Reaktionsansatz unter Rühren in eine Mischung von 65 ml konz. Ammoniak und 500 ml Eis eingegossen und i. Vak. eingedampft. Dabei wurden 9.2 g (ca. 85%) eines viskosen Öles erhalten. Aus der zunächst optisch aktiven Lösung kristallisierte die Base aus Chloroform/Petroläther in Form racemischer Kristalle vom Schmp. 209–210°C.

IR (CHCl₃): 3070–2800(CH), 1778 und 1710 (Phthalimid), 1460 cm⁻¹ (C=N). – UV (Methanol): λ_{\max} 304 nm (log $\epsilon = 3.85$) und 277 nm (3.97). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.38$ ppm (d, $J = 7$ Hz, C–CH₃), 3.81 (s, O–CH₃), 3.85 (s, O–CH₃), 6.60 (s, 1 Aromatenproton, 8-H), 6.68 (s, 1 Aromatenproton, 5-H), 7.22 (s, 4 Aromatenprotonen).

C₂₁H₂₀N₂O₄ (364.4) Ber. C 69.21 H 5.53 N 7.69 Gef. C 69.16 H 5.44 N 7.46

6,7-Dimethoxy-1-(1-phthalimidoäthyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (4): 6 g (16.5 mmol) der racemischen Dihydrobase 3 wurden bei Raumtemp. in 100 ml Methanol gelöst und die Lösung mit verd. methanolischer Salzsäure auf pH 4 eingestellt. Unter Rühren versetzte man die Mischung portionsweise innerhalb von 10 min mit einer Aufschlammung von 600 mg Natriumcyanoborhydrid in 20 ml Methanol, wobei durch wiederholte Zugabe von methanolischer Salzsäure die Lösung bei pH 4–6 gehalten wurde. 30 min weiteres Rühren und Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. ergab ein braunes Öl, das in 200 ml Wasser aufgeschlämmt, mit Ammoniak auf pH 9 eingestellt und dann mit Chloroform ausgezogen wurde. Die organ. Phase wurde mit Wasser gewaschen und i. Vak. eingedampft. Man erhielt 5.5 g (91%) rohes 4 als viskoses Öl, das für die weitere Umsetzung ausreichend rein war. PSC an Kieselgel in Chloroform/Methanol (10:1) von 500 mg des Rohproduktes lieferte 365 mg des Enantiomerengemisches 4a und 4c mit *anti*-ständigem Phthalylrest (Ausb. 67%) und 84 mg der *syn*-Isomeren 4b und 4d (Ausb. 16%).

IR (CHCl₃): 3280(NH), 1770 und 1700 cm⁻¹ (Phthalimid). – UV (Methanol): λ_{\max} 283 nm (log $\epsilon = 3.58$). – ¹H-NMR (CDCl₃): *anti*-Isomere: $\delta = 1.55$ ppm (d, $J = 7$ Hz, C–CH₃), 3.75 (s, O–CH₃ an C-7), 3.80 (s, O–CH₃ an C-6), 6.44 (s, 1 Aromatenproton, 8-H), 6.62 (s, 1 Aromaten-

proton, 5-H); *syn*-Isomere: δ 1.60 ppm (d, $J = 7$ Hz, C-CH₃), 3.28 (s, O-CH₃ an C-7), 3.72 (s, O-CH₃ an C-6), 6.25 (s, 1 Aromatenproton, 8-H), 6.45 (s, 1 Aromatenproton, 5-H).

C₂₁H₂₂N₂O₄ (366.4) Ber. C 68.83 H 6.05 N 7.65 Gef. C 68.69 H 5.79 N 7.53

6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(1-phthalimidoäthyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**5**): 5 g rohes **4** wurden in 5 ml Ameisensäure und 5 ml 35proz. wäbr. Formaldehydlösung unter Schutzgas 12 h auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Ammoniak alkalisiert und der Ansatz mit Essigester mehrfach ausgezogen. Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. ergab 5.1 g Rohprodukt als viskoses Öl, das bald zu einer festen Masse erstarrte. PSC von 200 mg **5** an Kieselgel in Chloroform/Methanol (20 : 1) ergab 135 mg eines Gemisches der *anti*-Isomeren (Ausb. 64%) und 27.5 mg eines Gemisches der *syn*-Isomeren (Ausb. 13%).

IR (CHCl₃): 2785 (N-CH₃), 1770 und 1700 cm⁻¹ (Phthalimid). – UV (Methanol): λ_{\max} 284 nm (log $\epsilon = 3.58$). – ¹H-NMR (CDCl₃): *anti*-Isomere: δ 1.50 (d, $J = 7$ Hz, C-CH₃), 2.22 (s, N-CH₃), 3.82 (s, O-CH₃), 6.51 (s, 1 Aromatenproton, 8-H), 6.63 (s, 1 Aromatenproton, 5-H); *syn*-Isomere: δ 1.68 (d, $J = 7$ Hz, C-CH₃), 2.45 (s, N-CH₃), 3.05 (s, O-CH₃ an C-7), 3.71 (s, O-CH₃ an C-6), 6.05 (s, 1 Aromatenproton, 8-H), 6.43 (s, 1 Aromatenproton, 5-H).

C₂₂H₂₄N₂O₄ (380.4) Ber. C 69.45 H 6.36 N 7.36 Gef. C 69.17 H 5.88 N 7.12

1-(1-Aminoäthyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**6**): Unter Schutzgas wurden 2.5 g (6.6 mmol) rohes **5** zusammen mit 0.5 ml (10 mmol) Hydrazinhydrat in 20 ml Äthanol unter Rückfluß gekocht. Anschließend filtrierte man das größtenteils ausgefallene Phthalylhydrazid ab, alkalisierte mit verd. Natronlauge, rührte den Ansatz 5 min bei etwa 40°C und engte i. Vak. ein. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Eindampfen des Lösungsmittels i. Vak. ergab 1.38 g (84%) **6**, das ohne nähere Charakterisierung weiter umgesetzt wurde.

Amphibin-I (**8A**, **8B**): Zu 700 mg (2.8 mmol) des Amins **6** in 8 ml trockenem Pyridin ließ man bei -5°C eine Lösung von 0.123 g (1.4 mmol) Phosphortrichlorid in 2 ml Pyridin zutropfen. Nach kurzem Stehenlassen bei Raumtemp. wurden 1.25 g (4 mmol) Benzyloxycarbonyl-L-valylglycin¹⁰⁾ auf einmal zugegeben und die Reaktionslösung 4 h bei 60°C unter Schutzgas gerührt. Anschließend entfernte man das Pyridin i. Vak., schlammte den verbliebenen Rückstand in 0.5 N NaOH auf und extrahierte mit Chloroform. Die organ. Phase wurde mit Wasser gewaschen; nach Eindampfen i. Vak. erhielt man 1.45 g eines viskosen Öles. PSC an Kieselgel in Chloroform/Methanol (10 : 1) ergab 95 mg (0.175 mmol; Ausb. 6.2%) *N*-Benzyloxycarbonyl-amphibin-I (**7B**) mit *syn*-ständigem Peptidrest und 810 mg (1.50 mmol, Ausb. 53%) des Isomeren **7A** mit *anti*-ständigem Rest.

95 mg des erhaltenen *syn*-Isomeren wurden durch leichtes Erwärmen in 30 ml Äthanol gelöst, die Lösung mit einem Tropfen Eisessig versetzt und die Substanz in Gegenwart von 20 mg Palladium/Aktivkohle (10%) 5 h bei Raumtemp. unter Normaldruck hydriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. und PSC an Kieselgel in Chloroform/Methanol (5 : 1) erhielt man 55 mg **8B** (0.138 mmol, Ausb. 79%); $[M]_D^{20} = -98^\circ$ ($c = 0.5$ in CHCl₃). Entsprechend gelangte man zum Isomeren **8A** mit *anti*-ständigem Peptidrest. Ausb. 491 mg (81%); $[M]_D^{20} = -79^\circ$ ($c = 0.5$ in CHCl₃).

IR (CHCl₃): entspr. den in l. c.²⁾ angegebenen Werten. – UV (Methanol): λ_{\max} 282 nm (log $\epsilon = 3.49$). – ¹H-NMR (CDCl₃): **8A**: δ 1.0 (m, 3 C-CH₃), 1.9 (NH₂), 2.52 (s, N-CH₃), 3.80 (s, 2 O-CH₃), 6.49 (s, 2 Aromatenprotonen), 6.7 und 7.7 (2NH); **8B**: entspr. den in l. c.²⁾ angegebenen Werten. – MS: entspr. den in l. c.²⁾ angegebenen Daten.

1-(1-Acetamidoäthyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**9a-d**): Arbeitete man die Dihydrobase **3** rasch in der Kälte auf, reduzierte umgehend mit Natriumcyanoborhydrid und vermied eine weitere Reinigung des Rohproduktes, so blieb die Konfiguration an C-9 von **4** weitgehend erhalten. Ausgehend von L-Alanin gelangte man zu einem Gemisch der Verbindungen

4a mit C-1 = S, C-9 = S und **4b** mit C-1 = R, C-9 = S; aus D-Alanin erhielt man die Isomeren **4c** mit C-1 = R, C-9 = R und **4d** mit C-1 = S, C-9 = R. Nach Methylierung dieser Gemische und Abspaltung wie zuvor angegeben erhielt man die entsprechenden Isomerengemische von **6**. Jeweils 50 mg der Gemische **6** wurden mit 0.2 ml Acetanhydrid versetzt und 24 h bei Raumtemp. belassen. Es wurde i. Vak. eingedampft und durch PSC in Chloroform/Methanol (5 : 1) gereinigt. Man erhielt die vier Acetate **9a**–**d** mit folgenden Daten: **9a**: Schmp. 162–164°C, $[M]_D^{20} = -57^\circ$, **9b**: Schmp. 135–137°C, $[M]_D^{20} = +5.3^\circ$, **9c**: Schmp. 162–164°C, $[M]_D^{20} = +23^\circ$, **9d**: Schmp. 136–137°C, $[M]_D^{20} = -21^\circ$ (jeweils $c = 0.5$ in Methanol).

IR (CHCl₃): 3410 (NH), 1655 (Amid), und 1370 cm⁻¹ (COCH₃). – UV (Methanol): λ_{\max} 284 nm (log $\epsilon = 3.43$). – ¹H-NMR (CDCl₃): **9a**, **9c**: δ 1.15 (d, $J = 7$ Hz, C–CH₃), 1.96 (s, CO–CH₃), 2.53 (s, N–CH₃), 3.79 (s, 2 O–CH₃), 6.15 (1 NH), 6.50 (1 NH), 6.50 (s, 2 Aromatenprotonen); **9b**, **9d**: δ 0.95 (d, $J = 7$ Hz, C–CH₃), 1.96 (s, CO–CH₃), 2.47 (s, N–CH₃), 3.78 (s, 2 O–CH₃), 6.15 (1 NH), 6.47 (s, 1 Aromatenproton, 5-H), 6.59 (s, 1 Aromatenproton, 8-H). – MS: m/e 291 ($M^+ - 1$), 277 ($M^+ - CH_3$) und 206 ($M^+ - CH_3 - CO - NH - C_2H_5$). – CD (Acetonitril): **9a**: $\Delta\epsilon = -0.86$ (284 nm), +0.082 (251 nm), –3.672 (228 nm) und –9.94 (221 nm); **9b**: +0.64 (286 nm), +0.65 (283 nm), –0.69 (242 nm) und +1.14 (224 nm); **9c**: +0.022 (281 nm) und +0.53 (222 nm); **9d**: –0.01 (282 nm), –1.7 (202 nm), (**9c** und **9d** weitgehend racemisiert).

C₁₆H₂₄N₂O₃ (292.4) Ber. C 65.72 H 8.27 N 9.58 Gef. C 65.60 H 8.01 N 9.05

[507/74]