

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 1. Mitteilung: H. BICKEL, F. KNÜSEL, W. KUMP & L. NEIPP, *Antimic. Agents & Chemo.* **1966**, 352.  
 [2] Übersichtsreferate: E. P. ABRAHAM & G. G. F. NEWTON, *Advances in Chemotherapy* **2**, 23 (1965); E. VAN HEYNINGEN, *Advances in Drug Research* **4**, 1 (1967).  
 [3] E. H. FLYNN, *Antimic. Agents & Chemo.* **1966**, 715.  
 [4] B. LODER, G. G. F. NEWTON & E. P. ABRAHAM, *Biochem. J.* **79**, 408 (1961).  
 [5] J. NÜESCH, J. GRUNER, F. KNÜSEL & H. J. TREICHLER, *Pathol. Microbiol.* **30**, 880 (1967).  
 [6] R. B. MORIN, B. G. JACKSON, E. H. FLYNN & R. W. ROESKE, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 3400 (1962).  
 [7] E. P. ABRAHAM & G. G. F. NEWTON, *Biochem. J.* **58**, 266 (1954); **62**, 658 (1956).  
 [8] F. WEYGAND & K. HUNGER, *Chem. Ber.* **95**, 1 (1962).  
 [9] H. EILINGSFELD, M. SEEFELDER & H. WEIDINGER, *Angew. Chem.* **72**, 836 (1960).  
 [10] W. SIMON *et al.*, *Helv.* **37**, 1872 (1954).  
 [11] W. SIEFKEN, *Liebigs Ann. Chem.* **562**, 75 (1949).

## 125. Über die Synthese des Pronuciferins und einiger weiterer Proaporphin-Alkaloide

6. Mitteilung über natürliche und synthetische Isochinolinderivate<sup>1)</sup>

von **Karl Bernauer**

Chemische Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel

(14. V. 68)

*Summary.* Total syntheses of the proaporphine alkaloids pronuciferine (**6**), stepharine (**19**), amuronine (**7**), amuroline (**24**) and of some derivatives thereof, all as racemates, are described.

Die Totalsynthese von *rac*-Pronuciferin (**6**) wurde bereits in einer kurzen Mitteilung [2] beschrieben. Nachstehend wird über diese und weitere Arbeiten zur Synthese von Proaporphin-Alkaloiden ausführlich berichtet.

Als Ausgangsmaterial zur Synthese von **6** dient der aus Homoveratrylamin leicht zugängliche 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-isochinolin-1-essigsäure-äthylester (**1**) [3], welcher durch Reaktion mit Formaldehyd-Ameisensäure und anschliessende Verseifung der Estergruppe in einer Ausbeute von 82% in 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methyl-isochinolin-1-essigsäure-hydrochlorid (**2**) übergeführt wird. Bei einstündigem Erwärmen mit Polyphosphorsäure auf 100° liefert **2** 1,2,3,8a-Tetrahydro-5,6-dimethoxy-1-methyl-cyclopent[*ij*]isochinolin-7(8*H*)-on (**3**)<sup>1a)</sup> in einer Ausbeute von 44%<sup>2)</sup>). Struktur **3** wird durch UV.-Spektrum (Maxima bei 259 (3,90) und

<sup>1)</sup> 5. Mitteilung: [1].

<sup>1a)</sup> *Anmerkung der Redaktion.* Die ursprünglich vom Verfasser verwendete Nomenklatur für die Verbindungen **3**, **11** und **12**, sowie für die Spiro-Verbindungen **8**, **16**, **17**, **20**, **21** und **22**, ist etwas abgeändert worden, um sie der nach Ansicht der Redaktion korrekten Auslegung der einschlägigen IUPAC-Regeln anzugleichen.

<sup>2)</sup> Die Verbindungen **2** und **3** sowie **12** sind auch in einem 1966 publizierten Patent [4] beschrieben.

<sup>3)</sup> Analog kann auch die entsprechende Verbindung mit Methylendioxygruppe in 5,6-Stellung synthetisiert werden. Die Ausbeuten in der Cyclisierungsstufe betragen aber nur 5–10% (M. CHODNEKAR, Privatmitteilung).

334 (3,56) nm ( $\log \epsilon$ ), Äthanol) und IR.-Spektrum (Carbonylbande bei  $1701 \text{ cm}^{-1}$ , KBr) bestätigt. – Mit Chloressigsäure-methylester entsteht aus **3** in stereospezifischer Reaktion der Glycidester **4**. Optimale Ausbeuten (78%) erhält man mit Natrium-methylat als Base und Dimethoxyäthan als Lösungsmittel. **4** wird durch Rückflusskochen mit äthanolisch-wässriger Kalilauge in den Aldehyd **5** übergeführt. Die Ausbeute an Rohaldehyd beträgt 88%. Er kann in kleinen Quantitäten im Hochvakuum destilliert werden, kristallisierte aber bisher nicht. Wahrscheinlich liegt er als Diastereomerengemisch vor. Kondensation von **5** mit Methyläthynylketon in *t*-Butanol-Benzol mit Kalium-*t*-butylat als Kondensationsmittel liefert direkt *rac*-Pronuciferin (**6**). Die Ausbeute in dieser Stufe beträgt jedoch nur etwa 6%. Das synthetische Alkaloid stimmt hinsichtlich UV-, IR.- und NMR.-Spektren in Lösung völlig mit (+)-Pronuciferin [**5**] überein.

Mit Methylvinylketon entsteht aus **5** in weitgehend stereospezifischer Reaktion das Dihydropronuciferin (**7**) in 39% Ausbeute. Das NMR.-Spektrum<sup>4)</sup> von **7** zeigt folgende charakteristische Signale: bei 6,80 ppm zentriertes Dublett (1 H) und bei 6,02 ppm zentriertes Dublett (1 H), beide mit  $J = 10 \text{ Hz}$  (Protonen an C-3 und C-2<sup>5)</sup>; Singlett bei 6,63 ppm (1 H) (Proton an C-4'); zwei Singlette bei 3,81 und 3,72 ppm (zusammen 6 H) (Methoxylprotonen); das Singlett der N-Methylprotonen bei 2,40 ppm kann wegen Überlappung mit anderen Banden nicht integriert werden. – **7**, dessen Konstitution weiter durch die unten geschilderte Überführung in *rac*-Pronuciferin gesichert ist, gleicht hinsichtlich UV-, IR.- und NMR.-Spektren in Lösung dem Alkaloid (–)-Amuronin [**6**], für welches die angegebene relative Konfiguration abgeleitet worden ist [**7**]. **7** ist demgemäss als *rac*-Amuronin zu bezeichnen.

**7** kann als Hydrochlorid mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzochinon zu *rac*-Pronuciferin (**6**) dehydriert werden (Ausbeute 14%). Auch durch Bromierung-Dehydrobromierung lässt sich **7** in **6** umwandeln: Bromierung von **7**-Hydrochlorid in Eisessig, dem etwas Bromwasserstoff zugesetzt ist, liefert die Bromverbindung **8**. Das NMR.-Spektrum<sup>4)</sup> von **8** bestätigt die Konstitution, zeigt aber, dass ein Diastereomerengemisch vorliegt; man findet nämlich für die olefinischen Protonen an C-3 und C-2 je zwei Dublette, zentriert bei 6,91 und 6,86 ppm, bzw. bei 6,21 und 6,12 ppm ( $J = 10 \text{ Hz}$ ). – Verwendet man bei der Herstellung von **8** soviel Brom, dass alles Ausgangsmaterial umgesetzt wird, so erhält man es in einer Ausbeute von 27%. Als Nebenprodukt isoliert man die Dibromverbindung **9**<sup>6)</sup>, deren Konstitution aus den folgenden NMR.-Daten hervorgeht: Singlett bei 7,19 ppm (1 H) für Proton an C-2; Singlett bei 6,19 ppm (1 H) für Proton an C-4'; Quartett, zentriert bei 5,28 ppm (1 H) für Proton an C-5. Durch Doppelresonanzversuche<sup>7)</sup> liess sich zeigen, dass die Signale der Protonen an C-6 bei etwa 2,8 ppm (in einem Signalkomplex) liegen. Strahlt man bei dieser Frequenz ein, so «kollabiert» das Quartett bei 5,28 ppm. – Die Dehydrobromierung von **8** zu **6** gelingt am besten durch kurzes Erwärmen mit 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]-5-nonen [**8**] auf  $100^\circ$  (Ausbeute 60%).

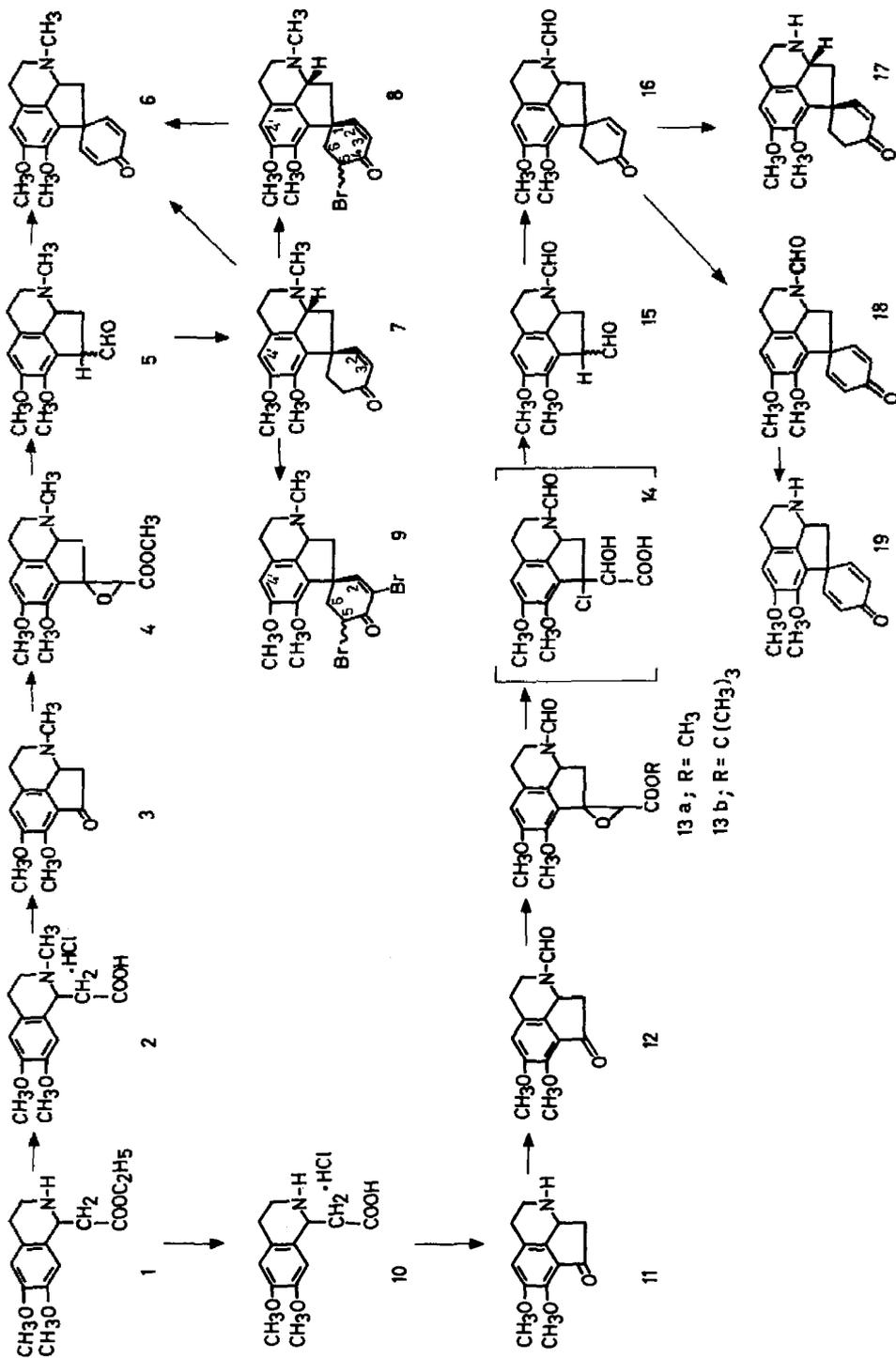
In ähnlicher Weise wie Pronuciferin (**6**), wenn auch in schlechterer Ausbeute, lässt sich das Noralkaloid Stepharin (**19**) darstellen. – Die durch saure Verseifung

4) 60 MHz, in  $\text{CDCl}_3$ , interner Standard Tetramethylsilan (0 ppm).

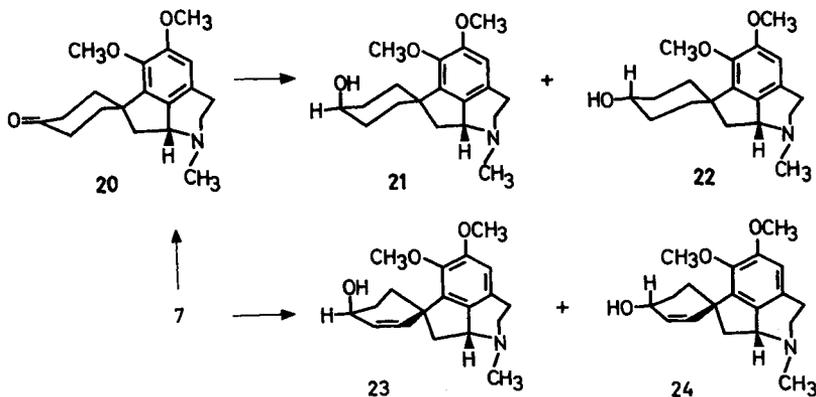
5) Bezifferung gemäss Chemical Abstracts.

6) Konfiguration an C-5 unsicher.

7) Gerät: VARIAN-HA-100.



von **1** gut zugängliche Verbindung **10** lässt sich analog zu **2** mit Polyphosphorsäure cyclisieren. Die Ausbeute an Keton **11** beträgt 61%. Da **11** durch Chloressigsäureester sehr rasch am N-Atom alkyliert wird, muss dieses vor der Glycidester-Synthese blockiert werden. Als zweckmässigste Schutzgruppe hat sich der Formylrest erwiesen. Beim Rückflusskochen von **11** mit Ameisensäure-methylester in Gegenwart von katalytischen Mengen Ameisensäure entsteht die N-Formylverbindung **12** in einer Ausbeute von 92%<sup>8)</sup>. **12** kann leicht in Glycidester des Typs **13** umgewandelt werden. Die alkalische Verseifung dieser Verbindungen, z. B. des Methylesters **13a**, gibt jedoch keine brauchbaren Resultate. Hingegen geht der in 71% Ausbeute erhältliche *t*-Butylester **13b** in den Aldehyd **15** über, wenn man ihn zunächst in Methylenchlorid-Äther mit Chlorwasserstoff umsetzt und dann das rohe Reaktionsprodukt (vermutlich **14** [10]) mit Pyridin erwärmt. Der Aldehyd **15** konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Kondensation mit Methylvinylketon gibt N-Formyl-dihydrostepharin (**16**) (Ausbeute 15,5% bezogen auf **13b**). Verseifung von **16** mit warmer 1*N* äthanolischer Kalilauge führt zu dem (sterisch einheitlichen) Dihydrostepharin **17**. Dieses geht bei N-Methylierung in **7** über und hat also die gleiche relative Konfiguration wie dieses. – Verbindung **16** liefert bei der Dehydrierung mit Selenoxid in ca. 40% Ausbeute das kristallisierte Dienon **18**, das hinsichtlich IR-, NMR- und UV-Spektren in Lösung und Verhalten bei der Dünnschichtchromatographie mit dem N-Formylderivat des (+)-Stepharins übereinstimmt. Beim Behandeln mit 1*N* äthanolischer Kalilauge entsteht aus **18** *rac*-Stepharin (**19**), das nicht kristallisiert erhalten werden konnte, sich aber hinsichtlich IR- und UV-Spektrum und Dünnschichtchromatographie wie das natürliche Alkaloid verhält.



Durch Hydrierung des *rac*-Amuronins (**7**) sind Derivate zugänglich, welche wegen ihrer Beziehung zu einigen natürlichen «hydrierten Proaporphinen» Interesse verdienen. – Mit Palladium-Kohle in Äthanol liefert **7** das Cyclohexanon **20** (Ausbeute 83%). Von den beiden möglichen Sesselkonformationen der Verbindung **20** ist die abgebildete die weitaus günstigere. Man kann daher erwarten, dass bei der Hydrierung der Carbonylgruppe in saurer Lösung überwiegend der Alkohol **21** mit axialer Hydroxylgruppe entsteht [11]. Dies ist tatsächlich der Fall. Mit Platin in Eisessig erhält man

<sup>8)</sup> Diese Verbindung ist auch von CARLSON & HILL [9] synthetisiert worden.

in 73% Ausbeute einen Alkohol vom Smp. 165–168°, dessen NMR.-Spektrum bei 4,1 ppm ein relativ scharfes Signal für ein äquatoriales Proton an C-4 zeigt. Natriumborhydrid-Reduktion von **20** ergibt neben wenig **21** den epimeren Alkohol **22**, der in einer bei 84–86° und einer bei 146–149° schmelzenden Form gefasst wurde. Im NMR.-Spektrum von **22** findet man eine breite Bande bei ca. 3,6 ppm für das axiale Proton an C-4. **21** stimmt hinsichtlich IR.-Spektrum und Massenspektrum mit N, O-Dimethyloridin überein [12]. Natriumborhydrid-Reduktion von *rac*-Amuronin **7** liefert die Alkohole **23** und **24**. Die Konfigurationen an C-4 folgen daraus, dass **24** bei der Hydrierung mit Palladium-Kohle in Äthanol in Verbindung **22** übergeht. **24** stimmt hinsichtlich UV.- und IR.-Spektrum in Lösung mit dem Alkaloid (–)-Amurolin [6] überein und ist als *rac*-Amurolin zu bezeichnen.

Der Verfasser dankt Fräulein A. RÖMER und den Herren CH. JENNY, F. SCHNEIDER und H. STRICKER für die Ausführung der Versuche, der Abteilung für Physik und Physikalische Chemie der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG (Leitung Dr. M. KOFLER) für die Aufnahme und Interpretation von UV.-, IR.-, NMR.- und Massenspektren, dem Mikroanalytischen Laboratorium der Firma (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) für Analysen.

### Experimenteller Teil<sup>9)</sup>

1. 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methyl-isochinolin-1-essigsäure-hydrochlorid (**2**). 838 g (3 Mol) Verbindung **1** werden mit 800 ml 99-proz. Ameisensäure und 1,25 l 38-proz. wässriger Formaldehydlösung 3 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Man dampft dann i.V. ein, versetzt mit 4,5 l 2N Salzsäure und destilliert unter Durchleiten von N<sub>2</sub> ca. 4 l Flüssigkeit ab. Die restliche Salzsäure wird durch Eindampfen i.V. entfernt. Der Rückstand wird auf dem Dampfbad mit 3,5 l Aceton verrührt, wobei Kristallisation eintritt. Man kühlt 1 Std. im Eisbad, saugt dann ab und wäscht mit Aceton nach. Nach Trocknen i.V. erhält man 736 g (81,6%) farblose Kristalle, Zers. 214–215°. Zur Analyse wird eine Probe aus Methanol-Äther umgelöst: Zers. 217–218°.

C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> ·HCl	Ber. C 55,7	H 6,68	N 4,64	OCH <sub>3</sub> 20,57%
	Gef. „ 55,48	„ 6,86	„ 4,70	„ 20,68%

2. 1,2,3,8a-Tetrahydro-5,6-dimethoxy-1-methyl-cyclopent[*ij*]isochinolin-7(8H)-on (**3**)<sup>1a</sup>). 301,8 g (1 Mol) **2** werden unter Rühren in 3 kg auf 100° erwärmte Polyphosphorsäure eingetragen, worauf noch 1 Std. bei 100° gerührt wird. Sodann kühlt man das Gemisch auf 70° ab, trägt 1,5 kg Eis ein, kühlt sofort mit Eis-Kochsalz-Mischung und stellt schliesslich unter weiterem Kühlen mit 5,5 l konz. wäss. Ammoniaklösung alkalisch. Das Gemisch wird 5mal mit je 1,8 l Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden i.V. auf 1,5 l eingengt und dann 3mal mit je 200 ml 1N Natronlauge ausgeschüttelt. Die Natronlaugeauszüge werden einzeln je 4mal mit 200 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchloridphasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (129 g) wird in 130 ml Essigester gelöst. Die Lösung wird mit 5 g Carboraffin behandelt und nach Filtration bis zu beginnender Trübung mit Petroläther (Sdp. 40–60°) versetzt. Man belässt über Nacht im Eisschrank, saugt dann ab und wäscht mit Essigester-Petroläther nach. Nach Trocknen i.V. erhält man 110 g (44,5%) blassgelbe Kristalle, Smp. 103–105°. UV.-Spektrum (Äthanol): Maxima bei 259 nm (log ε = 3,90), 334 nm (log ε = 3,56); Minimum bei 287 nm (log ε = 2,74). IR.-Carbonylbande (KBr) bei 1701 cm<sup>-1</sup>.

C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> (247,28)	Ber. C 67,99	H 6,93	N 5,66%	Gef. C 68,13	H 7,03	N 5,85%
--	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

3. 7,α-Epoxy-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-5,6-dimethoxy-1-methyl-cyclopent[*ij*]isochinolin-7-essigsäure-methylester (**4**). Zu der Suspension von 48,6 g (0,9 Mol) Natriummethylat in 250 ml 1,2-Dimethoxyäthan tropft man innert 20 Min. bei einer Innentemperatur von 20–30° (zeitweilige Eiskühlung) eine Lösung von 123,5 g (0,5 Mol) **3** und 97,5 g (0,9 Mol) Chloressigsäure-methylester in

<sup>9)</sup> Analysesubstanzen wurden bei 70–100° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Smp. der getrockneten Substanzen mit dem Smp.-Mikroskop bestimmt. Dünnschichtchromatographie (DC.) auf Platten aus Kieselgel G (MERCCK) oder Aluminiumoxid (MERCCK); Laufstrecke 10–15 cm.

500 ml Dimethoxyäthan. Man rührt 3 Std. bei 20°, trägt dann nochmals 24,3 g (0,45 Mol) Natrium-methylat ein und tropft anschliessend innert 5 Min. 48,8 g (0,45 Mol) Chloressigsäure-methylester zu, wobei die Innentemperatur wiederum 30° nicht übersteigen soll. Nach weiterem zweistündigem Rühren bei 20° saugt man ab und wäscht mit Äther nach. Den Filterkuchen verrührt man mit 300 ml Eiswasser, saugt ab und wäscht gut mit Wasser nach. Nach 15stdg. Trocknen bei 50° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> erhält man 108 g der Verbindung **4**, Smp. 158–161°. Das Dimethoxyäthan-Äther-Filtrat wird unter Eiskühlung vorsichtig mit soviel Eisessig versetzt, dass eine mit Wasser verdünnte Probe pH 6–7 zeigt. Sodann dampft man i.V. zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 500 ml Eiswasser aufgeschlämmt. Das Gemisch wird unter Eiskühlung mit 3N wässer. Ammoniak auf pH 8 gebracht. Man saugt ab, wäscht das Kristallisat mit Wasser und löst es nach Trocknen aus 100 ml Dimethoxyäthan um: 17,7 g Verbindung **4**, Smp. 158–160°. Gesamtausbeute also 125,7 g (78,4%).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> (319,35) Ber. C 63,93 H 6,63 OCH<sub>3</sub> 29,15% Gef. C 63,82 H 6,68 OCH<sub>3</sub> 28,85%

4. 1, 2, 3, 7, 8, 8a-Hexahydro-5, 6-dimethoxy-1-methyl-cyclopent[*ij*]isochinolin-7-carbaldehyd (**5**). 17 g (0,053 Mol) **4** werden in einer Lösung von 5,6 g (0,1 Mol) Kaliumhydroxid in 20 ml Äthanol und 20 ml Wasser 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wird mit 100 ml Wasser verdünnt und das Äthanol i.V. abgedampft. Die erhaltene ölig-wässrige Mischung wird 4mal mit je 100 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen ergeben nach Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen i.V. 12,3 g (88,5%) Aldehyd **5** als helles zähes Öl. Die Verbindung ist für die weiteren Umsetzungen hinreichend rein, kann aber in Mengen von ca. 1 g im Kugelrohr bei 0,001 Torr/150° Luftbad destilliert werden. Das IR.-Spektrum (Film) zeigt die Aldehyd-carbonylbande bei 1715 cm<sup>-1</sup>, die C–H-Valenzschwingungsbande des Aldehydwasserstoffatoms bei 2762 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> Ber. C 68,94 H 7,33 N 5,36 OCH<sub>3</sub> 23,75%  
(261,31) Gef. „ 68,71 „ 7,57 „ 5,35 „ 23,46%

5. *rac*-Pronuciferin (**6**). Zu einer Lösung von Kalium-*t*-butylat, hergestellt aus 0,78 g (0,02 g-Atom) Kalium und 120 ml *t*-Butanol, gibt man eine Lösung von 5,2 g (0,02 Mol) Aldehyd **5** in 20 ml Benzol und sofort anschliessend 1,36 g (0,02 Mol) Methyläthynylketon. Das Gemisch, welches sich rasch dunkelrot färbt, wird 5 Std. bei 20° unter N<sub>2</sub> gerührt. Dann setzt man 1,2 g (0,02 Mol) Eisessig zu und dampft i.V. ein. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt, die wässrige Phase wird dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (5 g) wird an 350 g Kieselgel (MERCK, 0,05–0,2 mm) mit einem Gemisch von Methylenchlorid und Methanol (95:5) chromatographiert. Es werden Fraktionen zu je 40 ml aufgefangen. Die Fraktionen 160 bis 200, die das *rac*-Pronuciferin enthalten, werden vereinigt und eingedampft. Der Rückstand (1 g) wird in 250 ml Äther gelöst und mit 0,1 g Carboraffin behandelt. Nach dem Filtern wird im N<sub>2</sub>-Strom bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Man lässt im Eisschrank auskristallisieren, saugt ab, trocknet i.V. und erhält so 475 mg *rac*-Pronuciferin (**6**). Umkristallisation aus Äther liefert 370 mg (5,9%) Reinsubstanz, Smp. 148–150°. Aus der Mutterlauge können noch 50 mg Substanz, Smp. 145–147°, isoliert werden.

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (311,37) Ber. C 73,29 H 6,80 OCH<sub>3</sub> 19,93% Gef. C 73,49 H 6,82 OCH<sub>3</sub> 19,90%

Eine Probe von *rac*-Pronuciferin wird in abs. Äther gelöst und mit ätherischer Pikrinsäurelösung gefällt. Der Niederschlag wird nach Waschen mit Äther aus Aceton-Petroläther (tief-siedend) umkristallisiert: Gelbe Kristalle von *rac*-Pronuciferin-pikrat, die sich ab ca. 180° zersetzen.

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (540,50) Ber. C 55,56 H 4,48 N 10,37% Gef. C 55,21 H 4,55 N 10,32%

6. *rac*-Amuronin (**7**). Zu einer Lösung von 41 g (0,157 Mol) rohem Aldehyd **5** in 300 ml Benzol tropft man unter Durchleiten von N<sub>2</sub> und Rühren innert 25 Min. bei 20° gleichzeitig die Lösung von 11 g (0,157 Mol) Methylvinylketon in 120 ml Benzol und eine Kalium-*t*-butylat-Lösung, hergestellt aus 6,2 g (0,158 g-Atom) Kalium und 1 l *t*-Butanol. Nach 3 Std. Rühren bei 20° versetzt man die Mischung mit 9,4 g (0,16 Mol) Eisessig, dampft i.V. ein und verteilt den Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser. Die Wasserphase wird noch 3mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ätherlösliche Teil des Rückstandes (45 g) wird mit Äther an 1,5 kg Aluminiumoxid (WOELM, neutral, Akt. II) chromatographiert. Man fängt 10 Fraktionen zu je 500 ml auf. Die

Fraktionen 3 bis 8 enthalten 33,5 g rohes *rac*-Amuronin (7). Kristallisation aus Äther gibt 19,1 g (39%) Reinsubstanz, Smp. 121–123°.

$C_{19}H_{23}NO_3$  (313,38) Ber. C 72,82 H 7,40 N 4,47% Gef. C 73,06 H 7,47 N 4,21%

Eine Probe von *rac*-Amuronin wird in abs. Äther gelöst und mit ätherischer Pikrinsäurelösung gefällt. Der Niederschlag wird nach Waschen mit Äther aus Aceton-Petroläther (tiefsiedend) umkristallisiert: Gelbe Kristalle von *rac*-Amuronin-pikrat, die sich ab ca. 200° zersetzen.

$C_{25}H_{26}N_4O_{10}$  (542,50) Ber. C 55,35 H 4,83 N 10,33% Gef. C 55,06 H 5,02 N 10,29%

7. *rac*-Pronuciferin (6) aus *rac*-Amuronin (7). 623 mg (2 mMol) *rac*-Amuronin werden in 20 ml 0,1N Salzsäure gelöst. Die Lösung wird i.V. eingedampft. Das Hydrochlorid wird in einer Mischung von 22,5 ml abs. N,N-Dimethylacetamid und 2,5 ml Eisessig auf 140° erwärmt. Innert 2 Min. trägt man unter Rühren 1,82 g (8 mMol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzochinon in die Lösung ein. Man rührt weitere 18 Min. bei 140° und dampft dann i.V. ein. Der Rückstand wird 6mal mit je 50 ml Essigester-Triäthylamin (9:1) ausgekocht. Die Lösungen werden nacheinander durch eine Säule von 20 g Kieselgel (MERCK, 0,05–0,2 mm) filtriert. Das Filtrat wird in Portionen von ca. 80 ml aufgefangen. Die Fraktionen 2 und 3, die Pronuciferin und Amuronin enthalten, werden zusammen eingedampft. Den Rückstand chromatographiert man auf 4 Kieselgelplatten (20 × 20 cm; Schichtdicke 1 mm) mit dem Gemisch Triäthylamin-Cyclohexan-Benzol (1:1:2), wobei man 2mal entwickelt. Die Alkaloidzonen werden durch Besprühen eines Mittelstreifens mit a) 3-proz. äthanolischer Vanillinlösung und b) konz. Schwefelsäure und anschliessendes kurzes Erwärmen auf 120° sichtbar gemacht (Pronuciferin: violett, Rf ≈ 0,16, Amuronin: orange, Rf ≈ 0,23). Die Pronuciferinzone ist auch leicht an einer schwachen rötlichen Färbung zu erkennen. Man eluiert die Alkaloide mit Methanol, fällt den ätherlöslichen Teil der Eluate mit ätherischer Pikrinsäurelösung und erhält 149 mg (14%) kristallisiertes *Pronuciferin-pikrat*, Smp. 130°, sowie 44 mg kristallisiertes Amuronin-pikrat. Bei der Umkristallisation aus Aceton-Petroläther geht das Pronuciferin-pikrat in eine Kristallmodifikation über, die ab 170° sintert und bei 180° bis 190° unter Zersetzung schmilzt und damit sowie hinsichtlich des IR.-Spektrums (KBr) dem unter 5. beschriebenen Pikratpräparat entspricht.

8. 5-Brom-1', 2', 3', 7', 8', 8'-a-hexahydro-5', 6'-dimethoxy-1'-methyl-spiro[2-cyclohexen-1, 7'-cyclopent[*ij*]isochinolin]-4-on (8)<sup>1a</sup>) und Dibromverbindung 9. 1,4 g (4 mMol) 7-Hydrochlorid werden in 40 ml Eisessig gelöst und mit 0,2 ml einer 30-proz. Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig versetzt. Zu dem Gemisch tropft man innert 20 Min. die Lösung von 640 mg (4 mMol) Brom in 40 ml Eisessig. Eine kleine Probe der Mischung wird wie unten angegeben zur Kontrolle durch DC. aufgearbeitet. Es zeigt sich, dass noch Ausgangsmaterial vorhanden ist. Man gibt deshalb zum Gemisch nochmals 160 mg Brom, gelöst in 10 ml Eisessig. Nach Entfärbung wird das Gemisch mit 4 g Natriumacetat versetzt und i.V. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst. Man macht ammoniakalisch und schüttelt dreimal mit Methylchlorid aus. Die vereinigten Auszüge werden mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Den Rückstand chromatographiert man an 510 g Kieselgel (MERCK, 0,05–0,2 mm). Die Einzelfraktionen (10–25 ml) werden nach Charakterisierung durch DC. wie folgt zusammengefasst:

Sammelfraktion	Lösungsmittel	l	mg Eluat
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + 1% CH <sub>3</sub> OH	2	10
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + 1% CH <sub>3</sub> OH	2,6	8
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + 1% CH <sub>3</sub> OH	3	370
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + 1% CH <sub>3</sub> OH	1	185
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + 1% CH <sub>3</sub> OH	1,1	45
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + 1% CH <sub>3</sub> OH	1,4	130
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + 1% CH <sub>3</sub> OH	4	107
8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + 50% CH <sub>3</sub> OH	0,5	20
9	CH <sub>3</sub> OH	1	940

Aus Fraktion 3 erhält man bei der Kristallisation mit Äther 215 mg (11,4%) *Dibromverbindung* 9, Zers. unscharf ab 180°. IR.-Spektrum (KBr): C=O-Bande bei 1697 cm<sup>-1</sup>; C=C-Bande bei 1602 cm<sup>-1</sup>.

$C_{19}H_{21}Br_2NO_3$  (471,22) Ber. C 48,42 H 4,49 Br 33,92 N 2,97%  
Gef. „ 48,71 „ 4,62 „ 34,17 „ 3,14%

Die Fraktionen 6–9 (1,2 g) liefern bei Kristallisation aus Äther 429 mg (27,4%) *Monobromverbindung* **8**, die sich bei langsamem Aufheizen schon ab 130° etwas zersetzt und bei 160° schmilzt. IR.-Spektren (KBr): C=O-Bande bei 1694 cm<sup>-1</sup>; weitere starke Banden bei 1630, 1607 und 1594 cm<sup>-1</sup>. Gemäss dem NMR.-Spektrum liegt ein Diastereomeregemisch vor.

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>3</sub> (392,31) Ber. C 58,17 H 5,65 Br 20,37% Gef. C 58,46 H 5,77 Br 20,41%

9. *rac*-*Pronuciferin* (**6**) aus der *Bromverbindung* **8**. 100 mg **8** werden mit 2 ml 1,5-Diazabicyclo-[4.3.0]-5-nonen 10 Min. auf 100° erwärmt. Anschliessend dampft man bei ca. 0,5 Torr ein. Den Rückstand verteilt man zwischen je 3 ml Wasser und Methylchlorid. Die Wasserphase wird nochmals mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Den Rückstand filtriert man in Methylchlorid + 5% Methanol durch 4 g Kieselgel (MERCK, 0,05–0,2 mm). Man erhält 80 mg chromatographisch einheitliches *rac*-*Pronuciferin*. Kristallisation aus Äther liefert 50 mg (60%) Reinsubstanz, Smp. 148–149°, identisch mit der unter 5. beschriebenen Verbindung.

10. *1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-isochinolin-1-essigsäure-hydrochlorid* (**10**). Die Mischung von 279,3 g (1 Mol) Äthylester **1**, 800 ml 3N Salzsäure und 1,6 l Wasser wird unter Rühren am absteigenden Kühler zum Sieden erhitzt. Die abdestillierende Flüssigkeit wird durch Zutropfen von Wasser ersetzt. Nach 4 Std. sind ca. 5 l Destillat übergegangen. Man engt nunmehr i.V. bis zur beginnenden Kristallisation ein, kocht dann mit 600 ml Aceton auf und kühlt zur vollständigen Kristallisation auf 0° ab. Nach Absaugen und Trocknen erhält man 274 g (95%) des Hydrochlorids **10**, Smp. 232° (Zers.).

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>·HCl (287,75) Ber. C 54,26 H 6,31 Cl 12,32% Gef. C 54,39 H 6,44 Cl 12,38%

11. *1,2,3,8a-Tetrahydro-5,6-dimethoxy-cyclopent[*ij*]isochinolin-7(8H)-on* (**11**)<sup>1a</sup>. 172,2 g (0,6 Mol) Hydrochlorid **10** werden in 1,8 kg auf 100° erhitzte Polyphosphorsäure unter Rühren eingetragen. nach 1 Std. Rühren bei 100° wird das Gemisch auf 1 kg Eis geschüttet, das Reaktionsgefäss mit 200 g Eiswasser gespült und das erhaltene saure Gemisch unter Rühren und Kühlen mit 4 l konz. Ammoniak auf pH 9 gebracht. Man verdünnt noch mit 4 l Wasser und schüttelt 5mal mit je 1 l Methylchlorid aus. Die vereinigten Methylchloridextrakte werden auf 1 l eingengt und dann 3mal mit je 200 ml 3N Natronlauge ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Extrakte werden 3mal mit je 100 ml Methylchlorid extrahiert. Alle Methylchloridphasen werden über Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wird in 10 l Äther gelöst, die Lösung bis zur beginnenden Kristallisation eingengt und dann im Eisbad gekühlt. Nach Absaugen und Trocknen erhält man 85,6 g (61,3%) des Ketons **11** Smp. 105–108°. IR.-Carbonylbande bei 1715 cm<sup>-1</sup> (KBr).

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (233,26) Ber. C 66,93 H 6,48 N 6,01% Gef. C 66,79 H 6,52 N 6,09%

12. *1-Formyl-1,2,3,8a-tetrahydro-5,6-dimethoxy-cyclopent[*ij*]chinolin-7(8H)-on* (**12**)<sup>1a</sup>. 46,6 g (0,2 Mol) des Ketons **11** werden mit 300 ml Chloressigsäure-methylester und einigen Tropfen Ameisensäure 15 Std. unter Rühren unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wird eingedampft und der Rückstand aus Methylchlorid-Hexan kristallisiert. Ausbeute nach Aufarbeiten der Mutterlauge 48,1 g (92,2%), Smp. 150–152°.

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (261,28) Ber. C 64,36 H 5,79 N 5,36% Gef. C 64,51 H 5,82 N 5,57%

13. *7,α-Epoxy-1-formyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-5,6-dimethoxy-cyclopent[*ij*]isochinolin-7-essigsäure-*t*-butylester* (**13b**) und *Methylester* **13a**. Zu der Lösung von 52,4 g (0,2 Mol) des N-Formylketons **12** und 45,2 g (0,3 Mol) Chloressigsäure-*t*-butylester in 500 ml Methylchlorid und einigen Tropfen die Kalium-*t*-butylat-Lösung, bereitet aus 12,4 g (0,32 g-Atom) Kalium und 300 ml *t*-Butanol. Man rührt 3 Std. bei 20°, belässt noch über Nacht bei 20° und dampft dann i.V. ein. Der Rückstand wird mit Toluol versetzt und das Gemisch abermals eingedampft. Nun löst man in 1 l Essigester, schüttelt dreimal mit Wasser aus, trocknet mit Natriumsulfat und dampft i.V. ein. Der Rückstand wird aus 150 ml 1,2-Dimethoxyäthan + 300 ml Äther kristallisiert. Ausbeute 53,5 g (71,3%) **13b**, Smp. 146–149°.

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub> (375,41) Ber. C 63,98 H 6,71 N 3,73% Gef. C 64,01 H 6,92 N 3,85%

In analoger Weise erhält man aus **12** und Chloressigsäure-methylester mit Natriummethylat als Base den *Methylester* **13a**, Smp. 153–155°, Ausb. 60%.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub> (333,35) Ber. C 61,25 H 5,75 N 4,20% Gef. C 61,39 H 5,84 N 4,20%

14. *1'-Formyl-1',2',3',7',8',8'a-hexahydro-5',6'-dimethoxy-spiro[2-cyclohexen-1,7'-cyclopent[*ij*]-isochinolin]-4-on (16)<sup>1a)</sup>*

In die Lösung von 15 g (0,04 Mol) Glycidester **13b** in 200 ml abs. Methylenchlorid leitet man während 20 Std. trockenen Chlorwasserstoff ein, wobei sich eine gelbe schmierige Masse ausscheidet. Anschliessend dampft man i.V. zur Trockne ein. Den Rückstand versetzt man mit 100 ml Pyridin. Das Gemisch wird bis zur Beendigung der CO<sub>2</sub>-Entwicklung auf 80° erwärmt. Sodann dampft man i.V. ein und verteilt den Rückstand zwischen Methylenchlorid und verd. Salzsäure. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Man erhält so 10,3 g (93,6%) rohen *Aldehyd* **15**. Die Verbindung konnte weder kristallisiert noch destilliert werden. – Zu der Lösung von 10,2 g des Aldehyds **15** in 80 ml abs. 1,2-Dimethoxyäthan tropft man innert 1 Std. unter Rühren aus zwei Tropftrichtern a) die Lösung von 3,2 g Methylvinylketon in 50 ml Dimethoxyäthan, b) die Lösung von *K-t*-butylat, bereitet aus 1,8 g Kalium und 50 ml *t*-Butanol. Nach 4 Std. Rühren bei 20° setzt man 1,3 g Eisessig zu und dampft i.V. ein. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt. Die organische Phase wird noch einmal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Den Rückstand chromatographiert man an 500 g Kieselgel (MERCK, 0,05–0,2 mm), und zwar zuerst mit 2 l Methylenchlorid + 1 Vol.proz. Methanol, dann mit Methylenchlorid + 2% Methanol. Man fängt Fraktionen zu je 250 ml auf. Die Fraktionen 5–7 enthalten die Verbindung **16**. Man kristallisiert aus Essigester-Hexan und erhält 2,3 g (15,5% bezogen auf **13b**) reines **16**, Smp. 178–179°.

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (327,38) Ber. C 69,70 H 6,47 N 4,28% Gef. C 69,93 H 6,48 N 4,28%

15. *1',2',3',7',8',8'a-Hexahydro-5',6'-dimethoxy-spiro[2-cyclohexen-1,7'-cyclopent[*ij*]-isochinolin]-4-on (17)<sup>1a)</sup>*

2,18 g (6,6 mMol) **16** werden mit 80 ml 2N äthanolischer Kalilauge bis zur Lösung auf dem Dampfbad erwärmt, wobei die Innentemperatur 70° erreicht. Anschliessend giesst man in 400 ml Wasser ein und dampft den Alkohol i.V. ab. Die wässrige Lösung wird 4mal mit je 200 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchloridphasen extrahiert man 2mal mit je 150 ml 1N Schwefelsäure. Die Schwefelsäurelösung macht man unter Eiskühlung mit konz. Ammoniak alkalisch, worauf man 4mal mit je 100 ml Methylenchlorid ausschüttelt. Die Auszüge werden zusammen über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man aus Äther: 1,5 g (75,5%) farblose Kristalle, Smp. 134–136°. Das IR.-Spektrum (KBr) zeigt eine sehr scharfe NH-Bande bei 3288 cm<sup>-1</sup> und die Carbonylbande bei 1669 cm<sup>-1</sup>. Das NMR.-Spektrum gleicht im Bereich von 5,5–7,0 ppm vollständig dem der Verbindung **7**.

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (299,36) Ber. C 72,21 H 7,07 N 4,68% Gef. C 71,60 H 7,14 N 4,75%

50 mg **17** werden mit 0,05 ml 99-proz. Ameisensäure und 0,075 ml 38-proz. wässriger Formaldehydlösung 4½ Std. auf dem Dampfbad erwärmt. Man verdünnt dann mit 2 ml Wasser, stellt mit verd. Ammoniak ein pH von etwa 9 ein und schüttelt erschöpfend mit Methylenchlorid aus. Der Eindampfrückstand der mit Natriumsulfat getrockneten, vereinigten Methylenchloridphasen wird 4mal aus abs. Äther umgelöst: 7 mg farblose Kristalle, Smp. 121–123°, identisch mit dem unter 6. beschriebenen *rac-Amuronin* (**7**).

16. *rac-N-Formyl-stepharin (18) und rac-Stepharin (19)*. 50 mg **16**, 150 mg Selendioxid (frisch aktiviert) und 10 ml abs. *t*-Butanol werden im Bombenrohr 2 Std. auf 110° erwärmt. Man dampft i.V. ein und chromatographiert den Rückstand, soweit löslich, mit Triäthylamin-Benzol 1:2 an 15 g Kieselgel. Die Fraktionen zu je 7–10 ml werden durch DC. charakterisiert. Aus den Fraktionen 14–27 erhält man 29 mg **18** in amorpher Form<sup>10)</sup>. Nach Chromatographie an einer Kieselgelplatte (20 × 20 cm, Schichtdicke 1 mm) mit Triäthylamin-Benzol 1:3 resultieren 20 mg Reinstanz, die aus Ameisensäure-methylester-Äther kristallisiert; Smp. 128–130°. IR.-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): Amid- und Dienon-Carbonylbande fallen bei 1664 cm<sup>-1</sup> übereinander. Das Massenspektrum zeigt neben dem Molekularpik bei *m/e* 325 sehr starke Signale bei *m/e* 196 und 267. Hinsichtlich dieser Spektren und des 100-MHz-Spektrums in CDCl<sub>3</sub> stimmt die Verbindung völlig mit einem aus (+)-Stepharin durch *N*-Formylierung mit Ameisensäure-methylester erhaltenen Derivat, Smp. 157–158°, überein.

<sup>10)</sup> Es ist zu beachten, dass im DC. unmittelbar vor Verbindung **18** ein im UV.-Licht hellblau fluoreszierendes Nebenprodukt wandert, das mit Vanillin und Schwefelsäure wie **18** eine violette Farbreaktion gibt.

Verbindung **16** geht auch bei der Dehydrierung mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzochinon unter den in Versuch 7 angegebenen Bedingungen in **18** über. Die so erhaltene Substanz ist jedoch durch eine schwer abzutrennende Chlorverbindung  $C_{19}H_{18}ClNO_4$  verunreinigt.

10 mg **18** werden durch kurzes Erwärmen mit 1 ml 2*N* äthanolischer Kalilauge auf 80° verseift. Man verdünnt mit 10 ml Wasser, verjagt das Äthanol i.V. und schüttelt die Wasserphase 3mal mit Methylchlorid aus. Die organischen Phasen werden zusammen über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Äther gelöst und mit ätherischer Pikrinsäurelösung gefällt. Der zentrifugierte und mit Äther gewaschene Niederschlag lässt sich nicht kristallisieren. Man verteilt ihn zwischen Methylchlorid und 1*N* wässriger Natronlauge. Die aus der mit Natriumsulfat getrockneten organischen Phase durch Eindampfen erhaltene Base **19** lässt sich im Kugelrohr bei 0,001 Torr/∼140° (Luftbad) destillieren. Ihr IR.-Spektrum ( $CHCl_3$ ) ist völlig identisch mit demjenigen von (+)-Stepharin [1]. Auch hinsichtlich DC. in mehreren Systemen und Farbreaktion mit Vanillin-Schwefelsäure auf der Kieselgelplatte verhält sie sich genau wie (+)-Stepharin.

17. 1', 2', 3', 7', 8', 8' *a*-Hexahydro-5', 6'-dimethoxy-1'-methyl-spiro[cyclohexan-1, 7'-cyclopent[*ij*]-isochinolin]-4-on (**20**)<sup>1a</sup>. 12,4 g (0,04 Mol) **7** werden in 125 ml Äthanol in Gegenwart von 0,5 g Palladium-Kohle bei 20° hydriert. Nach Aufnahme von 1,03 l  $H_2$  (1 Mol-Äqu. = 0,896 l) wird die Reaktion abgebrochen. Die filtrierte Lösung wird i.V. eingedampft und der Rückstand aus abs. Äther kristallisiert: 10,3 g (83%) farblose Kristalle, Smp. 124–126°. IR.-Carbonylbande bei 1704  $cm^{-1}$  (KBr).

$C_{19}H_{25}NO_3$  (315,40) Ber. C 72,35 H 7,99 N 4,44% Gef. C 73,37 H 7,96 N 4,48%

18. 1', 2', 3', 7', 8', 8' *a*-Hexahydro-5', 6'-dimethoxy-1'-methyl-spiro[cyclohexan-1, 7'-cyclopent[*ij*]-isochinolin]-4-ol, Smp. 165–168° (**21**)<sup>1a</sup>. 80 mg (0,25 mMol) **20** werden bei 20° in 10 ml Eisessig mit Platinkatalysator aus 40 mg  $PtO_2$  hydriert. Die Wasserstoffaufnahme (∼5 ml) ist innert 5 Min. beendet. Die filtrierte Lösung wird i.V. eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und die Base durch Ammoniakzusatz freigesetzt. Man schüttelt mehrfach mit Methylchlorid aus. Die Methylchloridphasen werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird zweimal aus Äther kristallisiert; 58 mg (73%) farblose Kristalle, Smp. 165–168°. IR.-Hydroxylbande bei 3610  $cm^{-1}$  (KBr oder Chloroform).

$C_{19}H_{27}NO_3$  (317,41) Ber. C 71,89 H 8,57 N 4,41% Gef. C 71,75 H 8,54 N 4,18%

19. 1', 2', 3', 7', 8', 8' *a*-Hexahydro-5', 6'-dimethoxy-1'-methyl-spiro[cyclohexan-1, 7'-cyclopent[*ij*]-isochinolin]-4-ol, Smp. 84–86° bzw. 146–149° (**22**)<sup>1a</sup>. 1,57 g (5 mMol) **20** werden in 50 ml Äthanol mit 0,4 g Natriumborhydrid 1 Std. bei Zimmertemperatur reduziert. Man dampft dann i.V. ein und verteilt den Rückstand zwischen Wasser und Methylchlorid. Die Wasserphase wird noch 2mal mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden zusammen mit Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wird an 260 g Aluminiumoxid (WOELM, neutral, Akt. II) mit Äther + 2% Methanol chromatographiert. Man fängt Fraktionen zu je etwa 15 ml auf, die nach Charakterisierung durch DC. wie folgt zusammengefasst werden:

Fr. 1–34	500 ml	— g Eluat	Fr. 54–56	45 ml	0,02 g Eluat
Fr. 35–53	270 ml	0,24 g Eluat	Fr. 57–110	795 ml	1,14 g Eluat

Die Fraktionen 35–53 enthalten nach DC. nur Verbindung **21**. Man fällt aus äthanolischer Lösung mit ätherischer Salzsäure das Hydrochlorid aus, das aus Methanol-Äther kristallisiert. Aus einer wässrigeren Lösung des Hydrochlorids wird mit verd. Ammoniak die Base in Freiheit gesetzt, die nach Ausschütteln mit Methylchlorid, Trocknen und Eindampfen der Lösung aus Äther in farblosen Kristallen vom Smp. 165–167° erhalten wird und mit dem unter 18 beschriebenen Präparat identisch ist. Die Fraktionen 54 bis 56 enthalten die Verbindungen **21** und **22** nebeneinander und werden verworfen. Die Fraktionen 57 bis 110 enthalten nur Verbindung **22**. Sie werden zusammen in 3 ml Äthanol gelöst und mit ätherischer Salzsäure versetzt. Das Hydrochlorid wird aus Methanol-Äther umkristallisiert: 205 mg farblose Kristalle, Smp. 217–220° (Sintern ab 212°).

$C_{19}H_{27}NO_3, HCl$  Ber. C 64,49 H 7,98 Cl 10,02 N 3,96%  
(353,90) Gef. „ 64,54 „ 8,09 „ 9,90 „ 4,30%

Aus einer Probe des Hydrochlorids wird wie oben angegeben die Base hergestellt, die aus Äther zunächst in Kristallen vom Smp. 84–86° erhalten wird. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus

Äther kann man die Verbindung in einer zweiten, bei 146–149° schmelzenden Form erhalten. IR.-Hydroxylbande bei 3380  $\text{cm}^{-1}$  (KBr).

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3$  (317,41) Ber. C 71,89 H 8,57% Gef. C 71,36 H 8,48%

20. *rac*-Amurolin (**24**) und der *epimere* Alkohol (**23**). 500 mg (1,5 mMol) *rac*-Amuronin (**7**) werden mit 40 ml Äthanol und 300 mg Natriumborhydrid 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wird i.V. eingedampft und der Rückstand zwischen 100 ml Wasser und 50 ml Methylenchlorid verteilt. Die Wasserphase wird noch 2mal mit je 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden zusammen über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Den Rückstand (500 mg) chromatographiert man an 100 g Kieselgel (MERCK, 0,05–0,2 mm). Die Einzelaktionen zu je 5 ml werden nach Charakterisierung durch DC. zu Sammelfraktionen zusammengefasst. Die 3 ersten Sammelfraktionen (200 ml eluiert mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  + 2%  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; 200 ml eluiert mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  + 4%  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; 80 ml eluiert mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  + 6%  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) geben keinen Rückstand. Es folgen, immer mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  + 6%  $\text{CH}_3\text{OH}$  eluiert, Sammelfraktion 4 (350 ml, Spuren Eluat), 5 (325 ml, 200 mg), 6 (350 ml, kein Eluat) und 7 (200 ml, 150 mg).

Die Substanz aus Fraktion 5 wird 2mal aus Äther kristallisiert: 25 mg der Verbindung **23**, fast farbloses Kristallpulver, Smp. 133–134°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  (315,40) Ber. C 72,35 H 7,99 N 4,44% Gef. C 72,40 H 8,12 N 4,46%

Aus der ätherischen Mutterlauge fällt man mit äthanolischer Salzsäure das *Hydrochlorid* von **23** aus, das aus Methanol-Äther umgelöst wird: 43 mg farblose Kristalle, die sich ab 220° unscharf zersetzen.

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$  (351,87) Ber. C 64,85 H 7,45 Cl 10,08% Gef. C 64,54 H 7,54 Cl 10,00%

Bei der Mikrohydrierung von **23**-Hydrochlorid mit Pd/Kohle in Äthanol entsteht *Verbindung* **21** neben einer im DC. rasch wandernden unbekanntem Substanz; hingegen entsteht *nicht* Verbindung **22**.

Die *Base* **24** aus der Sammelfraktion 7 konnte nicht kristallisiert werden, wohl aber ihr aus ätherischer Lösung ausgefälltes *Hydrochlorid*: Nach Umkristallisation aus Methanol-Äther 67 mg farblose Substanz, Smp. 235–237° (Zers.)<sup>11</sup>.

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$  (351,87) Ber. C 64,85 H 7,45 Cl 10,08% Gef. C 64,90 H 7,44 Cl 9,88%

Bei der Mikrohydrierung von **24**-Hydrochlorid mit Pd/Kohle in Methanol entsteht *Verbindung* **22**, aber nicht Verbindung **21**.

Die aus einer wässrigen Lösung von **24**-Hydrochlorid mit verd. Ammoniak freigesetzte Base lässt sich im Kugelrohr im Hochvakuum destillieren. Das IR.-Spektrum ( $\text{CCl}_4$ ) des Destillates stimmt in allen Einzelheiten mit demjenigen des Alkaloids (+)-Amurolin<sup>12</sup> überein. Beide Verbindungen verhalten sich bei der DC. mit mehreren Systemen völlig gleich.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. BERNAUER, *Helv.* **50**, 1583 (1967).
- [2] K. BERNAUER, *Experientia* **20**, 380 (1964).
- [3] A. R. BATTERSBY, H. T. OPENSHAW & H. C. S. WOOD, *J. chem. Soc.* **1953**, 2463; J. M. OSBOND, *ibid.* **1951**, 3464.
- [4] J. R. CARSON, *US-Pat.* 3 247 210 (19. 4. 1966).
- [5] K. BERNAUER, *Helv.* **47**, 2119 (1964).
- [6] H. FLENTJE, W. DOEPKE & P. W. JEFFS, *Pharmazie* **21**, 379 (1966); *Tetrahedron* **24**, 2297 (1968).
- [7] G. SNATZKE & G. WOLLENBERG, *J. chem. Soc.* **1966**, 1681.
- [8] H. OEDIGER, H.-J. KABBE, F. MÖLLER & K. EITER, *Chem. Ber.* **99**, 2012 (1966).
- [9] R. M. CARLSON & R. K. HILL, *J. org. Chemistry* **31**, 2385 (1966).
- [10] W. S. JOHNSON, J. C. BELEW, L. J. CHINN & R. H. HUNT, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4995 (1953).
- [11] E. L. ELIEL, «*Stereochemistry of Carbon Compounds*», MCGRAW-HILL, New York 1962, S. 243–244.
- [12] F. ŠANTAVÝ & M. MATUROVÁ, *Planta medica* **15**, 311 (1967).

<sup>11</sup>) Apparat auf 230° vorgeheizt.

<sup>12</sup>) Verf. dankt Herrn Dozent Dr. W. DÖPKE, Berlin, für die Überlassung von (+)-Amurolin.