

124. Diastereoselektive Hydroxyalkylierungen in 1-Stellung von Tetrahydroisochinolinen und Synthese von Aporphin-, Protoberberin- und Phthalid-Alkaloiden¹⁾

von Dieter Seebach*, Isabelle M. P. Huber²⁾ und Max A. Syfrig³⁾

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

(16. II. 87)

Diastereoselective Hydroxyalkylations in Position 1 of Tetrahydroisoquinolines and Synthesis of Aporphine, Protoberberine, and Phthalide Alkaloids

Unsubstituted and 6,7-dialkoxy-*N*-pivaloyl-tetrahydroisoquinolines 1–3 are converted to 1-bromomagnesium derivatives by sequential treatment with *t*-BuLi (–75°/THF) and MgBr₂·OEt₂. Addition of the metalated tetrahydroisoquinolines to aliphatic or aromatic aldehydes occurs with relative topicity *ul* (Scheme 2). The 1-hydroxyalkylated 2-pivaloyl-tetrahydroisoquinolines **a** of *u*-configuration thus obtained (14 examples) can be converted to free aminoalcohols **c** of either *l*- or *u*-configuration (9 examples; Scheme 3). The depivaloylation with retention (→ *u*-**c**) is best achieved by heating in EtOH/KOH, the conversion to 1-aminoalcohols *l*-**c** by treatment with CF₃COOH/(CF₃CO)₂O (→ *l*-pivalates *l*-**b**), followed by alkaline saponification or by LiAlH₄ reduction of the esters. The configuration of the products is assigned by ¹H-NMR spectroscopy, by X-ray crystal structure analysis, by chemical correlation, and by comparison of the chemical properties of the *l*- and the *u*-isomers. The diastereoselective hydroxybenzylation of the tetrahydroisoquinoline is used for short syntheses of ushinsunine/oliveroline (Scheme 4), β-hydrastine, and ophiocarpine/epiophiocarpine (Scheme 6; aporphine, phthalide, and protoberberine alkaloids, respectively).

1. Einleitung und Gesamtergebnis (Schema 1). – Die diastereoselektive Verknüpfung trigonaler Zentren hat in den letzten 15 Jahren einen wesentlichen Teil der Aktivitäten auf dem Gebiet der organischen Synthese eingenommen. Dabei lag das Schwergewicht auf den klassischen C,C-Verknüpfungen wie der Aldol-, Nitroaldol- und Michael-Addition oder der Diels-Alder-, Mannich- und Wittig-Reaktion⁴⁾. Im Gegensatz dazu ist sehr wenig über die unter Bildung zweier neuer stereogener Zentren erfolgenden Additionen von polaren Organometall-Derivaten mit N- und O-Substituenten am metallierten Zentrum an Aldehyde und Ketone bekannt⁵⁾⁶⁾. In den meisten Fällen wurden die diastereoisomeren Produkte in vergleichbaren Mengen gebildet, zum Beispiel auch mit lithiierten

¹⁾ Vorläufige Mitteilungen: [1] [2]. Übersichtsartikel mit kurzer Diskussion in [3].

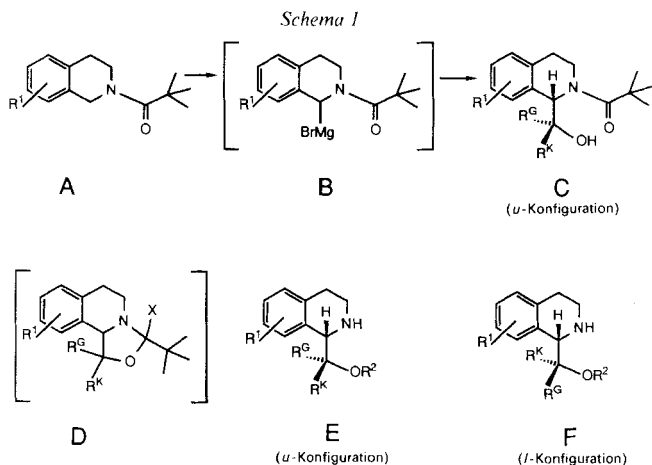
²⁾ Teil der geplanten Dissertation von I.M.P.H., ETH Zürich.

³⁾ Dissertation ETH Nr. 7574, Zürich, 1984. Derzeitige Adresse von M.A.S.: Ciba-Geigy, Werk Schweizerhalle AG, WSH-2084.4a W, CH-4133 Schweizerhalle.

⁴⁾ S. die Artikel in den fünf Bänden über 'Asymmetric Synthesis' [4]. Enantioselektive Reaktionen sind auch in [3] behandelt.

⁵⁾ S. die Übersichtsartikel über sogenannte dipol-stabilisierte Carbanion-Derivate [5–8].

⁶⁾ Ausnahmen sind die lithiierten und titanierten Diisopropylcarbamate von Allylalkoholen [9] und andere Li-Derivate mit allylischem 'Carbanion-Teil' [10].

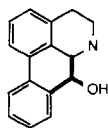


R^1 : H or RO

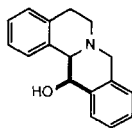
R^K : kleinerer Substituent, meist H

R^G : grösserer Substituent, Alkyl oder Aryl

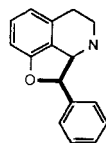
R^2 : Pivaloyl oder H



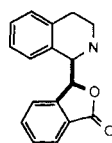
G
(Aporphin)



H
(Protoberberin)



I
(Quettamin)



K
(Phthalid)

Formamidinen⁷⁾ und *N*-Acyl- oder *N*-Phosphoryl-tetrahydroisochinolinen⁸⁾. Vor einigen Jahren³⁾ fanden wir [1], dass sich im Gegensatz zum 1-Lithium-⁸⁾ das 1-Bromomagnesium-Derivat **B** des *N*-Pivaloyl-tetrahydroisochinolins **A** ($R^1 = H$) praktisch vollständig selektiv mit Aldehyden und Ketonen umsetzt, und zwar unter Bildung des *u*-Isomeren⁹⁾ **C**, s. *Schema 1*. Es gelang, eine Kristallstrukturanalyse der Mg-Verbindung durchzuführen, was zu einem mechanistischen Vorschlag zur Erklärung der beobachteten Verknüpfung der beiden trigonalen Zentren von **B** und der eingesetzten Carbonyl-Verbindung mit relativer Topizität *ul* sowie des Unterschiedes zwischen Li- und Mg-Derivat führte [15] [16]. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir nun mit allen experimentellen Angaben die Anwendungsbreite der Reaktion **A**→**C** (*Kap. 2*) und geben Beispiele für ihren Einsatz in der Alkaloid-Synthese. Besonders kritisch ist dabei der Schritt der Pivaloyl-Abspaltung aus **C**: Es zeigt sich, dass diese je nach Bedingungen unter vollstän-

⁷⁾ S. die Übersichten [11][12] und dort zitierte Literatur. Nach einer Privatmitteilung von *A. J. Meyers* zeigen die für enantioselektive Alkylierungen geeigneten lithiierten Formamide keine diastereofaciale Selektivität bei Additionen an Aldehyde.

⁸⁾ Übersichtsartikel über Umsetzungen von lithiierten Tetrahydroisochinolin-Derivaten unter Bildung nur eines neuen stereogenen Zentrums, s. [13].

⁹⁾ *like/unlike*-Nomenklatur, s. den Übersichtsartikel [14].

diger Erhaltung ($\rightarrow E$) oder Umkehr der Konfiguration ($\rightarrow F$) durchgeführt werden kann (*Kap. 3*). In HCl/MeOH oder KOH/EtOH erhält man den Ester **E** ($R^2 = \text{Pivaloyl}$) bzw. den freien Aminoalkohol ($R^2 = H$) mit unveränderter *u*-Konfiguration, während sich in $CF_3COOH/(CF_3CO)_2O$ der *l*-konfigurierte Ester **F**, ($R^2 = \text{Pivaloyl}$) bildet. Offensichtlich addiert sich im ersten Fall das O-Atom der OH-Gruppe an das Pivaloyl-C-Atom nucleophil, während im zweiten Fall umgekehrt das Pivaloyl-O-Atom in einer S_N2 -artigen Substitution unter Inversion das C-Atom nucleophil angreift, welches das trifluoracetylierte O-Atom trägt. In jedem Fall dürfte die Reaktion über einen Heterocyclus **D** verlaufen¹⁰⁾). Die so zugänglichen hydroxybenzylierten Produkte beider Konfigurationen sind Vorläufer für die ebenfalls in beiden epimeren Formen vorkommenden Alkaloid-Typen **G–K** (*Schema 1*) [31]. Die Synthese einiger racemischer Vertreter dieser Gruppe von Tetrahydroisochinolin-Alkaloiden wird hier ebenfalls vorgestellt, während ein Zugang zu enantiomerenreinen Verbindungen dieser Reihe²⁾ in einer späteren Mitteilung beschrieben werden wird¹²⁾.

2. Die Addition A \rightarrow C, Bildung von 4a–19a. – Die nach bekannten Methoden hergestellten Tetrahydroisochinolin-Derivate **1–3** werden zunächst in Tetrahydrofuran bei -75° mit *t*-BuLi¹³⁾ metalliert, dann wird mit frisch vorbereitetem $Mg_2Br \cdot Et_2O$ [33] und schliesslich mit einem Aldehyd oder Keton versetzt (*Schema 2*). Nach der Aufarbeitung isoliert man im Falle der Aldehyd-Addukte **4a–17a** ein einziges Diastereoisomeres (gemäss 90-MHz-NMR-Spektrum). Mit Methyl-ethyl-keton bildet sich ein (1:1)-Gemisch **18a**, mit Acetophenon ist die Selektivität wieder hoch (**19a**). Die Ausbeuten sind gut¹⁴⁾¹⁵⁾. Die Zuordnung der in *Schema 2* angegebenen Produkt-Konfigurationen wird zusammen mit jener der Folgeprodukte weiter unten besprochen.

¹⁰⁾ Die Bildung und der Zerfall solcher cyclischer Orthoester-Derivate **D** unterliegt der stereoelektronischen Kontrolle, s. die von *Deslongchamps* [17] und *Kirby* [18] angegebenen Beispiele. Danach sollte sich ein aus einem Oxazolidinium-Ion gebildetes tetraedrisches Zwischenprodukt vom Typ **D** kinetisch kontrolliert zu einem 'Aminoester' **E** oder **F** und nicht zu einem 'Hydroxyamid' **C** öffnen.

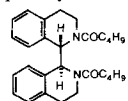
¹¹⁾ Derartige Acyl-Verschiebungen sind wohlbekannt: neuere Beispiele [19]; Inversion unter Angriff eines Carbonyl-O-Atoms in einem Aminoalkohol-Derivat [20]; Wanderung von Ac-Gruppen unter Inversion in Kohlenhydraten [21]; klassische Arbeiten über die Inversions- und Retentionswanderung der Benzoyl-Gruppe von *N*-Benzoylephedrinen [22] und über die Epimerisierung am C(3) von Threonin [23], vgl. auch [24] [25]; Benzoyl-Wanderung in den Addukten von *N*-Benzylimidazolidinon- und *N*-Benzoyloxazolidinon-enolaten an Aldehyde und Ketone [26][27]; *N* \rightarrow *O*-Acyl-Wanderung in einem Peptid mit OH-Gruppe in der Seitenkette (Cyclosporin) [28]. Übersichtsartikel, s. [29][30].

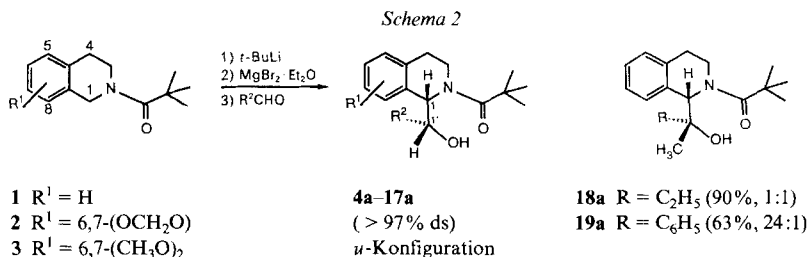
¹²⁾ Erwähnt in *Kap. C* von [3] und in einem Kurzvortrag von einem von uns (*I.M.P.H.*) bei der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, Bern, 10. Oktober 1986.

¹³⁾ Wie die früheren Optimierungsversuche [13] gezeigt haben, ist *t*-BuLi nötig (frisch titrierte [32] Lösungen). Die Zugabe von Tetramethylethylen-diamin ist für Carbonyl-Additionen nicht nötig, kann aber bei Alkylierungen mit Alkyl-halogeniden vorteilhaft sein [13].

¹⁴⁾ Die Grenze der Nucleophilie des metallierten Tetrahydroisochinolins ist offensichtlich bei der Umsetzung mit α -Tetralon (= 3,4-Dihydronaphthalin-1-(2*H*)-on) erreicht: weder das Li- noch das $BrMg$ - oder das $BrZn$ -Derivat liefern ein Addukt. Bei der Zugabe von Chlor(triisopropoxy)titan zum 1-Lithio-2-pivaloyl-tetrahydroisochinolin tritt oxydative Kupplung ein: es bildet sich in 30% Ausbeute ein Dimeres **I**, das sich bei Chromatographie über chiralen Träger (*Pirkle*-Säule [34]) im HPLC in zwei Fraktionen aufspaltet und daher die gezeigte *l*-Konfiguration haben sollte (eine stabile, axial-chirale Konformation des *u*-Isomeren wäre auch denkbar!). Zu Untersuchungen über derartige 1,1'-Bisochinolin-Derivate, s. [35–37].

¹⁵⁾ Die Addukte von **1** an Cyclopentanon und Benzophenon, die jeweils 'nur' aus einem Enantiomerenpaar bestehen, wurden schon früher beschrieben ([13], dort **16n** und **16o**).





Edukt	Produkt	R^2	Ausbeute [%]
1	4a	C_2H_5	72
1	5a	$C_6H_5CH_2$	43
1	6a	$CH_2=CH$	25
1	7a	$C_6H_5CH=CH$	59
1	8a	C_6H_5	83
1	9a	2-Br- C_6H_4	61
1	10a	3-OH-4-(CH_3O) C_6H_3	54
1	11a	3,4-(OCH_2O) C_6H_3	74
1	12a	3,4-(CH_3O) $_2C_6H_3$	66
1	13a	2-Br-3,4-(CH_3O) $_2C_6H_2$	51
2	14a	2-Br- C_6H_4	56
2	15a	2-Br-3,4-(CH_3O) $_2C_6H_2$	35
3	16a	C_6H_5	64
3	17a	2-Br- C_6H_4	58

3. Die Umlagerung und Depivaloylierung C → E oder F, Bildung der Aminoester b und der Aminoalkohole c. – Bei der unselektiven Addition des lithiierten Pivaloyltetrahydroisochinolins **1** an Benzaldehyd hatten wir festgestellt, dass vom einen Diastereoisomeren das erwartete *μ*-Pivalamid **8a**, vom anderen aber das durch Acyl-Verschiebung zum Hydroxy-O-Atom entstandene Pivalat **l-8b** vorlag, was leicht durch nachträgliche Zweitpivaloylierung zu den diastereoisomeren *N,O*-Dipivaloyl-Verbindungen¹⁶⁾ nachzuweisen war. Durch sorgfältig gewählte Aufarbeitungsbedingungen konnte zwar das Pivalamid mit *l*-Konfiguration isoliert werden, es lagerte sich aber sowohl mit einer Spur Säure wie mit Base als auch beim Versuch der Chromatographie in das konstitutionsisomere Pivalat um. Sehr viel stabiler sind dagegen das *μ*-Pivalamid **8a** und die anderen, in der selektiven Reaktion der Magnesium-tetrahydroisochinolinide mit Aldehyden und Ketonen gebildeten Hydroxyalkylierungsprodukte **4a–19a**.

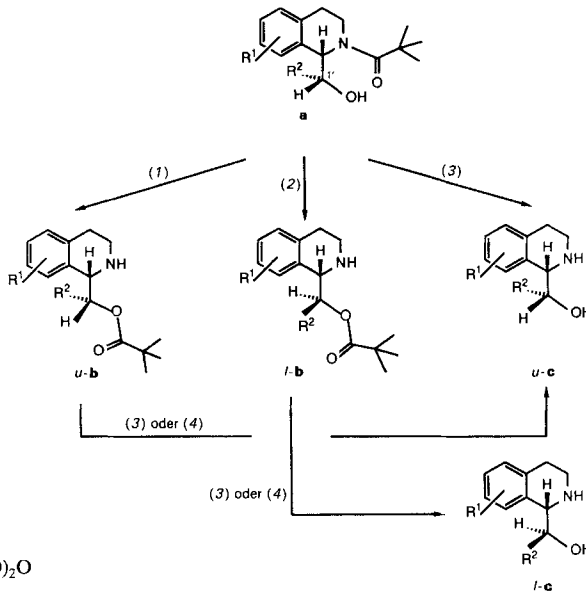
Nach vielen, zeitweilig verwirrenden Versuchen mit verschiedenen Säuren und Basen ergaben sich die im *Schema 3* dargestellten Zusammenhänge und Bedingungen für selektive Umwandlungen und Spaltungen ausgehend von den *μ*-Pivalamiden **a**. Nach Erhitzen der *μ*-Pivalamide **a** in mit konz. HCl versetztem CH_3OH unter Rückfluss und der üblichen Aufarbeitung (*l* in *Schema 3*) isolierte man die Pivalate *μ*-**b**. Beim Erwärmen derselben *μ*-Pivalamide in $CF_3COOH/(CF_3CO)_2O$ 9:1¹⁷⁾ entstanden dagegen die *l*-konfi-

¹⁶⁾ Die analysenreine Dipivaloyl-Verbindung **II** mit *l*-Konfiguration hat einen Schmp. von 169° das *μ*-Isomere **III** von 141°.

¹⁷⁾ Meist 10 Vol.-% $(CF_3CO)_2O$, jedoch mindestens mehrere Äquiv. bezogen auf das eingesetzte Amid. Das CF_3COOH muss H_2O -frei sein. Ursprünglich benutzten wir – unabsichtlich – anhydrid-haltige CF_3COOH , das über P_2O_5 destilliert worden war, und erhielten entsprechend unkontrollierbare Resultate.



Schema 3



- (1) HCl/CH₃OH/H₂O
- (2) CF₃COOH/(CF₃CO)₂O
- (3) KOH/C₂H₅OH
- (4) LiAlH₄/THF

Re- ak- tion	Edukt	Pro- dukt	R ¹	R ²	Aus- beute [%]	Re- ak- tion	Edukt	Pro- dukt	R ¹	R ²	Aus- beute [%]
1	4a	u-4b	H	C ₂ H ₅	87	4	u-4b	u-4c	H	C ₂ H ₅	60
2	4a	//u-4b (4:1)	H	C ₂ H ₅	75	3	u-8b	u-8c	H	C ₆ H ₅	66
1	6a	u-6b	H	CH ₂ =CH	43	3	l-8b	l-8c	H	C ₆ H ₅	64
1	8a	u-8b	H	C ₆ H ₅	87	3	u-9b	u-9c	H	2-Br-C ₆ H ₄	75
2	8a	l-8b	H	C ₆ H ₅	93	3	u-14b	u-14c	6,7-(OCH ₂ O)	2-Br-C ₆ H ₄	86
3	8a	u-8c	H	C ₆ H ₅	72	3	l-14b	l-14c	6,7-(OCH ₂ O)	2-Br-C ₆ H ₄	90
1	9a	u-9b	H	2-Br-C ₆ H ₄	91	3	l-15b	l-15c	6,7-(OCH ₂ O)	2-Br-3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₂	87
2	9a	l-9b	H	2-Br-C ₆ H ₄	87	4	u-19b ^{a)}	u-19c ^{a)}	H	C ₆ H ₅	60
1	10a	u-10b	H	3-OH-4-(CH ₃ C)C ₆ H ₃	91	4	l-19b ^{a)}	l-19c ^{a)}	H	C ₆ H ₅	57
2	10a	l-10b	H	3-OH-4-(CH ₃ O)C ₆ H ₃	90						
1	13a	u-13b	H	2-Br-3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₂	100						
2	13a	l-13b	H	2-Br-3,4-(CH ₃ O)C ₆ H ₂	79						
1	14a	u-14b	6,7-(OCH ₂ O)	2-Br-C ₆ H ₄	67						
2	14a	l-14b	6,7-(OCH ₂ O)	2-Br-C ₆ H ₄	99						
1	15a	u-15b	6,7-(OCH ₂ O)	2-Br-3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₂	61						
2	15a	l-15b	6,7-(OCH ₂ O)	2-Br-3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₂	83						
1	17a	u-17b	6,7-(CH ₃ O) ₂	2-Br-C ₆ H ₄	95						
2	17a	l-17b	6,7-(CH ₃ O) ₂	2-Br-C ₆ H ₄	80						
1	19a ^{a)}	u-19b ^{a)}	H	C ₆ H ₅	97						
2	19a ^{a)}	l-19b ^{a)}	H	C ₆ H ₅	99						

^{a)} Das H-Atom an C(1') von a-c ist durch eine CH₃-Gruppe ersetzt.

gurierten Pivalate *l*-**b**, vollständig selektiv unter Inversion der Konfiguration ((2) in *Schema 3*). Schliesslich bewirkte Kochen der *u*-Amide **a** in KOH/EtOH deren Hydrolyse direkt zu den freien Aminoalkoholen *u*-**c**. Natürlich können die Pivalate *u*- oder *l*-**b** ebenfalls zu den *u*- bzw. *l*-Aminoalkoholen gespalten werden, entweder wieder durch Erhitzen mit KOH-Lösung oder reduktiv¹⁸⁾ ((3) und (4) in *Schema 3*). Damit ist ein ergiebiger Zugang zu den diastereoisomerenreinen Aminoalkoholen **c** beider Konfigurationen geschaffen¹⁸⁾.

4. Konfigurationsbeweis. – Die Konfiguration *u* der bei der Addition gebildeten Pivalamide **a** folgt aus den folgenden Befunden: a) Die nur in der unselektiven Addition der Li-Derivate an aromatische Aldehyde gebildeten *l*-Diastereoisomeren zeigen das Signal von H–C(8) bei fast 1 ppm höherem Feld als das entsprechende *u*-Isomere **a** (*Schema 2*), was auf eine Abschirmung durch den Benzol-Ring an C(1') zurückgeführt werden kann¹⁹⁾20). Dies verdeutlicht das ¹H-NMR-Spektrum (*Fig.*) einer Mischung von **8a** und dem zugehörigen *l*-Epimeren.

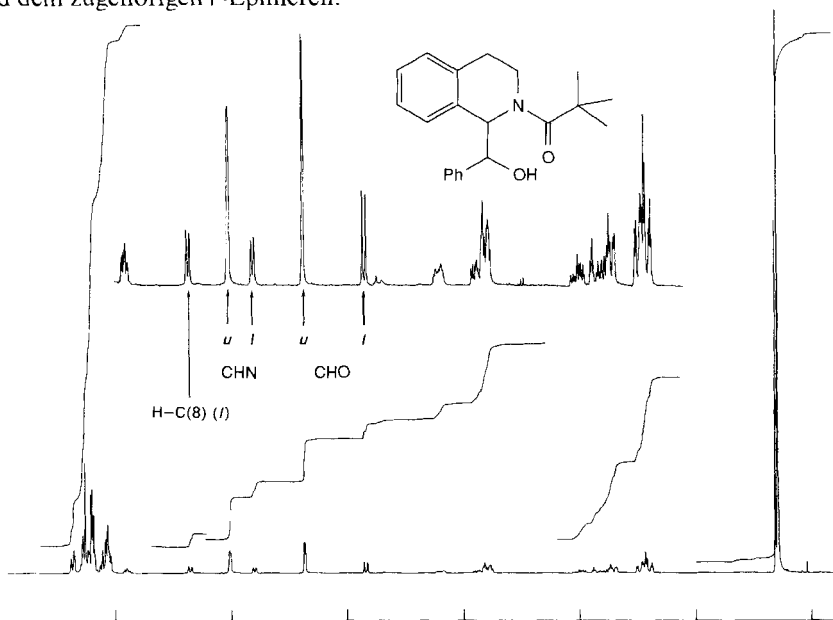


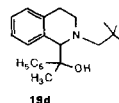
Fig. ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) des Gemisches **8a** mit seinem *l*-Epimeren

b) Die *u*-Addukte **4a**–**17a** zeigen kleinere vicinale Kopplungskonstanten ³*J*(1,1') als die *l*-Isomeren: 3–5 Hz vs. 7–9 Hz, genau wie die zugehörigen freien Aminoalkohole **c**.

¹⁸⁾ Auch das vom Acetophenon abgeleitete *u*-Hydroxyamid **19a** lässt sich ohne oder mit Inversion zum *u*- bzw. *l*-Pivalat **19b** umlagern (*Schema 3*). Bei der reduktiven Spaltung von **19b** mit LiAlH₄ bilden sich neben den freien Aminoalkoholen **19c** aufgrund von *in-situ*-Rückwanderung auch *N*-Neopentyl-Derivate **19d** (s. Dissertation von M.A.S.³).

¹⁹⁾ Im Benzophenon-Addukt [13] sind beide diastereotopen Positionen von Phenyl-Gruppen besetzt, von denen eine denselben Effekt verursacht.

²⁰⁾ Das ¹H-NMR-Indiz (δ_{H} von H–C(8)) führt im Falle des Acetophenon-Adduktes **19a** zu einer falschen Zuordnung, vermutlich weil mit dem persubstituierten C(1')-Zentrum eine andere Konformation überwiegt; s. Röntgenstrukturanalyse von **19a** [15].



c) Es ist durch zahlreiche Beispiele belegt, dass die vicinale Kopplungskonstante 3J zwischen den H-Atomen an den heterosubstituierten C-Atomen der *u*-Isomeren von 1,2-Aminoalkoholen (*erythro*²¹⁾, s. *u-c*) kleiner ist als bei den *l*-Isomeren (*threo*²¹⁾, s. *l-c*)²²⁾ [39]. Danach haben die mit KOH direkt aus **a** erhaltenen Hydrolyse-Produkte **c** die *u*-Konfiguration und die aus **a** nach Behandlung mit (CF₃CO)₂O erhaltenen die *l*-Konfiguration²³⁾.

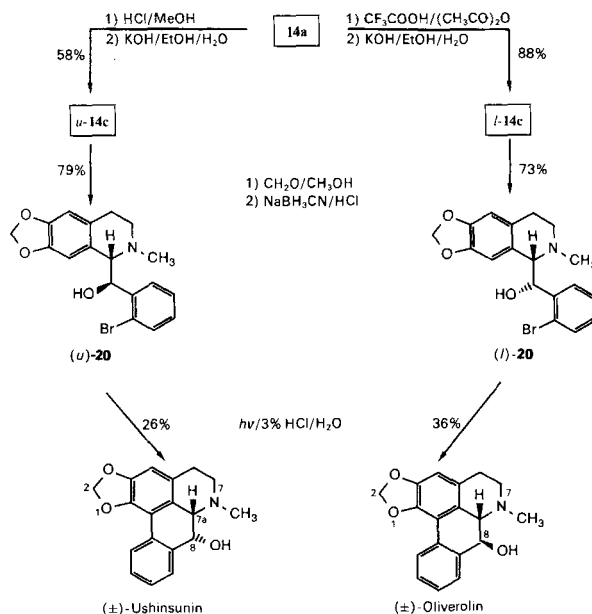
d) Die Röntgenstrukturanalyse des nach der Umsetzung mit Acetophenon isolierten Produktes **19a** (Schema 2) beweist [15] dessen *u*-Konfiguration²⁰⁾, im Kristall liegt eine intermolekulare H-Brücke zwischen der tertiären OH-Gruppe und dem Carbonyl-O-Atom des benachbarten Moleküls vor.

e) Es ist bekannt¹⁰⁾¹¹⁾, dass Acyl-Verschiebungen in *l*-(*threo*)-konfigurierten Aminoethanol-Derivaten *schneller* verlaufen [22] als in den *u*-Isomeren, s. die viel grössere Stabilität der Produkte **4a–17a**, welchen wir *u*-Konfiguration zuordnen²⁴⁾.

f) Die in den folgenden Abschnitten beschriebenen Synthesen von Isochinolin-Alkaloiden bekannter Struktur stellen chemische Korrelationen mit den Konfigurationen unserer Addukte dar.

5. Die epimeren Aporphin-Alkaloide Ushinsunin und Oliverolin. – Die Konfiguration des aus *Michelia*-Arten (Magnoliaceae) isolierten Aporphin-Alkaloids Ushinsunin

Schema 4



²¹⁾ Nach Emil Fischers Definition [38].

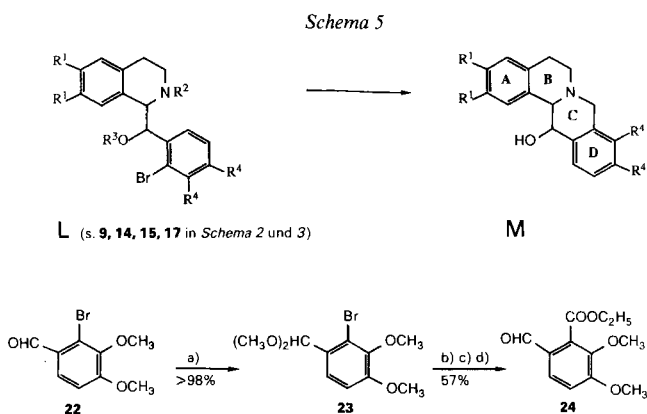
²²⁾ S. auch die Diskussion in [10] und dort zit. Lit.

²³⁾ Zuordnungen von 1-Hydroxybenzyl-tetrahydroisochinolen nach diesem Kriterium sind durch Korrelation mit Alkaloiden bekannter Konfiguration bestätigt worden, s. auch Befund f) [40][41].

²⁴⁾ Vgl. auch den starken LIS-('lanthanide-induced shift')-Effekt auf (±)- oder (*l*)- im Vergleich zu *meso*- oder *u*-1,2-Diarylethan-1,2-diaminen [42].

wurde 1971 bestimmt (7a*S*, 8*R*) [43]. Unseres Wissens gibt es bisher nur eine Totalsynthese, die zu einem (1:1)-Gemisch der racemischen Formen von Ushinsunin und des Epimeren (Oliverolin) führte [41]. Unsere diastereoisomerenreinen Aminoalkohole *u*- und *l*-14c (aus **2** und 2-Brombenzaldehyd) wurden nun in zwei Schritten nach dem in der nicht stereoselektiven Synthese [41] verwendeten Verfahren in die pentacyclischen Tetrahydroisochinolin-Alkaloide übergeführt (*Schema 4*): zunächst wurde durch Kochen mit methanolischem Formalin und Reduktion mit NaBH₃CN bei pH 3 [44–46] am N-Atom methyliert (\rightarrow **20**) und dann durch Belichten [47] [48] in 3% wässr. HCl-Lösung mit mässiger Ausbeute cyclisiert. Die erhaltenen Proben von Ushinsunin und Oliverolin wurden durch Vergleich der Schmp. und der ¹H-NMR-Spektren mit Literaturdaten identifiziert.

6. (\pm)- β -Hydrastin und die Ophiocarpine. – Wir hatten die bromierten Benzaldehyde in die Reaktion mit lithiierten Tetrahydroisochinolinin eingesetzt, um geeignete Vorläufer **L** für eine Synthese von Berberin-Alkaloiden **M** mit hydroxyliertem C-Ring zur Verfügung zu haben (*Schema 5*). Das einzige bisher bekannte Alkaloid dieses Typs, Ophiocarpin (R¹-R¹ = OCH₂O, R⁴ = CH₃O in **M**), war Ende der dreissiger Jahre von *Manske* erstmals isoliert [49] und seitdem mehrmals synthetisiert worden²⁵⁾, wobei das in den klassischen Ringschluss-Methoden wie der phenolischen Kopplung [52], der *Pictet-Spengler*- oder der *Bischler-Napieralski*-Reaktion auftretende Problem die Regioselektivität des Ringschlusses zum C-Ring war (s. das Substitutionsmuster am D-Ring in **M**)²⁶⁾. Der *ortho*-Br-Substituent sollte nun für die selektive Cyclisierung ausgenutzt werden. Es gelang aber nicht, durch Br/Li-Austausch unter den verschiedensten Bedingungen²⁷⁾ und anschliessende Umsetzung mit den verschiedensten Elektrophilen (intern, z. B. R² oder R³ = COOR⁵, oder extern, z. B. ClCOOR⁵), mit oder ohne Heterosubstituenten R¹ und



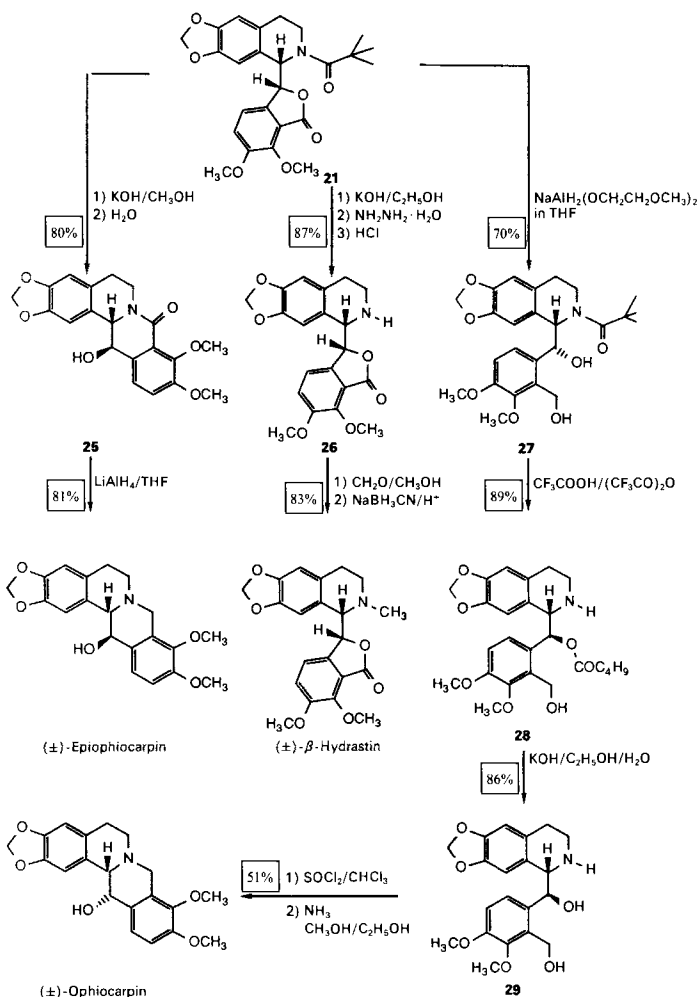
a) HC(OCH₃)₃, *Amberlyst-15*; b) BuLi; c) ClCOOC₂H₅; d) Aceton/*Amberlyst-15*.

²⁵⁾ Aus anderen Isochinolin-Alkaloiden wie z. B. einem Phthalid [50] oder aus Dehydroberberin [51]; durch phenolische Kopplung zum C-Ringschluss [52]; durch stereoselektive Addition eines lithiierten Phthalids an ein 3,4-Dihydroisochinolin erhält man nur das unnatürliche Epiophiocarpin [53].

²⁶⁾ Methoden zur gezielten Verknüpfung in *ortho*- statt in *meta*-Stellung zu einer der beiden RO-Funktionen wurden vor kurzem in einem Übersichtsartikel zusammengefasst ([54] und dort zit. Lit.)

²⁷⁾ Diskussion und einschlägige Zitate, s. [55].

Schema 6



R⁴, mehr als 20–30% C,C-Verknüpfung zu bewerkstelligen, und was noch viel schlimmer ist, oft nur mit einem der beiden Diastereoisomeren von **L**²⁸). Auch die Pd-katalysierte Einschlebung von CO unter HBr-Abspaltung (N–H + CO + BrAr → N–CO–Ar + HBr), eine in anderen Fällen erfolgreiche²⁹), auch auf die Cyclisierung zu nicht hydroxylierten Berberin-Alkaloiden anwendbare Methode [57], versagte: wir erhielten zwar mit dem Amino-bromester *u*-**9b** maximal 20% des gewünschten Lactams, beobachteten aber praktisch keine Umsetzung mit den 'richtig' substituierten Derivaten *u*- oder *l*-**15b**³⁰).

²⁸) Wodurch der Vorteil unserer Methode, wahlweise das *l*- oder das *u*-Isomere zu liefern, hinfällig wäre!

²⁹) S. auch die Anwendung in unserer Synthese des Lycorin-Gerüsts [56].

³⁰) *l*-**15b** veränderte sich gar nicht, während *u*-**15b** neben Edukt ein komplexes, nicht weiter untersuchtes Gemisch ergab.

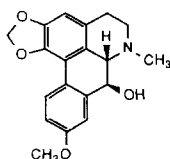
Deshalb kehrten wir die Reihenfolge der Schritte um und führten die Synthese gleichzeitig convergenter durch: Der leicht zugängliche [58] 2-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd (**22**; *Schema 5*) wurde als Acetal geschützt (\rightarrow **23**), und durch Br/Li-Austausch und Ethoxycarbonylierung in einer Gesamtausbeute von fast 60% in den 2,3-Dimethoxy-6-formylbenzoesäure-ethylester (**24**) umgewandelt. An die Formyl-Gruppe dieser Verbindung addierten wir das vom Methylendioxy-tetrahydroisochinolin **2** abgeleitete Mg-Derivat, was zur Isolierung eines einzigen diastereoisomeren Phthalids **21** in 63% Ausbeute führte. Die in Analogie zu den anderen Addukten **4–17** und **19** angenommene *u*-Konfiguration dieser kristallinen Verbindung ist durch die Überführung in die bekannten Alkaloide Hydrastin, Ophiocarpin und Epiophiocarpin bewiesen (*Schema 6*).

Ein Vergleich der Formel von **21** mit der von β -Hydrastin³¹⁾ zeigt, dass 'nur noch' die Pivaloyl- durch eine CH₃-Gruppe ersetzt werden muss. Hierzu erhitzen wir **21** zunächst in KOH/EtOH, was zur Isolierung von Mischungen des Lactams **25** und der dem Lacton **26** zugrundeliegenden Säure führte. Hydrazinolyse des nicht abgetrennten Lactams und Ansäuern mit wässr. HCl-Lösung lieferte dann in guter Ausbeute das gewünschte depivaloylierte Phthalid **26** (*Schema 6*). Methylierung nach dem bei der obigen Aporphin-Synthese verwendeten Verfahren ergab (\pm)- β -Hydrastin, dessen Eigenschaften mit den in [59–61] beschriebenen übereinstimmen.

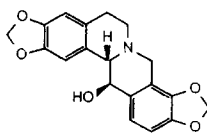
Die Verwandlung des Phthalids **21** in Epiophiocarpin gelang in zwei einfachen Stufen: mehrtägiges Kochen von **21** in KOH/CH₃OH und wässrige Aufarbeitung ergaben das Lactam **25**, welches mit LiAlH₄ reduziert wurde (*Schema 6*). Die Eigenschaften des Produktes stimmten mit den in [53] gegebenen überein.

Zur Überführung des Phthalids **21** in das racemische Ophiocarpin [49–53] musste schliesslich die Konfiguration am RO-substituierten Zentrum umgekehrt werden. Hierzu wurde zunächst das Lacton mit Natrium-bis(methoxyethoxy)aluminiumhydrid zum *u*-Diol **27** reduziert, welches in 1 h bei RT. mit CF₃COOH/(CF₃CO)₂O 9:1 in fast 90% Ausbeute in den *l*-konfigurierten Ester **28** überging (*Schema 6*). Dieser wurde wie üblich mit KOH/EtOH/H₂O verseift und das entstandene Aminodiol **29** durch aufeinanderfolgende Behandlung mit Thionylchlorid und NH₃ [62] cyclisiert.

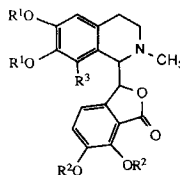
Einige weitere Tetrahydroisochinolin-Alkaloide, die nach dem hier beschriebenen Verfahren zugänglich sein dürften, sind **30–35**.



30 Oliveridin [47]



31 13 β -Hydroxystylopin [63]



32 Cordrastin [64]: R¹ = R² = CH₃, R³ = H

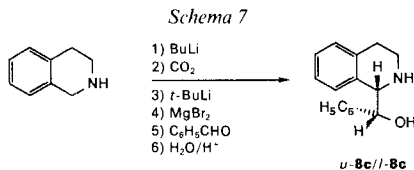
33 Bicuculin [65]: R¹-R¹ = R²-R² = CH₂, R³ = H

34 Narcotin [66]: R¹-R¹ = CH₂, R² = CH₃, R³ = CH₃O

35 Adlumine [67]: R¹ = CH₃, R²-R² = CH₂, R³ = H

7. Postscriptum. – Nach Abschluss unserer Arbeit wurden Versuche von *Katritzky et al.* bekannt [68], wonach Lithierung und damit Alkylierung in *l*-Stellung des Tetrahydroisochinolins dadurch möglich wird, dass man am N-Atom *in situ* eine COOLi-Gruppe

³¹⁾ Erstmalige Isolierung, s. [59a]; erstmalige Synthese eines Phthalid-Alkaloids durch *Robinson* [59b]. Neuere Synthesen von Hydrastin, s. [60] [61]; für früher beschrittene Wege, s. die dort zit. Lit.



Bedingungen		<i>u</i> -8c/ <i>l</i> -8c
Ohne MgBr ₂	-78° → -20°	50:50
1 Äquiv. MgBr ₂	-78° → -20°	77:23
2 Äquiv. MgBr ₂	-78° → -20°	80:20
2 Äquiv. MgBr ₂	-78°/2 h	86:14

anbringt [69]. Die Autoren bemerkten, dass sich das so erhaltene Dilithium-Derivat zwar in guter Ausbeute, aber nicht diastereoselektiv an Benzaldehyd addiert. Wir haben soeben überprüft, ob auch hier der 'Mg-Effekt' wirksam ist. Wie in *Schema 7* gezeigt, ist die Addition an Benzaldehyd praktisch völlig unselektiv. Zugabe von einem oder noch besser von zwei Äquiv. MgBr₂ führt aber in der Tat zu einer guten Diastereoselektivität von 86:14 zugunsten des *u*-konfigurierten Adduktes *u*-8c³²). Wenn sie auch weniger selektiv zu sein scheint, so hat diese Methode doch den grossen Vorteil, dass man nach wässrig-saurer Aufarbeitung direkt den *freien* Aminoalkohol erhält. Andererseits ist es natürlich in diesem Fall nicht möglich, ohne zusätzliche Schritte auch das *l*-Isomere herzustellen.

Experimenteller Teil

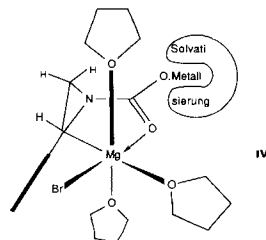
Allgemeines. Verwendete Geräte und Arbeitstechniken, s. [70–72].

1. Ausgangsprodukte. – Die *N*-Pivaloyltetrahydroisochinoline 1–3 wurden durch Pivaloylierung der entsprechenden Vorläufer nach dem früher beschriebenen Verfahren hergestellt [13]. Für 1, s. [13].

1.1. (*tert*-Butyl)-[1,2,3,4-tetrahydro-6,7-(methylenedioxy)isochinolin-2-yl]-keton (2). Aus 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-(methylenedioxy)isochinolin-hydrochlorid [73]. Ausb. 76%. Schmp. 104–105° (aus Et₂O/CH₂Cl₂/Pentan). IR (KBr): 2980_m, 2840_w, 1630_s, 1480_s, 1422_m, 1240_s, 1170_s, 1030_s, 935_w, 920_m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 6,56 (s, 2 arom. H); 5,88 (s, OCH₂O); 4,63 (s, ArCH₂N); 3,78 (*t*, *J* = 6, CH₂N); 2,76 (*t*, *J* = 6, ArCH₂); 1,30 (s, *t*-Bu). MS: 261 (100, M⁺), 246 (42,2), 204 (56,7), 176 (37,6), 161 (65,8), 148 (63,6), 57 (69,5). Anal. ber. für C₁₅H₁₉NO₃ (261,32): C 68,94, H 7,33, N 5,36; gef.: C 68,74, H 7,43, N 5,30.

1.2. (*tert*-Butyl)-[1,2,3,4-tetrahydro-6,7-(dimethoxy)isochinolin-2-yl]-keton (3). Aus 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolin-hydrochlorid [73c]. Ausb. 55%. Schmp. 123–124° (aus AcOEt). IR (KBr): 3010_w, 2980_m, 2950_m, 1615_s, 1515_s, 1460_m, 1420_m, 1255_s, 1175_s, 1120_s. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 6,58 (s, 2 arom. H); 4,66 (s, ArCH₂N); 3,88–3,76 (*m*, 2CH₃O, CH₂N); 2,78 (*t*, *J* = 8, ArCH₂); 1,30 (s, *t*-Bu). MS: 277 (100, M⁺), 262 (33), 220 (58), 192 (30), 177 (70), 176 (38), 164 (48), 57 (38). Anal. ber. für C₁₆H₂₃NO₃ (277,37): C 69,28, H 8,36, N 5,05; gef.: C 69,11, H 8,31, N 5,16.

³²) Die Tatsache ist, dass das gleiche Diastereoisomere im Überschuss entsteht wie wenn eine Pivaloyl-Gruppe am N-Atom gebunden ist. Im Falle der Pivaloyl-Derivate hatten wir aufgrund einer Röntgenstrukturanalyse über den Reaktionsverlauf gewisse Annahmen gemacht [15]. Wenn man annimmt, dass sich auch aus der Dilithium-Verbindung ein Mg-Derivat mit Fünfring-Chelatisierung bildet, dann könnte hier die Solvathülle am zweiten Metallzentrum die Rolle der sperrigen Pivaloyl-Gruppe übernehmen, siehe IV.



1.3. *6-Formyl-2,3-dimethoxybenzoesäure-ethylester (24)*. Zur Mischung aus dem nach [74] erhaltenen 2-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd (2 g, 8 mmol) und *Amberlyst 15* (0,053 g) wurden bei RT. 0,89 ml (8 mmol) Orthoameisensäure-methylester getropft und 1 h gerührt. Die hellgelbe Lsg. wurde abfiltriert und das MeOH abgedampft. Eine Lsg. von 8 mmol rohem 2-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd-dimethyl-acetal in 40 ml THF wurde bei -100° mit 5,15 ml 1,59M BuLi (8,2 mmol) versetzt. Nach 1,5 h Rühren wurden 0,8 ml (8,4 mmol) ClCOOEt zugegeben und über Nacht auf 20° aufwärmen gelassen. Die Lsg. wurde in 30 ml H₂O gegeben. Die org. Phase wurde abgetrennt und die wässr. 3mal mit 50 ml Et₂O extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten org. Phasen über MgSO₄ und Abdampfen wurde der rohe 2,3-Dimethoxy-6-(dimethoxymethyl)benzoesäure-ethylester mit 26 ml Aceton, 0,4 ml H₂O und 0,285 g *Amberlyst 15* entschützt [75]. Umkristallisation aus Et₂O/Pentan ergab 1,1 g (56%) **24**. Schmp. 63–64°. IR (CHCl₃): 2980m, 2945m, 2820m, 2720w, 1725s, 1690s, 1575s, 1490m, 1460s, 1425m, 1365m, 1150m, 1075s, 1055s, 965m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 9,83 (s, CHO); 7,6, 7,03 (2d, je J = 9, 2 arom. H); 4,45 (q, J = 7,5, CH₂); 3,93 (s, CH₃O); 3,85 (s, CH₃O); 1,98 (t, J = 6,6, CH₃). MS: 238 (21,9, M⁺), 209 (100), 193 (56,9), 165 (48,7), 149 (14,6), 135 (12,2), 132 (15,6), 107 (18,5), 77 (21,4), 28 (45,9). Anal. ber. für C₁₂H₁₄O₅ (238,24): C 60,50, H 5,92; gef.: C 60,21, H 6,02.

2. **Addukte a der Tetrahydroisochinoline an Aldehyde sowie an 2-Butanon und Acetophenon.** – 2.1. *Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1)*. Zu einer Lsg. von **1**, **2** oder **3** (5 mmol) in 50 ml THF wurden bei -75° 4,7 ml (5,6 mmol) *t*-BuLi (1,20M) gegeben. Die tiefrote Lsg. wurde 1,5 h bei -75° gerührt, mit 2,0 ml (5,2 mmol) MgBr₂·Et₂O versetzt [76] und aufwärmen gelassen bis der Niederschlag gelöst war. Beim Ummetallieren von der Li- zur Mg-Verbindung muss im Falle von **2** darauf geachtet werden, dass die Lsg. nur bis 0° erwärmt und 15 min bei dieser Temp. gerührt wurde. Die gelbe Lsg. wurde wieder auf -80° gekühlt. Nach Zugabe des Elektrophils (5,6 mmol; flüssige Aldehyde direkt, feste als THF-Lsg. (ca. 10 ml/g)) und Rühren für die angegebene Reaktionsdauer wurde die Lsg. bei -80° in 50 ml H₂O gegeben. Die org. Phase wurde abgetrennt und die wässr. zuerst mit 100 ml Et₂O/THF 1:1, dann 3mal mit 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten org. Phasen (MgSO₄) und Abdampfen wurden die Rohprodukte **a** mit 'flash'-Chromatographie gereinigt und aus den jeweils angegebenen Lsgm. umkristallisiert.

2.2. *u-(tert-Butyl)-[1,2,3,4-tetrahydro-1-(1'-hydroxypropyl)isochinolin-2-yl]-keton (4a)*. Aus 1,09 g (5,0 mmol) **1** und 1,0 ml (14,1 mmol) Propanal nach 3 h 0,88 g (72%) **4a**. IR (CCl₄): 3400 (br.), 2980s, 2940s, 2880w, 1615s, 1480w, 1420s, 1320w, 1180m, 1170m, 1115w, 1100w. ¹H-NMR (90 MHz, CCl₄): 6,93–7,33 (m, 4 arom. H); 5,47 (d, J = 4,5, 1 H, ArCH₂N); 4,03–4,40 (m, CHN); 3,40–3,87 (m, 2 H ArCH₂CH₂N, CHOH); 2,56–2,97 (m, ArCH₂CH₂N, OH); 1,17–1,50 (m, CH₂CH₃); 1,30 (s, *t*-Bu); 0,93 (t, J = 6, CH₂CH₂). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 178,07; 134,22; 134,13; 128,66; 128,28; 126,86; 126,03; 78,57; 58,64; 41,84; 39,11; 29,11; 28,42; 26,96; 10,90.

2.3. *u-(tert-Butyl)-[1,2,3,4-tetrahydro-1-(α-hydroxyphenethyl)isochinolin-2-yl]-keton (5a)*. Aus 1,08 g (5,0 mmol) **1** und 0,70 ml (6,0 mmol) Phenylacetaldehyd nach 2 h 0,09 g (43%) **5a**, Schmp. 165° (aus CH₂Cl₂/Petrol-ether). IR (KBr): 3420s, 2980m, 2960m, 2940m, 1605s, 1580m, 1500m, 1430s, 1185m, 1085m. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,43–7,07 (m, 9 arom. H); 5,67 (d, J = 5, CHN); 4,47–4,03 (m, CHOH); 3,90–3,53, 3,07–2,47 (2m, ArCH₂, ArCH₂CH₂N); 1,37 (s, *t*-Bu). ¹³C-NMR (25,2 MHz, CDCl₃): 178,17 (s); 139,08; 134,24; 134,00; 129,29; 128,79; 128,50; 127,14; 126,36; 126,17; 77,54 (d); 58,45 (t); 41,85 (t); 39,22 (s); 29,13 (t); 28,47 (q). MS: 338 (< 1, M⁺ + 1), 217 (54), 216 (100), 160 (20), 132 (82), 91 (20), 57 (80). Anal. ber. für C₂₂H₂₇NO₂ (337,47): C 78,30, H 8,07, N 4,15; gef.: C 78,05, H 8,00, N 4,06.

2.4. *u-(tert-Butyl)-[1,2,3,4-tetrahydro-1-(1'-hydroxy-2'-propenyl)isochinolin-2-yl]-keton (6a)*. Aus 1,09 g (5,0 mmol) **1** und 0,39 ml (5,9 mmol) Acrylaldehyd nach 2 h 0,3 g (25%) **6a**. Schmp. 94–95° (aus THF/Pentan). IR (CHCl₃): 3400 (br.), 2990s, 1605s, 1585 (sh), 1480m, 1430s, 1375m, 1185m, 1175m, 1120m, 1000m, 935m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,45–7,05 (m, 4 arom. H); 6,08–5,65 (m, H–C(2'), CHN); 5,41–5,01 (m, 2 H–C(3')), 4,80–4,53 (m, OH); 4,38–4,08 (m, CHOH); 4,00 3,48 (m, ArCH₂CH₂N); 3,06–2,75 (m, ArCH₂CH₂N); 1,33 (s, *t*-Bu). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 178,87; 137,42; 133,81; 133,17; 128,47; 127,76; 126,73; 125,95; 115,39; 78,15; 85,27; 41,75; 38,79; 28,83; 28,15. MS: 274 (1,2, M⁺ + 1), 216 (96,2), 188 (5,2), 132 (99,4), 85 (66,1). Anal. ber. für C₁₇H₂₃NO₂ (273,37): C 74,69, H 8,48, N 5,12; gef.: C 74,56, H 8,58, N 5,03.

2.5. *u-(tert-Butyl)-[1,2,3,4-tetrahydro-1-(1'-hydroxy-3'-phenyl-2'-propenyl)isochinolin-2-yl]-keton (7a)*. Aus 1,09 g (5,0 mmol) **1** und 0,75 ml (5,9 mmol) Zimtaldehyd nach 3 h 1,02 g (59%) **7a**, Schmp. 181–183° (aus AcOEt). IR (KBr): 3380s, 2970m, 2930w, 1605s, 1580m, 1490m, 1450m, 1430s, 1185m, 1040m, 970m. ¹H-NMR (300,13 MHz, CDCl₃): 7,40–7,12 (m, 9, arom. H); 6,58 (d, J = 16, H–C(3')), 6,14 (dd, J = 16,5, H–C(2')), 5,86 (d, J = 3, CHN); 5,0–4,7 (m, CHOH); 4,22–4,10 (2 H), 3,69–3,59 (1 H) (2m, CH₂N, OH); 2,93–2,75 (m, ArCH₂); 1,31 (s, *t*-Bu). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 179,45; 137,00; 134,02; 133,49; 130,50; 129,01; 128,79; 128,56; 128,10; 127,48; 127,07; 78,46; 59,06; 42,27; 39,10; 29,14; 28,36. MS: 349 (< 1, M⁺), 217 (100), 216 (93), 133 (45), 132 (87), 131 (43), 130 (41), 117 (30), 115 (23), 105 (26), 104 (20), 103 (32), 85 (58), 77 (33), 57 (91), 41 (40), 29 (24). Anal. ber. für C₂₃H₂₇NO₂ (349,48): C 78,05, H 7,79, N 4,01; gef.: C 78,91, H 7,79, N 3,92.

2.6. *u*-[(*tert*-Butyl)-[1,2,3,4-tetrahydro-1-(α -hydroxybenzyl)isochinolin-2-yl]-keton (**8a**). Aus 1,09 g (5,0 mmol) **1** und 0,70 ml (6,9 mmol) Benzaldehyd nach 2 h 1,87 g (83%) **8a**, Schmp. 158–159° (aus Hexan/MeOH 9:1). IR (KBr): 3360 (br.), 2990*m*, 2960*m*, 1590*s*, 1575*s*, 1490*m*, 1455*m*, 1420*s*, 1365*m*, 1200*w*, 1190*w*, 1175*m*, 1110*w*, 1060*w*, 1040*m*, 1025*w*. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,42–6,92 (*m*, 9 arom. H); 5,98 (*d*, *J* = 3, CHN); 5,32 (*d*, *J* = 3, CHOH); 5,24 (*s*, OH); 3,90–3,58 (1 H), 2,94–2,23 (3 H) (2*m*, CH₂CH₂); 1,25 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (25,2 MHz, CDCl₃): 179,4 (*s*); 141,0 (*s*); 134,0 (*s*); 133,2 (*s*); 128,5 (*d*); 128,3 (*d*), 127,8 (*d*); 127,3 (*d*); 126,8 (*d*); 126,3 (*d*); 126,1 (*d*); 79,9 (*d*); 60,1 (*t*); 41,5 (*t*); 38,9 (*s*); 28,7 (*t*); 28,1 (*q*). MS: 324 (< 1, *M*⁺ + 1), 221 (13), 220 (15), 217 (25), 216 (100), 149 (13), 132 (76), 130 (14), 117 (12), 85 (15), 57 (78), 41 (11). Anal. ber. für C₂₁H₂₅NO₂ (323,43): C 77,99, H 7,79, N 4,33; gef.: C 77,99, H 7,80, N 4,28.

2.7. *u*-[1-(2-Brom- α -hydroxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl]-(*tert*-butyl)-keton (**9a**). Aus 2,18 g (10,0 mmol) **1** und 1,40 ml (12,0 mmol) 2-Brombenzaldehyd nach 2 h 2,45 g (61%) **9a**, Schmp. 225–226° (aus THF/Pentan). IR (KBr): 3320 (br.), 2990*m*, 2930*m*, 1610*s*, 1580 (sh), 1470*m*, 1425*s*, 1320*m*, 1180*m*, 1165*m*, 1050*m*, 1040*m*, 1020*m*. ¹H-NMR (300,12 MHz, (D₈)THF): 7,62–7,05 (*m*, 8 arom. H); 5,95 (*d*, *J* = 5, CHN), 5,30 (*dd*, *J* = 4, 5, CHOH); 5,06 (*d*, *J* = 4, OH); 4,10–4,00 (1 H), 3,75–3,65 (1 H) (2*m*, CH₂N); 2,87–2,81 (*m*, ArCH₂). MS: 404 (< 1, *M*⁺ + 2), 217 (43), 216 (95), 133 (15), 132 (100), 131 (26), 130 (30), 117 (16), 105 (13), 85 (44), 78 (15), 77 (38), 57 (98), 41 (27). Anal. ber. für C₂₁H₂₄BrNO₂ (402,34): C 62,69, H 6,01, N 3,48; gef.: C 62,52, H 6,01, N 3,53.

2.8. *u*-[1-(*tert*-Butyl)-[1-(α ,3-dihydroxy-4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl]-keton (**10a**). Aus 1,09 g (5 mmol) **1** und 0,9 g (6 mmol) Isonanillin (= 3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd) nach 3 h 1 g (54%) **10a**, Schmp. 171–173° (aus THF/Pentan). IR (KBr): 3200 (br.), 3020*m*, 2990*m*, 2950*m*, 2930*m*, 2830*w*, 1585*s*, 1570*s*, 1510*s*, 1480*s*, 1425*s*, 1370*m*, 1330*s*, 1275*s*, 1220*s*, 1130*m*, 1050*s*, 1040*s*, 950*m*. ¹H-NMR (300,13 MHz, CDCl₃): 7,36–7,03 (*m*, 4 arom. H), 6,68–6,50 (*m*, 3 arom. H); 5,96 (*d*, *J* = 1,6, CHN); 5,27 (*d*, *J* = 2,5, CHOH); 3,82 (*s*, CH₃O); 3,87–3,80 (1 H), 2,74–2,4 (3 H) (2*m*, ArCH₂CH₂N); 1,30 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 180,07 (*s*); 146,00 (*s*); 145,28 (*s*); 134,09 (*s*); 133,92 (*s*); 133,18 (*s*); 128,59 (*d*); 128,16 (*d*); 128,83 (*d*); 126,31 (*d*); 117,79 (*d*); 112,81 (*d*); 110,07 (*d*); 80,03 (*d*); 60,45 (*d*); 55,84 (*q*); 41,69 (*t*); 38,97 (*s*); 28,81 (*t*); 28,24 (*q*). MS: 368 (< 1, *M*⁺ – 1), 351 (2,7), 217 (39,0), 149 (18,1), 132 (37,3), 57 (100). Anal. ber. für C₂₂H₂₇NO₄ (369,46): C 71,52, H 7,37, N 3,79; gef.: C 71,37, H 7,26, N 4,07.

2.9. *u*-[1-(*tert*-Butyl)-[1,2,3,4-tetrahydro-1-(α -hydroxy-2,3-(methylendioxy)benzyl]isochinolin-2-yl]-keton (**11a**). Aus 1,09 g (5,0 mmol) **1** und 0,94 g (6,3 mmol) Piperonal nach 2 h 1,37 g (74%) **11a**, Schmp. 168° (aus CH₂Cl₂/Petrolether). IR (KBr): 3360 (br.), 2900*m*, 2860*m*, 1590*s*, 1580*s*, 1500*m*, 1485*s*, 1440*s*, 1425*m*, 1240*s*, 1180*m*, 1040*s*. ¹H-NMR (300,13 MHz, CDCl₃): 7,34–7,05 (*m*, 4 arom. H); 6,64–6,49 (*m*, 3 arom. H); 5,96 (*s*, CHN); 5,88 (*s*, OCH₂O); 5,30 (*s*, CHOH); 5,20 (*s*, OH); 3,90–3,82 (1 H), 2,80–2,43 (3 H) (2*m*, ArCH₂CH₂N); 1,31 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (25,2 MHz, CDCl₃): 179,97 (*s*); 147,43 (*s*); 146,85 (*s*); 135,02 (*s*); 134,18 (*s*); 133,11 (*s*); 128,63 (*d*); 128,18 (*d*); 126,95 (*d*); 126,35 (*d*); 119,50 (*d*); 107,72 (*d*); 107,03 (*d*); 100,82 (*t*); 80,05 (*d*); 60,46 (*d*); 41,80 (*t*); 39,04 (*s*); 28,84 (*t*); 28,24 (*q*). MS: 349 (< 1, *M*⁺ – 18), 217 (56), 216 (61), 132 (66), 130 (13), 117 (12), 93 (12), 85 (15); 65 (13), 57 (100). Anal. ber. für C₂₂H₂₅NO₄ (367,51): C 71,91, H 6,86, N 3,81; gef.: C 71,83, H 6,74, N 3,86.

2.10. *u*-[1-(*tert*-Butyl)-[1,2,3,4-tetrahydro-1-(α -hydroxy-3,4-dimethoxybenzyl)isochinolin-2-yl]-keton (**12a**). Aus 1,09 g (5,0 mmol) **1** und 0,9 g (5,5 mmol) Veratrumaldehyd (= 3,4-Dimethoxybenzaldehyd) nach 3 h 1,3 g (66%) **12a**, Schmp. 157–158° (aus THF/Petrolether). IR (KBr): 3380 (br.), 3060*w*, 2970*m*, 2840*w*, 1610*s*, 1510*s*, 1425*s*, 1270*s*, 1140*s*, 1030*m*. ¹H-NMR (300,13 MHz, CDCl₃): 7,38 (*d*, *J* = 7,5, 1 arom. H); 7,25 (*t*, *J* = 6, 1 arom. H); 7,20 (*t*, *J* = 6, 1 arom. H); 7,04 (*d*, *J* = 7,5, 1 arom. H); 6,71–6,53 (*m*, 3 arom. H); 6,38 (*d*, *J* = 2,3, CHN); 5,34 (*t*, *J* = 3,8 CHOH); 5,13 (br. *s*, OH); 3,82 (*s*, CH₃O); 3,63 (*s*, CH₃O); 3,83–3,78 (1 H), 2,73–2,37 (3 H) (2*m*, ArCH₂CH₂N); 1,29 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 179,94 (*s*); 148,12 (*s*); 147,99 (*s*); 133,97 (*s*); 133,05 (*s*); 128,40 (*d*); 128,06 (*d*); 126,65 (*d*); 126,15 (*d*); 118,09 (*d*); 110,31 (*d*); 109,11 (*d*); 79,85 (*d*); 59,94 (*d*), 55,69 (*q*); 55,45 (*q*); 41,64 (*t*); 38,99 (*s*); 28,80 (*t*); 28,25 (*q*). MS: 366 (0,7), 217 (70,1), 160 (8,9), 132 (36,3), 117 (9,2), 85 (13,6), 57 (100). Anal. ber. für C₂₃H₂₈NO₄ (382,47): C 72,23, H 7,38, N 3,66; gef.: C 72,08, H 7,47, N 3,63.

2.11. *u*-[1-(2-Brom- α -hydroxy-3,4-dimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl]-(*tert*-butyl)-keton (**13a**). Aus 1,09 g (5,0 mmol) **1** und 1,39 g (5,7 mmol) 2-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd nach 2 h 1,2 g (50%) **13a**, Schmp. 187–189° (aus Et₂O). IR (CHCl₃): 3590*w*, 3340 (br.), 2970*s*, 2940*s*, 1590*s*, 1480*s*, 1280*s*, 1035*s*. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,71–6,87 (*m*, 6 arom. H); 6,00 (*d*, *J* = 6, CHN); 5,58 (*t*, *J* = 6, CHOH); 4,55 (*d*, *J* = 6, OH); 3,86 (*s*, CH₃O); 3,75 (*s*, CH₃O); 3,86–3,75 (1 H), 3,32–2,55 (3 H) (2*m*, ArCH₂CH₂N); 1,18 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (25,2 MHz, CDCl₃): 178,17 (*s*); 153,03 (*s*); 145,46 (*s*); 134,59 (*s*); 133,63 (*s*); 129,58 (*d*); 128,50 (*d*); 127,07 (*d*); 126,06 (*d*); 125,04 (*d*); 120,00 (*s*); 111,38 (*d*); 77,29 (*d*); 60,35 (*q*); 59,39 (*d*); 56,16 (*q*); 42,02 (*t*); 39,02 (*s*); 28,95 (*t*); 28,17 (*q*). MS: 462 (< 1, *M*⁺), 249 (2,6), 216 (52,7), 132 (86,8), 85 (16,9), 57 (100). Anal. ber. für C₂₃H₂₈BrNO₄ (462,39): C 59,74, H 6,10, N 3,03; gef.: C 59,69, H 6,09, N 3,09.

2.12. *u*-[1-(2-Brom- α -hydroxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-(methylendioxy)isochinolin-2-yl]-(*tert*-butyl)-keton (**14a**). Aus 1,34 g (5,0 mmol) **2** und 0,64 ml (5,5 mmol) 2-Brombenzaldehyd nach 7 h (bis –60°) 1,2 g (56%)

14a, Schmp. 214–216° (aus Et₂O). IR (CHCl₃): 3600w, 3320 (br.), 2990s, 2900m, 2780w, 1590s, 1480s, 1440s, 1045s, 945m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,68–6,91 (m, 5 arom. H); 6,51 (s, 1 arom. H); 5,93 (br. s, OCH₂O, CHN); 5,6–5,36 (m, CHOH); 4,95–4,7 (m, OH); 4,00–3,66, 3,28–2,23 (2m, ArCH₂CH₂N); 1,12 (s, *t*-Bu). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 178,53; 146,91; 146,28; 140,66; 132,30; 130,01; 129,14; 127,42; 127,32; 126,98; 123,07; 109,28; 107,94; 100,91; 77,96; 59,75; 42,02; 39,09; 28,89; 28,16. MS: 446 (< 1, M⁺ + 1), 444 (< 1, M⁺ – 1), 429,42 (< 1), 261 (50,38), 204 (15), 185 (61,6), 183 (40,26), 149 (23,5), 57 (100). Anal. ber. für C₂₂H₂₄BrNO₄ (446,34): C 59,20, H 5,42, N 3,14; gef.: C 59,49, H 5,41, N 3,12.

2.13. u-[1-(2-Brom- α -hydroxy-3,4-dimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-(methylendioxy)isocholin-2-yl]-tert-butyl-*keton* (**15a**). Aus 1,34 g (5 mmol) **2** und 1,34 g (5,5 mmol) 2-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd nach 4 h (bis –70°) 1,0 g (35%), **15a**, Schmp. 224–225° (aus Et₂O). IR (CHCl₃): 3680w, 3350 (br.), 2970m, 1590m, 1480s, 1040s, 945w, 920w. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,3 (d, *J* = 9, 1 arom. H); 7,06 (s, H–C(5)); 6,86 (d, *J* = 9, 1 arom. H); 6,53 (s, H–C(8)); 6,23–5,86 (m, OCH₂O, CHN); 5,43 (t, *J* = 6, CHOH); 4,46 (d, *J* = 6, OH); 3,85 (s, CH₃O); 3,76 (s, CH₃O); 4,03–3,76 (1 H), 3,63–2,61 (3 H) (2m, ArCH₂CH₂N); 1,13 (s, *t*-Bu). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 186,71, 153,22; 145,00; 144,37; 133,84; 127,87; 127,00; 125,05; 111,66; 109,52; 56,24; 42,48; 42,04; 29,04; 28,26; 23,49. MS: 260 (100), 245 (1,9), 204 (1,6), 176 (43,5), 57 (99,6). Anal. ber. für C₂₄H₂₈BrNO₆ (506,40): C 56,92, H 5,57, N 2,77; gef.: C 56,69, H 5,64, N 2,81.

2.14. u-(tert-Butyl)-[1,2,3,4-tetrahydro-1-(α -hydroxybenzyl)-6,7-dimethoxyisocholin-2-yl]-*keton* (**16a**). Aus 2,22 g (8,0 mmol) **3** und 0,97 ml (8,8 mmol) Benzaldehyd nach 3 h 1,89 g (64%) **16a**, Schmp. 171–172° (aus CH₂Cl₂/Hexan). IR (KBr): 3500s, 2980m, 1620s, 1520s, 1420s, 1260s, 1225s, 1165s, 1110s, 1005m. ¹H-NMR (300,13 MHz, CDCl₃): 7,34–7,18 (m, 5 arom. H); 6,72, 6,55 (2s, 2 arom. H); 5,93 (d, *J* = 2, CHN); 5,43–5,3 (m, CHOH); 4,91–4,78 (m, OH); 3,84 (s, CH₃O); 3,77 (s, CH₃O); 3,95–3,75 (1 H), 2,8–2,4 (3 H) (2m, ArCH₂CH₂N); 1,32 (s, *t*-Bu). ¹³C-NMR (25,2 MHz, CDCl₃): 179,72 (s); 147,55 (s); 141,28 (s); 128,01 (d); 127,49 (d); 126,47 (d); 126,30 (d); 126,07 (d); 124,60 (s); 110,96 (d); 110,75 (d); 80,05 (d); 60,29 (d); 55,96 (q); 55,87 (q); 41,79 (t); 39,03 (s); 28,30 (t); 28,29 (q). MS: 277 (20), 276 (91), 193 (6), 192 (47), 176 (10), 85 (6), 79 (6), 77 (7), 57 (100), 41 (10). Anal. ber. für C₂₃H₂₉NO₄ (383,0): C 71,44, H 7,58, N 3,89; gef.: C 71,39, H 7,40, N 3,72.

2.15. u-[1-(2-Brom- α -hydroxy)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisocholin-2-yl]-tert-butyl-*keton* (**17a**). Aus 2,55 g (9,2 mmol) **3** 1,4 ml (12 mmol) 2-Brombenzaldehyd nach 2,5 h 2,5 g (58,8%) **17a**, Schmp. 222–224° (aus Et₂O). IR (CDCl₃): 3600w, 3310 (br.), 2970m, 1605s, 1585s, 1510s, 1465s, 1255s, 1110s, 1020m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,46–6,98 (m, 5 arom. H); 6,5 (s, H–C(8)); 5,9 (d, *J* = 3,5, CHN); 5,6 (dd, *J* = 6, 3,5, CHOH); 5,05 (d, *J* = 6, OH); 3,88 (s, CH₃O); 3,85 (s, CH₃O); 3,95–3,85 (1 H), 3,13–2,41 (3 H) (2m, ArCH₂CH₂N); 1,20 (s, *t*-Bu). ¹³C-NMR (75,47 MHz, CDCl₃): 179,02 (s); 148,18 (s); 147,60 (s); 140,55 (s); 132,28 (d); 129,82 (d); 129,04 (d); 127,20 (d); 125,74 (s); 125,67 (s); 122,86 (s); 111,99 (d); 110,67 (d); 78,02 (d); 59,95 (d); 56,12 (q); 55,85 (q); 42,02 (t); 39,04 (s); 28,35 (t); 28,18 (q). MS: 464 (2,7, M⁺ + 3), 462 (2,9, M⁺ + 1), 276 (100), 192 (93,8), 176 (97,4), 148 (23,8), 85 (69,2), 77 (40,9), 57 (93,1), 41 (43,5), 29 (24,9). Anal. ber. für C₂₃H₂₈BrNO₄ (462,39): C 59,74, H 6,10, Br 17,28, N 3,03; gef.: C 59,59, H 6,04, Br 17,11, N 2,91.

2.16. u-(tert-Butyl)-[1,2,3,4-tetrahydro-1-(1'-hydroxy-1'-methylpropyl)isocholin-2-yl]-*keton* (**18a**; u/l = 1:1). Aus 1,07 g (4,9 mmol) **1** und 0,60 ml (6,7 mmol) 2-Butanon nach 1,5 h (bis –55°) 1,47 g (90%) **18a** (u/l = 1:1), Schmp. 103–110° (aus CH₂Cl₂/Petrolether). IR (CHCl₃): 3570m, 2980m, 1610s, 1420m, 1336m, 1320m, 1180m, 1135m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,13 (s, 4 arom. H); 5,73 (s, CHN); 4,40–4,10 (m, CH₂N); 3,10–2,67 (m, ArCH₂); 1,87–1,47 (m, CH₂CH₃); 1,43–0,87 (m, *t*-Bu, CH₃). MS: 274 (1, M⁺ – 15), 218 (12), 217 (76), 216 (54), 160 (27), 149 (11), 132 (54), 131 (11), 130 (12), 117 (22), 85 (17), 57 (100), 55 (11), 43 (15), 41 (19), 29 (13). Anal. ber. für C₁₈H₂₇NO₂ (289,42): C 74,70, H 9,40, N 4,84; gef.: C 74,67, H 9,59, N 4,50.

2.17. u-(tert-Butyl)-[1,2,3,4-tetrahydro-1-(α -hydroxy- α -methylbenzyl)isocholin-2-yl]-*keton* (**19a**). Aus 1,07 g (4,9 mmol) **1** und 0,75 ml (6,4 mmol) Acetophenon nach 3 h (bis 0°) 1,03 g (62%) **19a**, Schmp. 131–132° (aus CH₂Cl₂/Petrolether). IR (KBr): 3420 (br.), 3060w, 2980m, 1610s, 1600s, 1580m, 1425s, 1365m, 1335m, 1180m, 1130m, 940m. ¹H-NMR (300,13 MHz, CDCl₃): 7,50 (d, *J* = 6, 2 arom. H); 7,40–7,08 (m, 5 arom. H); 6,88–6,78 (m, H–C(7)); 6,30 (s, CHN); 6,10 (d, *J* = 9, H–C(8)); 4,29–4,17 (m, CH₂N); 3,10–2,70 (m, ArCH₂); 1,90 (s, OH); 1,54 (s, CH₃); 1,39 (s, *t*-Bu). ¹³C-NMR (75,47 MHz, CDCl₃): 177,15 (s); 148,20 (s); 135,19 (s); 132,10 (s); 128,86 (d); 128,33 (d); 128,22 (d); 127,37 (d); 126,83 (d); 125,51 (d); 125,40 (d); 79,44 (s); 61,00 (d); 41,24 (t); 39,27 (s); 28,73 (t); 28,47 (q); 27,39 (q). MS: 319 (1, M⁺ – 18), 217 (81), 216 (98), 132 (100), 117 (20), 105 (22), 85 (34), 77 (23), 57 (97), 43 (60), 41 (28). Anal. ber. für C₂₂H₂₇NO₂ (337,00): C 78,30, H 8,06, N 4,15; gef.: C 78,07, H 7,95, N 4,17.

2.18. u-6,7-Dimethoxy-3-(1',2',3',4'-tetrahydro-6',7'-(methylendioxy)-2'-pivaloylisocholin-1'-yl)-1(3H)-isobenzofuranone (**21**). Aus 2 g (7,4 mmol) **2** und 2 g (8,4 mmol) 6-Formyl-2,3-dimethoxy-benzoesäure-ethylester (**24**) nach 8 h 2,12 g (63%) **21**, Schmp. (Oxalat) 212–213° (aus Et₂O). IR (KBr): 3420 (br.), 3060w, 2970m, 2940m, 2840w, 1775s, 1630 (sh), 1610s, 1495s, 1485s, 1415s, 1270s, 1260s, 1235s, 1170m, 1110m, 1050s, 835m. ¹H-NMR (300,13 MHz, CDCl₃): 7,42–7,25 (m, 2 arom. H); 6,56 (s, 1 arom. H); 5,83 (s, 1 arom. H); 5,79, 5,77 (2 d, je *J* = 1,5,

OCH₂O); 5,61 (br. s, CHN); 5,55 (br. s, CH–O); 4,14–3,88 (m, CH₂N); 3,98 (s, CH₃O); 3,93 (s, CH₃O); 2,89–2,88 (m, ArCH₂); 1,36 (s, *t*-Bu). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 177,57; 152,87; 147,01; 145,44; 140,71; 129,14; 122,39; 119,57; 118,50; 117,28; 108,49; 106,76; 100,82; 83,74; 62,29; 58,05; 56,88; 42,43; 39,15; 29,13; 28,18. MS: 454 (< 1, M⁺⁺ + 1), 260 (90), 176 (39,1), 57 (100). Anal. ber. für C₂₅H₂₇NO₇ (453,49): C 66,21, H 6,00, N 3,09; gef.: C 66,02, H 5,99, N 3,03.

3. N→O-Acylwanderung. – 3.1. Umlagerung *a*→*b* unter Retention der Konfiguration in CH₃OH. 3.1.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV 2). Eine Lsg. von 2,5 mmol *u*-Pivalamid *a* in 70 ml CH₃OH und 34 ml HCl wurde während der angegebenen Zeit unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen mit Eis wurde die Lsg. in 90 ml H₂O gegeben, mit K₂CO₃ basisch gemacht (pH 11) und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Abdampfen wurden die Rohprodukte *u*-*b* wie angegeben gereinigt.

3.1.2. *u*-2,2-Dimethylpropansäure-[1-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny)propyl]ester (*u*-**4b**). Aus 0,43 g (1,3 mmol) **4a** nach 2 h 0,28 g (87%) *u*-**4b**. Sdp. 125°/0,01 Torr. IR (Film): 3020_w, 2970_s, 2930_s, 2880_m, 2810_m, 1725_s, 1480_m, 1455_m, 1395_m, 1365_m, 1280_s, 1155_s, 1090_m, 1030_m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,27–6,90 (m, 4 arom. H); 5,2 (dt, *J* = 10,3, CH–O); 4,2 (d, *J* = 3, CHN); 3,33–2,47 (m, ArCH₂CH₂); 2,0–1,27 (m, CH₃CH₂, NH); 1,20 (s, *t*-Bu). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 178,12; 136,15; 135,10; 129,25; 126,47; 126,17; 125,86; 125,73; 79,11; 58,10; 41,94; 39,01; 30,18; 27,28; 21,79; 10,48. MS: 274 (< 1, M⁺⁺ – 1), 133 (11), 132 (100), 130 (6), 57 (5). Anal. ber. für C₁₇H₂₅NO₂ (279,40): C 74,15, H 9,15, N 5,09; gef.: C 74,27, H 9,02, N 5,29.

3.1.3. *u*-2,2-Dimethylpropansäure-[1-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny)-2'-propenyl]ester (*u*-**6b**). Aus 0,3 g (1,1 mmol) **6a** nach 7 h 0,13 g (43%) *u*-**6b** ('flash'-Chromatographie: Et₂O), Schmp. (Oxalat) 169–170° (aus CH₃OH/Et₂O). IR (CDCl₃): 3680_w, 2970_s, 1720_s, 1480_m, 1280_m, 1155_s. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,43–7,05 (m, 4 arom. H); 6,03–5,58 (m, CH–O, H–C(2')); 5,40–5,06 (m, 2 H–C(3')); 4,30 (d, *J* = 4,5, CHN); 3,45–2,60 (m, ArCH₂CH₂N); 2,07 (s, NH); 1,20 (s, *t*-Bu). ¹H-NMR (Oxalat; 300,13 MHz, D₂O): 7,52–7,36 (m, 4 arom. H); 6,00–5,78 (m, CH–O, H–C(2')); 5,52 (d, *J* = 15, H–C(3')); 5,47 (d, *J* = 21, H–C(3')); 5,08 (d, *J* = 5, CHN); 3,79–3,66 (1 H), 3,57–3,43 (1 H), 3,27–3,12 (2 H) (3m, ArCH₂CH₂N); 1,26 (s, *t*-Bu). ¹³C-NMR (Oxalat; 75,47 MHz, D₂O): 168,54 (s); 135,56 (s); 132,67 (d); 132,16 (d); 131,17 (d); 130,16 (d); 129,96 (d); 129,73 (s); 124,08 (t); 77,42 (d); 59,83 (d); 43,20 (t); 29,07 (q); 27,45 (t). MS: 172 (29,8), 132 (100), 117 (31,5), 105 (25,2), 57 (35,4), 41 (17,1). Anal. ber. für C₁₇H₂₃NO₂·(COOH)₂ (363,00): C 62,80, H 6,93, N 3,85; gef.: C 62,56, H 6,70, N 3,92.

3.1.4. *u*-2,2-Dimethylpropansäure-[α-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny)benzyl]ester (*u*-**8b**). Aus 0,48 g (1,8 mmol) **8a** nach 2,5 h 0,42 g (87%) *u*-**8b** (Kugelrohrdestillation 125°/0,01 Torr). IR (CCl₄): 3060 (br.), 3030_w, 2960_m, 2870_w, 1725_s, 1480_m, 1450_m, 1400_w, 1360_s, 1280_m, 1250_m, 1150_s, 1030_w, 980_w. ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 7,64–6,94 (m, 4 arom. H); 6,00 (d, *J* = 7, CH–O); 4,38 (d, *J* = 7, CHN); 3,12–2,50 (m, ArCH₂CH₂N); 1,80 (s, NH); 1,18 (s, *t*-Bu). ¹³C-NMR (25,2 MHz, CDCl₃): 177,17 (s); 138,19 (s); 135,92 (s); 134,78 (s); 129,11 (d); 128,58 (d); 128,22 (d); 127,96 (d); 127,21 (d); 126,96 (d); 126,69 (d); 125,18 (d); 78,26 (d); 58,68 (d); 39,81 (t); 38,75 (s); 29,45 (t); 27,11 (q). MS: 324 (4, M⁺⁺ + 1), 133 (85), 132 (100); 105 (40); 57 (70), 31 (40). Anal. ber. für C₂₁H₂₅NO₂ (323,43): C 77,99, H 7,79, N 4,33; gef.: C 77,96, H 7,86, N 4,26.

3.1.5. *u*-2,2-Dimethylpropansäure-[2-brom-α-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny)benzyl]ester (*u*-**9b**). Aus 1 g (2,48 mmol) **9a** nach 7 h 0,9 g (91%) *u*-**9b** ('flash'-Chromatographie: Et₂O), Schmp. (Oxalat) 200–201° (aus CH₃OH/Et₂O). IR (CHCl₃): 3340_w, 2970_s, 2880_m, 1720_s, 1280_m, 1150_s, 1030_m, 980_m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,70–7,01 (m, 8 arom. H); 6,20 (d, *J* = 7,5, CH–O); 4,50 (d, *J* = 7,5, CHN); 3,55–2,68 (m, ArCH₂CH₂N); 1,68 (s, NH); 1,11 (s, *t*-Bu). ¹H-NMR (Oxalat; 300,13 MHz, (D₆)DMSO): 7,70–7,02 (m, 7 arom. H); 6,59 (d, *J* = 7,6, 1 arom. H); 6,24 (d, *J* = 4,5 CH–O); 4,78 (d, *J* = 4,5, CHN); 3,44–3,31 (m, 1 H), 3,18–3,10 (m, 1 H); 2,93 (t, *J* = 6,15, 2 H) (ArCH₂CH₂N); 1,04 (s, *t*-Bu). ¹³C-NMR (Oxalat; 25,2 MHz, (D₆)DMSO): 174,32; 162,44; 134,80; 133,25; 131,76; 129,27; 127,42; 127,17; 126,74; 126,45; 123,94; 120,84; 73,03; 54,17; 37,93; 36,92; 25,22; 24,33. MS: 404 (< 1, M⁺⁺ + 1), 402 (< 1), 302 (6,4), 300 (7), 133 (100), 117 (49,8), 105 (39,3), 57 (93,3). Anal. ber. für C₂₁H₂₅BrN·(COOH)₂ (492): C 56,11, H 5,32, N 2,84; gef.: C 56,36, H 5,36, N 2,90.

3.1.6. *u*-2,2-Dimethylpropansäure-[3-hydroxy-4-methoxy-α-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny)benzyl]ester (*u*-**10b**). Aus 0,5 g (1,3 mmol) **10a** nach 5 h 0,4 g (80%) *u*-**10b**. Schmp. (Oxalat) 193–194° (aus CH₃OH/Et₂O). IR (KBr): 3420 (br.), 2960_m, 1730_s, 1510_s, 1280_s, 1150_s, 1030_m, 750_m. ¹H-NMR (300,13 MHz, CDCl₃): 7,39–6,70 (m, 7 arom. H); 5,92 (d, *J* = 7,05, CH–O); 4,32 (d, *J* = 7,05, CHN); 3,84 (s, CH₃O); 3,14–2,59 (m, ArCH₂CH₂N); 1,18 (s, *t*-Bu). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 177,23; 147,06; 146,32; 135,59; 134,63; 130,69; 129,14; 128,65; 126,82; 125,32; 118,88; 113,44; 110,73; 77,77; 58,49; 55,72; 39,65; 38,76; 29,24; 27,09. MS: 370 (< 0,1, M⁺⁺ + 1), 267 (2,3), 152 (2,1), 132 (100), 57 (11,8). Anal. ber. für C₂₂H₂₈NO₄(COOH)₂ (459,00): C 62,73, H 6,36, N 3,05; gef.: C 62,71, H 6,23, N 3,09.

3.1.7. *u*-2,2-Dimethylpropansäure-[2-brom-3,4-dimethoxy-α-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny)benzyl]ester (*u*-**13b**). Aus 0,3 g (0,67 mmol) **13a** nach 8 h 0,3 g (100%) rohes *u*-**13b**, Schmp. (Oxalat) 201–202° (aus CH₃OH/

Et₂O). IR (CHCl₃): 2970s, 2940s, 1730s, 1520s, 1480s, 1275s, 1155s, 1145s, 1040s. ¹H-NMR (Oxalat; 300,13 MHz, (D₂)DMSO): 7,30–7,02 (*m*, 4 H), 6,82 (*d*, *J* = 8,7, 1 H), 6,65 (*d*, *J* = 7,6, 1 H) (6 arom. H); 6,20 (*d*, *J* = 4,6, CH–O); 4,76 (*d*, *J* = 4,6, CHN); 3,85 (*s*, CH₃O); 3,77 (*s*, CH₃O); 3,42–3,30 (*m*, 1 H), 3,22–3,10 (*m*, 1 H), 2,95 (*t*, *J* = 6,2, 2 H) (ArCH₂CH₂N); 1,02 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 176,84; 153,27; 146,34; 135,98; 134,61; 131,74; 129,14; 128,95; 126,76; 124,84; 124,17; 120,12; 111,48; 77,53; 60,44; 58,65; 56,06; 40,53; 38,63; 29,59; 27,05. ¹³C-NMR (Oxalat; 75,47 MHz, (D₆)DMSO): 175,37 (*s*); 164,16 (*s*); 153,25 (*s*); 145,59 (*s*); 134,30 (*s*); 128,69 (*d*); 128,50 (*d*); 128,36 (*d*); 127,83 (*d*); 125,13 (*d*); 123,61 (*d*); 117,70 (*s*); 111,83 (*d*); 75,04 (*d*); 59,97 (*q*); 56,04 (*q*); 55,53 (*d*); 39,04 (*t*); 38,13 (*s*); 26,49 (*q*); 25,54 (*t*). MS: 464 (< 1, M⁺ + 3), 462 (< 1, M⁺ + 1), 362 (87,1), 361 (0,6), 132 (100), 57 (12). Anal. ber. für C₂₃H₂₈BrNO₄·(COOH)₂: C 54,36, H 5,47, N 2,54; gef.: C 54,30, H 5,46, N 2,58.

3.1.8. *u*-2,2-Dimethylpropansäure-[2-brom- α -(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-methylendioxy-1-isochinolinyl)benzyl]ester (*u*-14b). Aus 0,4 g (0,9 mmol) **14a** nach 7 h 0,27 g (67%) *u*-14b. Schmp. 210–211° (aus CH₃OH/Et₂O). IR (CHCl₃): 3680w, 3340w, 2970s, 2770w, 1725s, 1500m, 1480s, 1150s, 1040s, 945m, 930m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,75–7,03 (*m*, 4 arom. H); 6,70 (*s*, 1 arom. H); 6,58 (*s*, 1 arom. H); 6,1 (*d*, *J* = 7,5, CH–O); 5,68 (*s*, OCH₂O); 4,38 (*d*, *J* = 7,5, CHN); 3,68–2,55 (*m*, ArCH₂CH₂N); 1,71 (*s*, NH); 1,12 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 176,55; 146,23; 144,85; 139,75; 132,94; 129,23; 128,75; 127,32; 124,07; 109,06; 108,53; 100,42; 77,33; 58,49; 40,18; 38,46; 29,46; 26,85. MS: 446 (< 1, M⁺ + 1), 176 (100), 57 (18,3). Anal. ber. für C₂₂H₂₄BrNO₄·(COOH)₂: C 53,74, H 4,89, N 2,61; gef.: C 53,78, H 4,98, N 2,57.

3.1.9. *u*-2,2-Dimethylpropansäure-[2-brom-3,4-dimethoxy- α -(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-methylendioxyisochinolinyl)benzyl]ester (*u*-15b). Aus 0,5 g (0,98 mmol) **15a** nach 7 h 0,3 g (61%) *u*-15b. Schmp. (Oxalat) 210–211° (aus CH₃OH/Et₂O). IR (CHCl₃): 2970, 2940, 1725, 1590, 1480, 1150, 1040. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,20 (*d*, *J* = 9, 1 arom. H); 6,90 (*d*, *J* = 9, 1 arom. H); 6,7 (*s*, H–C(5)); 6,58 (*s*, H–C(8)); 6,16 (*d*, *J* = 7,5, CH–O); 5,87 (*s*, OCH₂O); 4,36 (*d*, *J* = 7,5, CHN); 3,88 (*s*, CH₃O); 3,51–2,60 (*m*, ArCH₂CH₂N); 1,80 (*s*, NH); 1,16 (*s*, *t*-Bu). ¹H-NMR (Oxalat; 300,13 MHz, (D₆)DMSO): 7,14 (*d*, *J* = 8,76, 1 arom. H); 6,99 (*d*, *J* = 8,76, 1 arom. H); 6,8 (*s*, H–C(5)); 6,30 (*s*, H–C(8)); 6,16 (*d*, *J* = 5,2, CH–O); 5,97, 5,93 (2s, OCH₂O); 4,65 (*d*, *J* = 5,2, CHN); 3,85 (*s*, CH₃O); 3,77 (*s*, CH₃O); 3,39–3,08 (3 H), 2,85–2,82 (1 H) (2*m*, ArCH₂CH₂N); 1,06 (*s*, *t*-Bu). MS: 508 (< 1, M⁺ + 3), 506 (< 1, M⁺ + 1), 405 (1,2), 176 (100), 132 (1,1), 57 (8,5). Anal. ber. für C₂₄H₂₈BrNO₆·(COOH)₂: C 52,36, H 5,07, N 2,35; gef.: C 52,37, H 5,10, N 2,43.

3.1.10. *u*-2,2-Dimethylpropansäure-[2-brom- α -(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-1-isochinolinyl)benzyl]ester (*u*-17b). Aus 0,5 g (1,5 mmol) **17a** nach 7 h 0,45 g (96%) *u*-17b. Schmp. 116–118° (aus CHCl₃/Et₂O). IR (CHCl₃): 2960m, 2820w, 1725 (sh), 1710s, 1610w, 1510m, 1455m, 1360m, 1260m, 1150s, 1115s, 1030m, 910m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,33–7,16 (*m*, 4 arom. H); 6,63 (*s*, H–C(5)); 6,56 (*s*, H–C(8)); 6,26 (*d*, *J* = 6, CH–O); 4,51 (*d*, *J* = 6, CHN); 3,88 (*s*, CH₃O); 3,78 (*s*, CH₃O); 3,51–2,65 (*m*, ArCH₂CH₂N); 1,74 (br. *s*, NH); 1,18 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 176,93; 143,11; 146,44; 138,89; 133,10; 129,34; 129,13; 128,79; 127,25; 126,28; 123,91; 112,57; 111,89; 78,07; 58,34; 56,00; 55,85; 40,83; 38,71; 29,27; 27,09. MS: 464 (< 1, M⁺ + 3), 462 (< 1, (M⁺ + 1)), 360 (1,2), 192 (100), 176 (4,7), 131 (1,3), 57 (12,3). Anal. ber. für C₂₃H₂₈BrNO₄ (462,39): C 59,74, H 6,10, N 3,03; gef.: C 59,57, H 6,05, N 3,00.

3.1.11. *u*-2,2-Dimethylpropansäure-[1-phenyl-1-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinyl)ethyl]ester (*u*-19b). Aus 1,11 g (3,3 mmol) **19a** nach 7 h: 1,08 g (97%) rohes *u*-19b. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,83–7,00 (*m*, arom. H); 4,53 (*s*, CHN); 3,07–2,30 (*m*, ArCH₂CH₂); 1,67 (*s*, CH₃); 1,25 (*s*, *t*-Bu).

3.2. Umlagerung **a** → **b** unter Inversion der Konfiguration in CF₃COOH/(CF₃CO)₂O. 3.2.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (A A V 3). Zu einer Lsg. von 5 mmol *u*-Pivalamid **a** wurden 2 ml (CF₃CO)₂O und 18 ml CF₃COOH (dest. über P₂O₅) gegeben und während der angegebenen Zeit unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen mit Eis wurde die Lsg. wie unter 3.1 angegeben aufgearbeitet: *l*-b.

3.2.2. 1-2,2-Dimethylpropansäure-[1-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinyl)propyl]ester (*l*-4b). Aus 0,54 g (2 mmol) **4a** nach 8 h 0,47 (88%) rohes *u/l*-4b (1:4). IR (Film): 3340w, 3010w, 2970s, 2880m, 1720s, 1480m, 1460m, 1285s, 1160s (br.). ¹H-NMR (90 MHz, CCl₄): 7,33–6,83 (*m*, 4 arom. H); 5,33–5,03 (*m*, CH–O); 4,13–3,96 (*m*, CHN); 3,50–2,53 (*m*, ArCH₂CH₂N); 1,86–1,38 (*m*, NH, CH₂); 1,20–0,80 (*m*, *t*-Bu, CH₃). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 177,58; 136,42; 135,81; 129,07; 126,30; 126,17; 125,87; 77,43; 57,79; 41,94; 38,56; 30,26; 28,56; 27,43; 27,27; 26,95; 24,17; 10,36. MS: 276 (< 1, M⁺ + 1), 174 (3,3), 132 (100), 117 (4,7), 57 (8,7), 41 (4,3).

3.2.3. 1-2,2-Dimethylpropansäure- α -(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinyl)benzyl]ester (*l*-8b). Aus 0,20 g (0,6 mmol) **8a** nach 2 h 0,19 g (93%) rohes *l*-8b, Sdp. 140°/0,005 Torr. IR (CCl₄): 3060w, 3030w, 2960s, 1725s, 1480m, 1455m, 1280m, 1250m, 1150s, 1030m, 865s. ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 7,29–6,77 (*m*, 9 arom. H); 6,25 (*d*, *J* = 5, CH–O); 4,35 (*d*, *J* = 5, CHN); 3,47–2,67 (*m*, ArCH₂CH₂N); 1,90 (br. *s*, NH); 1,01 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (25,2 MHz, CDCl₃): 177,02 (*s*); 138,41 (*s*); 136,27 (*s*); 134,24 (*s*); 129,00 (*d*); 128,38 (*d*); 127,76 (*d*); 126,86 (*d*); 126,44 (*d*); 125,37 (*d*); 77,11 (*d*); 59,96 (*d*); 40,59 (*t*); 38,65 (*s*); 29,79 (*t*); 26,87 (*q*). MS: 324 (< 1, M⁺ + 1), 236 (< 1), 173 (2,9), 132 (100), 57 (7,8). Anal. ber. für C₂₁H₂₅NO₂ (323,43): C 77,99, H 7,79, N 4,33; gef.: C 77,96, H 7,86, N 4,26.

3.2.4. 1-2,2-Dimethylpropansäure-[2-brom- α -(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny)]benzyl]ester (*l*-9b). Aus 2 g (5 mmol) **9a** nach 6 h 1,7 g (87%) (*l*-9b), Schmp. 220–222° (aus Et₂O). IR (CHCl₃): 2970s, 2880m, 1730s, 1670s, 1380m, 1030m, 925w. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,76–7,03 (*m*, 8 arom. H); 6,68 (*d*, *J* = 4, CH–O); 4,67 (*d*, *J* = 4, CHN); 3,9 (*s*, NH); 3,58–2,71 (*m*, ArCH₂CH₂N); 1,01 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 176,80; 139,04; 136,08; 134,56; 133,10; 129,38; 129,20; 127,44; 126,84; 124,89; 77,54; 58,73; 40,58; 38,62; 29,63; 27,04. MS: 404 (8,9, M⁺ + 3), 402 (9,1, M⁺ + 1), 300 (10,8), 132 (53), 130 (41,7), 117 (41,1), 105 (38,9), 57 (100). Anal. ber. für C₂₁H₂₄BrNO₂·(COOH)₂ (492,37): C 56,11, H 5,32, N 2,84; gef.: C 56,08, H 5,19, N 2,82.

3.2.5. 1-2,2-Dimethylpropansäure-[3-hydroxy-4-methoxy- α -(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny)]benzyl]ester (*l*-10b). Aus 0,38 g (1 mmol) **10a** nach 3 h 0,32 g (84%) *l*-10b, Schmp. (Oxalat) 205–206° (aus CH₃OH/Et₂O). IR (KBr): 3440 (br.), 3200m, 2970m, 1730s, 1660s, 1595m, 1200s, 1170s, 1130s, 1030m. ¹H-NMR (300,13 MHz, (D₆)Aceton): 7,38–6,90 (*m*, 6 arom. H); 6,53 (*d*, *J* = 4, CH–O); 5,20 (*d*, *J* = 4, CHN); 3,83 (*s*, 2 CH₃O); 3,80–3,66 (1 H), 3,40–3,24 (2 H), 3,16–3,04 (1 H) (3 *m*, ArCH₂CH₂N); 0,99 (*s*, *t*-Bu). MS: 368 (< 1, M⁺), 267 (6,3), 252 (2,4), 149 (8,8), 132 (100), 57 (28,6). Anal. ber. für C₂₂H₂₆NO₄·1,5(COOH)₂ (503,00): C 59,6, H 5,76, N 2,78; gef.: C 59,65, H 5,79, N 2,85.

3.2.6. 1-2,2-Dimethylpropansäure-[2-brom-3,4-dimethoxy- α -(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny)]benzyl]ester (*l*-13b). Aus 0,3 g (0,67 mmol) **13a** nach 4 h 0,24 g (79%) rohes *l*-13b, Schmp. (Oxalat) 202–203° (aus CH₃OH/Et₂O). IR (CHCl₃): 2970s, 2940s, 2840m, 1730s, 1595m, 1480s, 1150s, 1140s, 1100s, 1040s. ¹H-NMR (Oxalat; 300,13 MHz, (D₆)DMSO): 7,29–7,02 (*m*, 6 arom. H); 6,47 (*d*, *J* = 3,93, CH–O); 4,77 (*d*, *J* = 3,84, CHN); 3,83 (*s*, CH₃O); 3,66 (*s*, CH₃O); 3,60–2,70 (*m*, ArCH₂CH₂N); 1,06 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 176,81; 153,23; 146,53; 136,18; 134,38; 130,43; 128,96; 126,54; 126,41; 125,89; 123,04; 118,41; 111,51; 76,61; 60,40; 57,52; 56,12; 41,12; 38,63; 29,74; 26,83. MS: 361 (1,9), 176 (3,0), 149 (7,1), 132 (100), 57 (42). Anal. ber. für C₂₃H₂₈BrNO₄·(COOH)₂ (552,42): C 54,36, H 5,47, N 2,54; gef.: C 54,39, H 5,43, N 2,54.

3.2.7. 1-2,2-Dimethylpropansäure-[2-brom- α -(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-methylenedioxy-1-isochinoliny)]benzyl]ester (*l*-14b). Aus 0,95 g (1,98 mmol) *l*-14a nach 6 h 0,94 g (99%) *l*-14b, Schmp. (Oxalat) 216–217° (aus CH₃OH/Et₂O). IR (CHCl₃): 2980s, 2670w, 1730s, 1500m, 1480s, 1150s, 1140m, 1040s, 940m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,66–7,03 (*m*, 4 arom. H); 6,63–6,45 (*m*, CH–O, 2 arom. H); 5,85 (*s*, OCH₂O); 4,38 (*d*, *J* = 3,5, CHN); 3,60–2,60 (*m*, ArCH₂CH₂N); 1,96–1,60 (*m*, NH); 1,06 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 176,75; 146,28; 145,80; 137,88; 132,91; 129,78; 129,29; 128,19; 127,42; 127,32; 122,60; 108,59; 106,56; 100,59; 76,83; 57,57; 40,84; 38,67; 29,98, 27,93. MS: 447 (< 1, M⁺ + 2), 445 (< 1, M⁺), 346 (0,6), 344 (0,6), 176 (100), 57 (11,8). Anal. ber. für C₂₂H₂₄NO₄·(COOH)₂ (535,00): C 53,74, H 4,89, N 2,61; gef.: C 53,38, H 5,05, N 2,65.

3.2.8. 1-2,2-Dimethylpropansäure-[2-brom-3,4-dimethoxy- α -(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-methylenedioxy-1-isochinoliny)]benzyl]ester (*l*-15b). Aus 0,3 g (0,6 mmol) **15a** nach 1 h 0,25 g (83%) *l*-15b, Schmp. (Oxalat) 212–213° (aus CH₃OH/Et₂O). IR (KBr): 3450 (br.), 2990m, 1740m, 1680s, 1490s, 1400m, 1135s, 1030m. ¹H-NMR (300,13 MHz, (D₆)DMSO): 7,26–7,21 (*AB*, *J*_{AB} = 8,7, H–C(6'), H–C(7'')); 6,82 (*s*, H–C(5)); 6,47 (*s*, H–C(8)); 6,39 (*d*, *J* = 4,38, CH–O); 5,99, 5,97 (2s, OCH₂O); 4,85 (*d*, *J* = 4,85, CHN); 3,88 (*s*, CH₃O); 3,75 (*s*, CH₃O); 3,54–2,77 (*m*, NH, ArCH₂CH₂N); 1,02 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (75,47 MHz, (D₆)DMSO): 175,62 (*s*); 153,58 (*s*); 146,84 (*s*); 146,11 (*s*); 145,70 (*s*); 127,90 (*s*); 126,67 (*s*); 123,06 (*d*); 121,48 (*s*); 117,90 (*s*); 112,34 (*d*); 108,42 (*d*); 105,38 (*d*); 101,16 (*t*); 73,46 (*d*); 59,86 (*q*); 56,38 (*d*); 56,11 (*q*); 40,56 (*t*); 38,16 (*s*); 26,18 (*q*); 25,27 (*t*). MS: 506,5 (< 1, M⁺ + 1), 405 (1), 176 (100), 69 (7,4), 57 (13,3). Anal. ber. für C₂₄H₂₈BrNO₆·(COOH)₂ (597,43): C 52,36, H 5,07, N 2,35; gef.: C 52,29, H 5,05, N 2,38.

3.2.9. 1-2,2-Dimethylpropansäure-[2-brom- α -(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-1-isochinoliny)]benzyl]ester (*l*-17b). Aus 0,3 g (0,65 mmol) **17a** nach 4 h 0,24 g (80%) *l*-17b, Schmp. 206° (aus CHCl₃/Et₂O). IR (CHCl₃): 2970m, 2840w, 1735m, 1670s, 1510m, 1470m, 1260m, 1180s, 1125s, 1030m. ¹H-NMR (300,13 MHz, CDCl₃): 7,59–7,47 (*m*, 2 arom. H); 7,30–7,13 (*m*, 2 arom. H); 6,76 (*d*, *J* = 3,75, CH–O); 6,62 (*s*, H–C(5)); 6,60 (*s*, H–C(8)); 5,04 (*d*, *J* = 3,75, CHN); 3,86 (*s*, CH₃O); 3,76 (*s*, CH₃O); 3,54–3,42 (1 H), 3,22–2,74 (3 H) (2 *m*, ArCH₂CH₂N); 1,04 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 176,40 (*s*); 148,90 (*s*); 148,19 (*s*); 134,40 (*s*); 133,38 (*d*); 130,11 (*d*); 127,70 (*d*); 127,66 (*s*); 129,77 (*s*); 123,02 (*s*); 111,05 (*d*); 108,62 (*d*); 73,19 (*d*); 56,63 (*d*); 55,94 (*q*); 41,32 (*t*); 38,75 (*s*); 26,45 (*q*); 25,39 (*t*). MS: 462 (< 1, M⁺ + 1), 192 (100), 57 (8,7). Anal. ber. für C₂₃H₂₈BrNO₄·CHCl₃ (581,41): C 50,74, H 5,11, N 2,46; gef.: C 51,02, H 5,02, N 2,36.

3.2.10. 1-2,2-Dimethylpropansäure-[1-phenyl-1-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny)]ethyl]ester (*l*-19b). Aus 0,89 g (2,6 mmol) **19a** nach 3 h 0,88 g (99%) rohes *l*-19b. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,40–6,73 (*m*, 9 arom. H); 4,57 (*s*, CHN); 3,40–2,33 (*m*, ArCH₂CH₂N); 2,2 (*s*, NH); 1,9 (*s*, CH₃); 1,2 (*s*, *t*-Bu).

4. Reduktive und hydrolytische Spaltung der Pivalate b. – 4.1. Mit LiAlH₄. 4.1.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (AAV 4). Eine Suspension von 0,26 g (5,4 mmol) LiAlH₄ (80%) in 20 ml THF wurde mit 2 mmol Ester **b** in 20 ml THF versetzt und 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen erfolgte Hydrolyse mit 0,15 ml H₂O, 0,3 ml 10proz.

KOH-Lsg. und 0,15 ml H₂O. Der Niederschlag wurde abfiltriert und 2mal mit 50 ml THF gewaschen. Nach Abdampfen, zuletzt i. HV., wurden die Rohprodukte **c** durch 'flash'-Chromatographie gereinigt ($\varnothing = 3$ cm, Et₂O/CH₃OH 4:1).

4.1.2. *u-1-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-isochinoliny)propanol (u-4c)*. Aus 0,48 g (1,7 mmol) *u-4b*, 0,20 g (60%) *u-4c*. Schmp. 64–66°, Schmp. (Hydrochlorid) 165° (aus EtOH/Et₂O). IR (Hydrochlorid; KBr): 3300s, 3030m, 2960s, 2800 (br.), 1455m, 1440m, 1410m, 1175m, 1120m, 1000m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,13 (s, 4 arom. H); 4,17 (d, *J* = 4,5, CHN); 4,00–3,80 (m, CH–O); 3,30–2,60 (m, ArCH₂CH₂N); 2,40 (br., NH, OH); 1,50–1,17 (m, CH₂); 0,93 (t, *J* = 8, CH₃). ¹³C-NMR (25,2 MHz, CDCl₃; Hydrochlorid): 133,70 (s); 129,88 (d); 129,04 (d); 128,62 (s); 127,79 (d); 127,59 (d); 74,31 (d); 59,86 (d); 41,00 (t); 25,54 (t); 25,41 (t); 10,74 (q). MS: 192 (3, M⁺ + 1), 133 (47), 132 (100), 130 (38), 117 (43), 105 (39), 104 (10), 103 (21), 90 (10), 77 (30), 31 (14). Anal. ber. für C₁₂H₁₈ClNO (227,73): C 63,29, H 7,97, N 6,15; gef.: C 63,09, H 8,00, N 6,07.

4.1.3. *u-1-Phenyl-1-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny)ethanol (u-19c)*. Aus 0,88 g (2,6 mmol) *u-19b*, 0,34 g (57%) *u-19c*. Schmp. (Hydrochlorid) 240° (aus EtOH/Et₂O). IR (KBr; Hydrochlorid): 3300s, 3020m, 2970m, 2780m, 2720m, 1580m, 1490m, 1445m, 1415w, 1370m, 1240m, 1180w, 1130w, 1075m, 1055m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,37–6,87 (m, 9 arom. H); 4,27 (s, CHN); 3,77 (s, NH, OH); 3,00–1,80 (m, ArCH₂CH₂); 1,67 (s, CH₃). ¹³C-NMR (D₂O; Hydrochlorid): 145,27; 137,36; 131,41; 131,31; 130,86; 130,27; 128,92; 128,44; 78,96; 66,18; 42,84; 30,19; 27,59. MS (Hydrochlorid): 254 (< 1, M⁺ – 35), 133 (83), 132 (100), 131 (22), 130 (45), 117 (46), 105 (37), 72 (32), 43 (49), 36 (25). Anal. ber. für C₁₇H₁₉NO · HCl (289,19): C 70,46, H 6,96, N 4,83; gef.: C 70,15, H 6,91, N 4,81.

4.1.4. *l-1-Phenyl-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny)ethanol (l-19c)*. Aus 0,66 g (2,0 mmol) *l-19b*, 0,28 g (51%) *l-19c*. Schmp. (Hydrochlorid) 247° (aus EtOH/Et₂O). IR (KBr; Hydrochlorid): 3350s, 2980m, 2930m, 2800m, 2730m, 1585m, 1490m, 1455m, 1445m, 1430m, 1385m, 1370m, 1250m, 1110m, 1070m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,70–6,90 (m, 8 arom. H); 6,67 (d, *J* = 8, H–C(8)); 4,63 (s, NH, OH); 4,47 (s, CHN); 3,53–2,47 (m, ArCH₂CH₂N); 1,40 (s, CH₃).

4.2. *Mit KOH*. 4.2.1. *Allgemeine Arbeitsvorschrift 5 (AAV 5)*. Zu einer Lsg. von 4,5 mmol Ester **b** in 20 ml EtOH wurde eine Lsg. von KOH (13,5 mmol) in 12 ml H₂O gegeben und während der angegebenen Zeit unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen, worauf man nochmals mit H₂O schüttelte. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und eingedampft.

4.2.2. *u-α-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-isochinoliny)benzyl-alkohol (u-8c)*. Aus 0,57 g (1,8 mmol) *u-8b*, 0,18 g (66%) *u-8c*. Schmp. 73–75°, Schmp. (Hydrochlorid) 198° (aus EtOH/Et₂O). IR (KBr; Hydrochlorid): 3260s, 3030m, 2940m, 2740s, 2660m, 1600m, 1500m, 1450m, 1060m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃/D₂O): 7,37–6,90 (m, arom. H); 5,03 (d, *J* = 4,5, CH–O); 4,33 (d, *J* = 4,5, CHN); 2,90–2,70 (m, CH₂N); 2,63–2,33 (m, ArCH₂). ¹³C-NMR (D₂O; Hydrochlorid): 140,63 (s); 135,63 (s); 131,70 (d); 131,50 (d); 131,38 (d); 131,17 (d); 129,92 (s); 129,13 (d); 129,01 (d); 76,20 (d); 62,30 (d); 42,33 (t); 27,29 (t). MS: 240 (< 1, M⁺ + 1), 159 (12), 133 (12), 132 (100), 117 (20), 105 (14), 79 (11), 77 (28), 51 (14). Anal. ber. für C₁₆H₁₈ClNO (275,79): C 69,69, H 6,58, N 5,08; gef.: C 69,77, H 6,71, N 5,01.

4.2.3. *l-α-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-isochinoliny)benzyl-alkohol (l-8c)*. Aus 0,72 g (2,2 mmol) *l-8b*, 0,34 g (64%) *l-8c*. Schmp. 102–105°, Schmp. (Hydrochlorid) 207° (aus EtOH/Et₂O). IR (KBr; Hydrochlorid): 3300s, 3060m, 2930s, 2750s, 2650w, 1575m, 1495m, 1455m, 1045s, 1025m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃/D₂O): 7,36–6,90 (m, 9 arom. H); 5,03 (d, *J* = 4,5, CH–O); 4,33 (d, *J* = 4,5, CHN); 2,90–2,70 (m, CH₂N); 2,63–2,33 (m, ArCH₂). ¹³C-NMR (25,2 MHz, D₂O; Hydrochlorid): 139,19 (s); 133,34 (s); 129,76 (d); 129,28 (d); 128,92 (d); 128,27 (d); 127,67 (d); 127,38 (d); 73,60 (d); 61,12 (d); 39,63 (t); 25,37 (t). MS: 221 (1, M⁺ – 18), 133 (11), 132 (100), 129 (12), 116 (11), 104 (10), 76 (12), 27 (30). Anal. ber. für C₁₆H₁₇N · HCl (275,79): C 69,69, H 6,58, N 5,08; gef.: C 69,61, H 6,52, N 4,97.

4.2.4. *u-2-Brom-α-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny)benzyl-alkohol (u-9c)*. Aus 1,8 g (4,5 mmol) *u-9b* nach 4 h 1,2 g (75%), *u-9c*. Schmp. 125–126° (aus Et₂O). IR (CHCl₃): 3340w (br.), 3060m, 3000m, 2930s, 2850m, 1605w, 1590w, 1570m, 1490m, 1450s, 1435s, 1130s, 1025s. ¹H-NMR (90 MHz, CHCl₃): 8,35–8,10 (m, 1 arom. H); 7,75–7,10 (m, 7 arom. H); 6,15 (d, *J* = 10,5, CH–O); 5,23–4,86 (m, CHN, OH); 3,40–2,66 (m, ArCH₂CH₂N, NH); 1,27 (s, *t*-Bu). MS: 318 (< 1, M⁺ + 1), 132 (100), 117 (30,6), 105 (24,8), 77 (35,5), 51 (12,9).

4.2.5. *u-2-Brom-α-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-methylenedioxy-1-isochinoliny)benzyl-alkohol (u-14c)*. Aus 0,2 g (0,45 mmol) *u-14b* nach 3 h 0,14 g (86%) *u-14c*. Schmp. 125–126° (aus Et₂O). IR (CHCl₃): 3600w, 3350w (br.), 2900m, 2780w, 1500m, 1480s, 1380m, 1250m, 1040s. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,68–7,03 (m, 4 arom. H); 6,56 (s, H–C(5)); 5,98 (s, H–C(8)); 5,81 (s, OCH₂O); 5,13 (d, *J* = 4,5, CH–O); 4,45 (d, *J* = 4,5, CHN); 3,46–2,16 (m, ArCH₂CH₂NH). MS: 346 (< 1, M⁺ – 16), 344 (M⁺ – 14), 176 (100), 146 (1,7), 77 (5,9), 51 (2,9). Anal. ber. für C₁₇H₁₆BrNO₃ (362,23): C 56,37, H 4,45, N 3,87; gef.: C 56,13, H 4,28, N 3,78.

4.2.6. 1-2-Brom- α -(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-methylenedioxy-1-isochinolinyl)benzyl-alkohol (*l*-14c). Aus 1,2 g (2,49 mmol) *l*-14b nach 3 h 0,81 g (90%) *l*-14c, Schmp. 166–168° (aus Et₂O/CH₂Cl₂). IR (CHCl₃): 3340 (br.), 3000m, 2960m, 2900m, 2780w, 1500m, 1482s, 1385m, 1330m, 1305m, 1068s, 1042m, 935m, 840m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,77–7,05 (m, 4 arom. H); 6,87 (s, H–C(5)); 6,63 (s, H–C(8)); 5,95 (s, OCH₂O); 5,33 (d, *J* = 3, CH–O); 4,43–4,24 (m, CHN); 3,47–2,37 (m, ArCH₂CH₂N). MS: 362 (< 1, *M*⁺ + 1), 176 (100), 118 (4), 91 (4,5), 77 (6,1), 51 (3,1). Anal. ber. für C₁₇H₁₆BrNO₃ (362,23): C 56,37, H 4,45, N 3,87; gef.: C 56,24, H 4,46, N 3,71.

4.2.7. 1-2-Brom-3,4-dimethoxy- α -(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-methylenedioxy-1-isochinolinyl)benzyl-alkohol (*l*-15c). Aus 1 g (2 mmol) *l*-15b nach 2 h 0,73 g (86,5%) *l*-15c, Schmp. (Oxalat) 197–199° (aus CH₃OH). IR (CHCl₃): 3340 (br.), 3000m, 2940m, 2840m, 2780w, 1590m, 1480s, 1260m, 1040s, 940m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,29, 6,91 (AB, *J*_{AB} = 9,5, H–C(5), H–C(6)); 6,70 (s, H–C(5')); 6,53 (s, 1 H, H–C(8')); 5,86 (s, OCH₂O); 5,21 (d, *J* = 3, CH–O); 4,30–4,10 (m, CHN); 3,88 (s, CH₃O); 3,83 (s, CH₃O); 3,40–2,36 (m, NH, OH, ArCH₂CH₂N). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 152,92; 146,28; 146,03; 134,09; 129,67; 128,31, 123,11; 118,34; 111,44; 108,63; 106,53; 100,67; 74,36; 60,44; 59,47; 56,19; 41,01; 30,02. MS: 422 (< 1, *M*⁺ + 1), 176 (100), 149 (2,7), 118 (2,9), 91 (3,1). Anal. ber. für C₁₉H₂₀BrNO₅·(COOH)₂ (512,31): C 49,23, H 4,33, N 2,73; gef.: C 49,35, H 4,32, N 2,71.

5. Ushinsunin und Oliverolin (Schema 4). – 5.1. N-Methylierung der Aminoalkohole *u*-14c und *l*-14c. 5.1.1. *u*-2-Brom- α -(1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-6,7-methylenedioxy-1-isochinolinyl)benzyl-alkohol (*u*-20). Eine Lsg. von 0,43 g (1,17 mmol) *u*-14c, 5 ml Formalin-Lsg. und 50 ml CH₃OH wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlenlassen gab man in kleinen Portionen NaBH₃CN (insgesamt 112 mg) zu und dann tropfenweise 6*N* HCl, bis ein pH von ca. 3 erreicht war. Die Lsg. wurde 3 h bei RT. gerührt. Das Lsgm. wurde eingedampft und der Rückstand in CH₂Cl₂ gelöst. Die org. Phase wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. gut gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Nach Kristallisation aus Et₂O erhielt man 0,35 g (79%) *u*-20 vom Schmp. 129,5–130,5°. IR (CHCl₃): 3400 (br.), 3000m, 2940s, 2910s, 2860m, 2840m, 2800m, 1610m, 1510s, 1465s, 1375s, 1350m, 1260s, 1140s, 1070m, 1010s, 865m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,76–7,45 (m, 1 arom. H); 7,36–6,93 (m, 3 arom. H); 6,55 (s, H–C(5)); 5,86–5,37 (m, OCH₂O); 5,35 (d, *J* = 3, CH–O); 4,03 (d, *J* = 3, CHN); 3,90–3,38 (br. s, OH); 2,70 (s, CH₃); 3,36–2,36 (m, ArCH₂CH₂N). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 145,69; 144,41; 139,59; 132,12; 131,03; 129,85; 128,72; 126,84; 124,94; 121,66; 109,23; 107,75; 100,42; 73,51; 67,08; 51,55; 43,65; 30,28. MS: 376 (< 1, *M*⁺ + 1), 190 (100), 132 (2,6), 77 (4,2), 51 (1,9), 42 (7,8). Anal. ber. für C₁₈H₁₈BrNO₃ (376,25): C 57,46, H 4,82, N 3,72; gef.: C 57,57, H 4,95, N 3,63.

5.1.2. 1-2-Brom- α -(1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-6,7-methylenedioxy-1-isochinolinyl)benzyl-alkohol (*l*-20). Nach 5.1.1 aus 0,57 g (1,57 mmol) *l*-14c, 0,43 g *l*-20, Schmp. 145–146° (aus Et₂O/CH₂Cl₂). IR (CHCl₃): 3340 (br.), 3000w, 2950m, 2890m, 2810w, 2770w, 1500m, 1480s, 1380m, 1115m, 1040s, 1025m, 960w, 940w. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,80–7,03 (m, 4 arom. H); 6,55 (s, H–C(5)); 5,88–5,76 (m, OCH₂O); 5,63 (s, H–C(8)); 4,96 (d, *J* = 8, 1 H, CH–O); 4,88–4,43 (m, OH); 3,46 (d, *J* = 8, CHN); 3,60–2,56 (m, ArCH₂CH₂N); 2,45 (s, CH₃). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 145,49; 140,82; 132,42; 129,07; 127,81; 127,59; 125,42; 124,70; 108,34; 108,25; 100,53; 74,08; 69,91; 45,79; 42,72; 23,98. MS: 376 (< 1, *M*⁺ + 1), 190 (100), 176 (2,2), 160 (2,2), 132 (2,2), 77 (6,0), 51 (3,3), 42 (11,1). Anal. ber. für C₁₈H₁₈BrNO₃ (376,25): C 57,46, H 4,82, N 3,72; gef.: C 57,50, H 4,72, N 3,67.

5.2. Cyclisierungen zu (±)-Ushinsunin und (±)-Oliverolin. – 5.2.1. (±)-Ushinsunin. Eine Lsg. von 100 mg (0,26 mmol) *u*-20 in 125 ml 3proz. HCl-Lsg. wurde 3 h unter N₂ durch Quarz-Filter bestrahlt (125-W-Hochdruck-Quecksilber-Lampe). Die Lsg. wurde mit NH₃-Lsg. basisch gemacht, mit CHCl₃ extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde mit 'flash'-Chromatographie (Et₂O/MeOH: 9:1) gereinigt. Nach Umkristallisation aus Et₂O erhielt man 19,9 mg (26%) (±)-Ushinsunin. Schmp. 144–145° ([41]: 144–145°). IR (KBr): 3400 (br.), 2955m, 2900m, 2860m, 2780w, 1575w, 1500m, 1450s, 1420m, 1380m, 1345m, 1310m, 1260s, 1220s, 1190m, 1100m, 1045s, 965m, 940s, 910m. ¹H-NMR (300,13 MHz, CDCl₃): 8,16–8,13 (m, 1 arom. H); 7,45–7,25 (m, 3 arom. H); 6,55 (s, H–C(4)); 6,08, 5,92 (2d, *J* = 1,5, OCH₂O); 4,86 (d, *J* = 2,5, H–C(8)); 3,26 (d, *J* = 2,5, H–C(7a)); 3,10–2,61 (m, CH₂(5), CH₂(6)); 2,59 (s, CH₃N). MS: 295 (28,8, *M*⁺), 277 (22,2), 252 (19,3), 190 (46,4), 165 (15), 129 (13,3), 105 (13,9), 91 (18), 57 (100). Anal. ber. für C₁₈H₁₇NO₃ (295,34): C 73,20, H 5,80, N 4,74; gef.: C 73,09, H 5,82, N 4,70.

5.2.2. (±)-Oliverolin. Analog 5.2.1 aus 200 mg (0,52 mmol) *l*-20, 55 mg (35%) (±)-Oliverolin, Schmp. (Hydrat) 162–163° ([41]: 162–163°). IR (KBr): 3400 (br.), 3060 (br.), 2980w, 2930m, 2880m, 2850m, 2790m, 1610w, 1575w, 1510m, 1490s, 1445s, 1420s, 1270m, 1225s, 1210s, 1060s, 1045m, 1035m, 940m, 920m. ¹H-NMR (300,13 MHz, CDCl₃): 7,97–7,94 (m, 1 arom. H); 7,66–7,63 (m, 1 arom. H); 7,31–7,26 (m, 2 arom. H); 6,50 (s, H–C(4)); 6,00, 5,87 (2d, *J* = 1,4, OCH₂O); 4,54 (d, *J* = 12,5, H–C(8)); 3,41 (d, *J* = 12,5, H–C(7a)); 2,97–2,45 (m, CH₂(5), CH₂(6)); 2,49 (s, CH₃). MS: 296 (54,4, *M*⁺ + 1), 295 (29,3), 253 (36,2), 194 (28,6), 191 (34,2), 166 (12,4), 150 (100), 106 (26,2), 92 (3,6). Anal. ber. für C₁₈H₁₇NO₃·H₂O (313,35): C 69,00, H 5,43, N 4,47; gef.: C 69,18, H 5,44, N 4,37.

6. Epiophiocarpin (Schema 6). – 6.1. *u-8-Oxoepiophiocarpin* (**25**). Eine Mischung von 300 mg (0,68 mmol) **21**, 15 ml CH₃OH und einer Lsg. von 0,5 g KOH in 3 ml H₂O wurde 3 Tage auf 60° erhitzt. Das Gemisch wurde mit H₂O verdünnt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten org. Phasen (MgSO₄) und Abdampfen wurde des Rohprodukt aus CH₃OH umkristallisiert: 0,198 g **25** (80%), Schmp. 204–206°. IR (KBr): 3350 (br.), 2930_m, 1620_s, 1575_m, 1482_s, 1422_m, 1272_s, 1260_s, 1242_s, 1085_m, 1032_s. ¹H-NMR (300, 13 MHz, CDCl₃): 7,35 (*d*, *J* = 8, 1 arom. H); 7,08 (*d*, *J* = 8,6, 1 arom. H); 6,83 (*s*, 1 arom. H); 6,70 (*s*, 1 arom. H); 5,96–5,93 (*m*, OCH₂O); 5,05–4,98 (*m*, H–C(6)); 4,48–4,39 (*m*, H–C(13), H–C(13a)); 4,00 (*s*, CH₃O); 3,89 (*s*, CH₃O); 2,92–2,68 (*m*, H–C(5), H–C(6)); 2,42 (*d*, *J* = 3,6, H–C(5)); 1,72–1,61 (br. *s*, OH). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 161,98; 153,39; 149,62; 146,89; 145,95; 134,53; 130,32; 125,12; 121,61; 119,20; 115,46; 109,40; 108,62; 101,08; 71,46; 61,84; 61,57; 56,17; 38,50; 30,65. MS: 369 (1,6, M⁺), 351 (3,1), 209 (51,4), 176 (96,9), 172 (37,1), 165 (32,1), 57 (100). Anal. ber. für C₂₀H₁₉NO₆ (369,37): C 65,03, H 5,18, N 3,79; gef.: C 65,08, H 5,44, N 3,59.

6.2. *Epiophiocarpin*. Eine Lsg. von 100 mg (0,27 mmol) **25** in 6 ml THF wurde bei 0° mit kleinen Portionen LiAlH₄ (insgesamt 0,3 g) versetzt und dann 7 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 0° wurde das Gemisch vorsichtig mit 0,8 ml H₂O, 1,1 ml 10proz. KOH-Lsg. und nochmals 0,8 ml H₂O versetzt. Es wurden 10 ml CHCl₃ zugegeben, das Gemisch wurde filtriert und der Filtrerrückstand nochmals mit CHCl₃ gut gewaschen. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Umrkristallisation aus CH₃OH lieferte 77 mg (80%) (±)-Epiophiocarpin, Schmp. 176–177° ([78]: 178–179°). IR (KBr): 3450–3300 (br.), 3000_m, 2800 (br.), 1605_m, 1492_s, 1478_s, 1280_s, 1245_s, 1220_s, 1085_s, 1035_s, 975_m. ¹H-NMR (300,13 MHz, CDCl₃): 7,40 (*s*, H–C(4)); 7,25 (*d*, *J* = 8,3, H–C(11)); 6,86 (*d*, *J* = 8,3, H–C(12)); 6,58 (*s*, H–C(4)); 5,92–5,89 (*m*, OCH₂O); 4,67 (*d*, *J* = 8,1, H–C(13)); 4,09 (*d*, *J* = 15,75, H–C(8)); 3,86 (*s*, CH₃O); 3,84 (*s*, CH₃O); 3,66 (*d*, *J* = 15,75, H–C(8)); 3,47 (*d*, *J* = 8,1, H–C(13a)); 3,14–3,00 (*m*, CH₂(6)); 2,77–2,62 (*m*, CH₂(5)). MS: 356 (< 1, M⁺ + 1), 355 (1,1, M⁺); 337 (1,9), 322 (1,2), 176 (100), 165 (10), 91 (5), 32 (23,5), 28 (97,8). Anal. ber. für C₂₀H₂₁NO₅ (355,39): C 67,59, H 5,96, N 3,94; gef.: C 67,64, H 5,92, N 3,77.

7. Synthese β-Hydrastin (Schema 6). – 7.1. (±)-β-Norhydrastin (**26**). Eine Mischung von 200 mg (0,45 mmol) **21**, 10 ml EtOH und einer Lsg. von 0,2 g KOH in 2 ml H₂O wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit 0,22 ml NH₂NH₂·H₂O versetzt und 15 min weiter erhitzt. Die abgekühlte Lsg. wurde mit 6N HCl sauer gemacht und bei RT. 30 min gerührt, dann mit 10proz. KOH-Lsg. basisch gemacht und mit 3mal 10 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten org. Phasen (MgSO₄) und Abdampfen wurde des Rohprodukt aus Et₂O umkristallisiert. 0,14 g (87%) **26**, Schmp. (Oxalat) 212–213° (aus CH₃OH). IR (CHCl₃): 3400 (br.), 2940_m, 2820_m, 2780_w, 1760_s, 1480_s, 1380_m, 1355_m, 1120_s, 1045_s, 940_m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 6,95, 6,16 (*AB*, *J*_{AB} = 7,5, 2 arom. H); 6,70 (*s*, 1 arom. H); 6,56 (*s*, 1 arom. H); 5,91 (*s*, OCH₂O); 5,61 (*d*, *J* = 3,5, CH–O); 4,43 (*d*, *J* = 3,5, CHN); 4,06 (*s*, CH₃O); 3,83 (*s*, CH₃O); 2,90–2,31 (*m*, ArCH₂CH₂N); 1,96 (*s*, NH). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃): 167,60; 152,24; 147,20; 146,27; 139,83; 130,26; 124,85; 119,08; 118,48; 117,21; 108,82; 106,05; 100,57; 82,38; 61,84; 56,52; 56,37; 40,17; 29,28. MS: 370 (< 1, M⁺ + 1), 193 (3,1), 176 (100), 149 (31,5), 135 (10,8), 86 (25,1), 84 (39,4), 71 (30,8), 57 (56,3), 43 (32). Anal. ber. für C₂₀H₁₉NO₆·(COOH)₂·0,75 H₂O (472,5): C 55,87, H 4,76, N 2,96; gef.: C 56,06, H 4,48, N 3,07.

7.2. β-Hydrastin: N-Methylierung von (±)-β-Norhydrastin nach 5.1.1. Aus 100 mg (0,28 mmol) **26**, 86 mg (83%) (±)-β-Hydrastin, Schmp. 135–137° (aus EtOH; [65]: 132°). IR (KBr): 3450 (br.), 3050_w, 2940_m, 2900_m, 2800_w, 2780_w, 1750_s, 1500_s, 1270_s, 1120_m, 1060_s, 1045_s, 1015_s, 925_m. ¹H-NMR (300,13 MHz, CDCl₃): 7,06 (*d*, *J* = 8,25, 1 arom. H); 6,57 (*s*, 1 arom. H); 6,51 (*d*, *J* = 8,25, 1 arom. H); 6,36 (*s*, 1 arom. H); 5,89 (*m*, OCH₂O); 5,50 (*d*, *J* = 3,9, CH–O); 3,88 (*s*, CH₃O); 3,98 (*d*, *J* = 3,9, CHN); 3,88 (*s*, CH₃O); 2,55 (*s*, CH₃N); 2,94–2,88 (1 H), 2,65–2,58 (2 H), 2,34–2,27 (1 H) (3*m*, ArCH₂CH₂N). ¹³C-NMR (75,47 MHz, CDCl₃): 167,64 (*s*); 152,46 (*s*); 147,93 (*s*); 146,67 (*s*); 145,73 (*s*); 140,66 (*s*); 130,27 (*s*); 124,57 (*s*); 118,53 (*d*); 117,59 (*d*); 104,47 (*d*); 107,72 (*d*); 100,81 (*t*); 82,90 (*d*); 66,06 (*d*); 62,27 (*q*); 56,77 (*q*); 49,04 (*t*); 44,83 (*q*); 26,64 (*t*). MS: 382 (< 0,1, M⁺ – 1), 190 (100), 175 (2), 149 (2,5), 132 (2,8), 84 (10), 74 (19,2), 59 (43,3), 49 (29), 31 (63). Anal. ber. für C₂₁H₂₁NO₆ (383,40): C 65,79, H 5,52, N 3,65; gef.: C 65,56, H 5,79, N 3,61.

8. (±)-Ophiocarpin (Schema 6). – 8.1. *u-(tert-Butyl)-[1,2,3,4-tetrahydro-1-(α-hydroxy-2-hydroxymethyl-3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-methylenedioxyisocholinin-2-yl]-keton* **27**. Eine Lsg. von 2 g (4,4 mmol) **26** in 100 ml THF wurde bei 0° mit 2,7 ml (8,8 mmol) NaAlH₂(OCH₂CH₂OCH₃)₂ versetzt. Nach 1 h Rühren wurde das Gemisch mit 1 ml H₂O versetzt, CH₂Cl₂ wurde zugegeben und mit 2N HCl gewaschen. Nach Trocknen (MgSO₄) und Abdampfen wurde das Rohprodukt aus MeOH umkristallisiert: 1,4 g (70%) **27**, Schmp. 206–208°. IR (KBr): 3380 (br.), 2990_m, 2980_m, 2960_m, 2740_w, 1600_s, 1480_s, 1430_s, 1275_s, 1230_s, 1210_s, 1080_s, 1040_s, 1020_s, 940_m, 915_m. ¹H-NMR (300,13 MHz, CDCl₃): 6,90, 6,77 (*AB*, *J*_{AB} = 8,6, 2 arom. H); 6,73 (*s*, H–C(5)); 6,53 (*s*, H–C(8)); 5,92, 5,91 (2*s*, OCH₂O); 5,78 (*d*, *J* = 4,8 CHN); 5,23 (*t*, *J* = 4,8, CHN); 4,74–4,59 (*m*, CH₂OH); 4,35 (br. *s*, CH–O); 4,35 (br. *s*, OH); 3,84 (*s*, CH₃O); 3,53 (br. *s*, OH); 3,90–3,84 (1 H), 3,34–3,24 (1 H), 2,77–2,68 (1 H), 2,59–2,53 (1 H) (4*m*,

$\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$; 1,16 (s, *t*-Bu). $^{13}\text{C-NMR}$ (75,47 MHz, CDCl_3): 178,08 (s); 152,17 (s); 147,87 (s); 146,77 (s); 145,86 (s); 133,37 (s); 132,01 (s); 127,29 (s); 126,67 (s); 124,25 (d); 111,34 (d); 111,12 (d); 109,12 (d); 107,94 (d); 100,89 (t); 77,46 (d); 61,46 (q); 59,23 (d); 56,35 (t); 55,77 (q); 41,76 (t); 39,08 (s); 28,89 (t); 28,18 (q). MS: 457 (< 1, M^+), 349 (< 1), 260 (92,4), 167 (36,0), 149 (14,5), 57 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_7$ (457,52): C 65,63, H 6,83, N 3,06; gef.: C 65,53, H 6,54, N 2,95.

8.2. 1-2,2-Dimethylpropane-1,2-dihydroxymethyl-3,4-dimethoxy- α -(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-methylenedioxy-1-isoquinolinyl)benzyl)ester (28). Aus 0,74 g (1,6 mmol) **27** nach 1 h (AAV 3), 0,66 g (89%) **28**, Schmp. 195–196° (aus $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Et}_2\text{O}$). IR (KBr): 3420 (br.), 3307m, 3240 (br.), 2960m, 2940m, 2905m, 2840w, 1725s, 1500 (sh), 1480s, 1390m, 1270s, 1140s, 1080s, 1035s, 1010s, 950m, 930m. $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): 6,83–6,16 (m, 4 arom. H, OH, CH–O); 5,06–4,56 (m, CHN, CH_2OH); 3,80 (s, 2 CH_3O); 3,58–2,13 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1,13 (s, *t*-Bu). $^{13}\text{C-NMR}$ (20 MHz, CDCl_3): 176,85; 153,06; 147,50; 147,35; 146,48; 132,81; 128,41; 127,40; 123,16; 122,40; 111,96; 108,32; 107,80; 101,21; 72,47; 61,62; 57,75; 55,75; 55,71; 55,07; 39,98; 38,72; 26,86; 26,61. MS: 458 (< 1, M^+ + 1), 354 (2,2), 337 (2,5), 260 (43,0), 176 (100), 91 (7,5), 57 (79,7), 41 (13,3). Anal. ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_{11} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (565,57): C 57,34, H 6,24, N 2,48; gef.: C 57,22, H 5,90, N 2,49.

8.3. 1-2,2-Hydroxymethyl-3,4-dimethoxy- α -(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-methylenedioxy-1-isoquinolinyl)benzyl-alkohol (29). Hydrolyse mit KOH nach AAV 5. Aus 0,36 g (0,78 mmol) **28** nach 1 h 0,25 g (86%) **29**, Schmp. 162–163° (aus Et_2O). IR (KBr): 3300–3100 (br.), 2940m, 2900m, 2860m, 2840m, 2780w, 1600w, 1580w, 1480s, 1275s, 1255s, 1220s, 1040s, 1020s. $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): 7,00, 6,81 (AB, $J_{AB} = 8$, 2 arom. H); 6,50 (s, H–C(5)); 5,76 (br. s, H–C(8), OCH_2O); 4,91 (d, $J = 7,5$, CH–O); 4,51 (s, CH_2OH); 4,00 (d, $J = 7,5$, CHN); 3,85 (s, 2 CH_3O); 3,66–2,50 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, 2 OH). $^{13}\text{C-NMR}$ (20 MHz, CDCl_3): 152,09; 146,23; 145,07; 142,72; 133,28; 128,84; 127,29; 124,26; 111,65; 108,57; 107,91; 100,51; 72,92; 61,45; 60,35; 55,72; 38,81; 29,23. MS: 354 (< 1, M^+ – 19), 223 (2,4), 176 (100), 149 (54,9), 111 (12,2), 97 (19,6), 83 (22), 71 (32), 57 (57). Anal. ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ (373,40): C 64,33, H 6,21, N 3,75; gef.: C 63,81, H 6,07, N 3,65.

8.4. (\pm)-Ophiocarpin. Analog [62] wurde eine Lsg. von 100 mg (0,27 mmol) **29** in 4 ml CHCl_3 bei 0° mit 0,33 ml SOCl_2 in CHCl_3 (1 ml SOCl_2 in 9 ml CHCl_3) versetzt. Nach 3 h Rühren bei RT. wurde die Lsg. eingedampft, der Rückstand in 5 ml CH_3OH gelöst, mit 0,1 ml ges. NH_3 -Lsg. in CH_3OH versetzt und 1 h bei RT. gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und aus $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ umkristallisiert: 50 mg (50%). Schmp. (Hydrat) 245° ([78]: 252°). IR (KBr): 3300 (br.), 3000m, 2910m, 2830–2750 (Bohmannbanden), 1605m, 1490s, 1480s, 1400m, 1380m, 1220s, 1190s, 1175s, 1040s, 975m, 930m, 820m, 810m. $^1\text{H-NMR}$ (300,13 MHz, CDCl_3): 7,15 (d, $J = 8,4$, H–C(11)); 6,87 (d, $J = 8,4$, H–C(12)); 6,77 (s, H–C(14)); 6,59 (s, H–C(4)); 5,92–5,89 (m, OCH_2O); 4,74 (d, $J = 8,4$, H–C(13)); 4,21 (d, $J = 16$, H–C(8)); 3,87 (s, MeO); 3,86 (s, MeO); 3,66 (br. s, H–C(4)); 3,53 (d, $J = 16$, H–C(8)); 3,20–3,09, 2,75–2,58 (2 m, CH_2 (5), CH_2 (6)); 1,54 (br. s, OH). MS: 355 (< 1, M^+), 337 (5,5), 322 (3,1), 307 (2,2), 278 (2,0), 176 (100), 149 (65,9), 119 (2,8), 57 (15,8). Anal. ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5 \cdot 0,33 \text{H}_2\text{O}$ (360,94): C 66,49, H 6,00, N 3,87; gef.: C 66,56, H 5,95, N 3,80.

9. Diastereoselektive Addition von Tetrahydroisochinolin an Benzaldehyd zu *u*-8c nach der Carboxylat-Methode [69] (Schema 7). – Zu einer Lsg. von 0,5 g (3,8 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin in 30 ml THF wurden bei –75° 2,9 ml 1,3M (3,8 mmol) BuLi in Hexan getropft. Die Lsg. wurde 5 min bei –70° gerührt, auf 0° erwärmt und 5 min bei 0° gehalten. Das erhaltene Li-Tetrahydroisochinolin-Derivat wurde dann zu 50 ml THF (mit CO_2 gesättigt) gegeben; während der Zugabe wurde weiteres CO_2 eingeleitet. Die Lsgm. wurden abgedampft und der Rückstand mit 50 ml Et_2O Hexan 1:9 gewaschen. Nach Zugabe von 30 ml THF wurde die Lsg. auf –75° gekühlt, mit 2,73 ml 1,65M *t*-BuLi in einem Guss versetzt und 30 min bei –20° gerührt (hellgelber Niederschlag). Das Gemisch wurde mit 3,16 ml (8,28 mmol) $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ versetzt [76] und aufwärmen gelassen, bis der Niederschlag gelöst war, und dann wieder auf –75° gekühlt. Nach Zugabe von 0,38 ml (3,8 mmol) Benzaldehyd und 2 h Rühren wurde die Lsg. bei –75° in 30 ml 2N HCl gegeben und nach Aufwärmen mit Et_2O gewaschen. Die wässr. Phase wurde mit 2N NaOH basisch gemacht (pH ca. 11) und mit Et_2O extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten org. Phasen (MgSO_4) und Abdampfen wurde das Rohprodukt an Kieselgel ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{Et}_2\text{O}$ 1:6) chromatographiert. Durch Einengen der vereinigten Produkt-Fractionen erhielt man 0,56 g (62%) *u/l*-8c (86:14).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Seebach, M. A. Syfrig, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 235; *ibid. Int. Ed.* **1984**, *23*, 248.
[2] D. Seebach, I. M. P. Huber, *Chimia* **1985**, *39*, 233.
[3] D. Seebach, R. Imwinkelried, Th. Weber, in 'Modern Synthetic Methods, 1986', Ed. R. Scheffold, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg–New York–Tokyo, 1986, Vol. 4, pp. 125–259.
[4] 'Asymmetric Synthesis', Ed. J. D. Morrison, Academic Press, Orlando, 1983–1985.
[5] U. Schöllkopf, *Angew. Chem.* **1970**, *82*, 795; *ibid. Int. Ed.* **1970**, *9*, 763; D. Hoppe, *ibid.* **1974**, *86*, 878; *ibid. Int. Ed.* **1970**, *13*, 789.
[6] D. Enders, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 1; *ibid. Int. Ed.* **1975**, *14*, 15.
[7] P. Beak, D. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 275.
[8] P. Beak, W. J. Zajdel, D. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 471.
[9] D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 930; *ibid. Int. Ed.* **1984**, *23*, 932; D. Hoppe, C. Gonschorrek, E. Egert, D. Schmidt, *ibid.* **1985**, *97*, 706; *ibid. Int. Ed.* **1985**, *24*, 700; D. Hoppe, Th. Krämer, *ibid.* **1986**, *98*, 171; *ibid. Int. Ed.* **1986**, *25*, 160.
[10] B. Renger, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 2334; s. auch: D. Seebach, K.-H. Geiss, 'J. Organometallic Chem. Library 1', Ed. D. Seyferth, Elsevier, Amsterdam, 1976, S. 1–92.
[11] A. I. Meyers, *Aldrichim. Acta* **1985**, *18*, 59.
[12] A. I. Meyers, L. M. Fuentes, M. Bös, D. A. Dickman, *Chem. Scr.* **1985**, *25*, 25; T. R. Bailey, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 872.
[13] D. Seebach, J. J. Lohmann, M. A. Syfrig, M. Yoshifuji, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1963.
[14] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 696; *ibid. Int. Ed.* **1982**, *21*, 654.
[15] D. Seebach, J. Hansen, P. Seiler, J. M. Gromek, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 1.
[16] J. Hansen, Diss. Nr. 7863, ETH Zürich, 1985.
[17] P. Deslongchamps, 'Stereo-electronic Effects in Organic Chemistry', Ed. J. E. Baldwin, Pergamon Press, Oxford–New York, 1983, Kap. 4.
[18] A. J. Kirby, 'The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen', Eds. K. Hafner, C. W. Rees, B. M. Trost, J.-M. Lehn, P. von Ragué Schleyer und R. Zahradnik, Springer-Verlag, New York, 1983, Kap. C5.
[19] G. Stork, R. M. Jacobson, R. Levitz, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *9*, 771; J. M. Takacs, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2876.
[20] W. Wiegand, E.-G. Herrmann, U. P. Schlunegger, H. Budzikiewicz, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 301.
[21] H. H. Paulsen, W.-P. Trautwein, F. G. Espinosa, K. Heyns, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2822.
[22] L. H. Welsh, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 128; *ibid.* **1949**, *71*, 3500; *ibid.* **1967**, *32*, 119.
[23] J. Attenburrow, D. F. Elliott, G. F. Penny, *J. Chem. Soc.* **1948**, 310; D. F. Elliott, *ibid.* **1949**, 589; D. F. Elliott, *ibid.* **1950**, 62.
[24] J. D. Aebi, Diss. ETH Nr. 7866, Zürich, 1985.
[25] D. Seebach, J. D. Aebi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3311; D. Seebach, J. D. Aebi, M. Gander-Coquoz, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1194.
[26] Th. Weber, Diss. ETH Nr. 8024, Zürich, 1986.
[27] D. Seebach, E. Juaristi, D. D. Miller, Ch. Schickli, Th. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 237.
[28] A. Rüegger, M. Kuhn, H. Lichti, H.-R. Loosli, R. Huguenin, Ch. Quiquerez, A. von Wartburg, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1075.
[29] L. V. Pavlova, F. Y. Rachinskii, *Russ. Chem. Rev.* **1968**, *37*, 587.
[30] M. J. Lyapova, I. G. Porjarlieff, B. J. Kurtev, *J. Chem. Res.* **1981**, 4083.
[31] K. W. Bentley, 'The Chemistry of the Morphine Alkaloids', Clarendon Press, Oxford, 1954; G. Grethe, 'Isoquinolines', part 1, in 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', J. Wiley & Sons, New York, 1981, Vol. 38; T. Kametani, 'The Chemistry of Isoquinoline Alkaloids', Hirokawa-Elsevier, Tokyo, Amsterdam, 1969; F. Santary, 'Alkaloids', Academic Press, New York, 1979, Vol. 17, S. 385; T. Kametani, M. Ihara, *Heterocycles* **1979**, *13*, 479; M. Shamma, 'The Isoquinoline Alkaloids', 'Organic Chemistry', Academic Press, New York, 1972, Vol. 25; M. Shamma, J. L. Maniot, 'Isoquinoline Alkaloids Research', Plenum Press, New York, 1978.
[32] W. G. Kofron, L. M. Baclawski, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879.
[33] M. Pohmakotr, K. H. Geiss, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 1429.
[34] W. H. Pirkle, J. M. Finn, C. Hamper, J. Scheiner, J. R. Pribish, in 'Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry', ACS Symposium Series 185, Ed. E. Eliel, S. Otsuka, Washington, D. C. 1982, S. 245.

- [35] P. Cerutti, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 203.
- [36] A. T. Nielsen, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2498.
- [37] M.-A. Siegfried, H. Hilpert, M. Rey, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 938.
- [38] S. die Lehrbücher von K. Freudenberg, 'Stereochemie', Edition F. Deuticke, Leipzig, 1933, und von E. L. Eliel, 'Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen', Verlag Chemie, Weinheim, 1966.
- [39] S. z. B. die Diskussion von L. M. Jackman, S. Sternhell, in 'Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry', 2nd edn., Pergamon Press, Oxford, 1969.
- [40] T. Kametani, H. Matsumoto, Y. Satoh, H. Nemoto, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, *1*, 376.
- [41] S. V. Kessar, T. Mohammad, Y. P. Gupta, *J. Indian Chem. Soc., Sect. B* **1983**, *22*, 321; S. V. Kessar, Y. P. Gupta, V. S. Yadav, M. Narula, T. Mohammad, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3307.
- [42] R. Imwinkelried, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1496.
- [43] J. Kunitomo, M. Miyoshi, E. Yoge, T. H. Yang, C. M. Ken, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 1502.
- [44] S. McLean, D. Dime, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 924.
- [45] D. Dime, S. McLean, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1569.
- [46] A. Adesomaju, W. A. Davis, R. Rajaraman, J. C. Pelletier, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3220.
- [47] S. V. Kessar, T. Mohammad, Y. P. Gupta, *Indian J. Chem., Sect. B* **1983**, *22*, 321.
- [48] S. V. Kessar, Y. P. Gupta, M. Narula, T. Mohammad, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3307.
- [49] R. H. F. Manske, *Can. J. Res. (B)* **1939**, *17*, 51.
- [50] T. R. Govindachara, S. Rajadurai, *J. Chem. Soc.* **1957**, 557; T. R. Govindachari, S. Rajadurai, M. Sobramanian, N. Viswanathan, *ibid.* **1957**, 2943.
- [51] I. W. Elliot, *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, *4*, 639.
- [52] T. Kametani, H. Matsumoto, Y. Satoh, H. Nemoto, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 376.
- [53] R. Marsden, D. B. MacLean, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2063.
- [54] N. S. Narasimhan, R. S. Mali, B. K. Kulkarni, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1975.
- [55] H. Neumann, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2785.
- [56] Th. Weller, D. Seebach, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 935; Th. Weller, Diss. Nr. 6916, ETH Zürich, 1981.
- [57] G. D. Pandey, K. P. Tiwari, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1213.
- [58] A. K. Sinhabatu, R. T. Borchardt, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2356.
- [59] a) D. W. Hughes, H. L. Holland, D. B. MacLean, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 2252; b) E. Hope, F. L. Pyman, F. G. P. Remfry, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1931**, 236.
- [60] C. E. Slemon, L. C. Hellwig, J.-P. Rieder, E. W. Hoskins, D. B. MacLean, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 3055.
- [61] T. Shono, H. Hamaguchi, M. Sasaki, S. Fujita, K. Nagami, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1621.
- [62] M. Ohta, H. Tani, S. Morozumi, *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 1072.
- [63] C. Tani, *Jpn. J. Pharmacol.* **1978**, *98*, 1243.
- [64] R. H. F. Manske, *Can. J. Res.* **1933**, *9*, 436.
- [65] S. Safe, H. Y. Moir, *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 160.
- [66] A. R. Battersby, H. Spencer, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 11.
- [67] R. H. F. Manske, *Can. J. Chem.* **1938**, *16B*, 89.
- [68] a) A. R. Katritzky, K. Akutagawa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5935; b) A. R. Katritzky, K. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6808; c) A. R. Katritzky, K. Akutagawa, *Synthesis* **1987**, 415.
- [69] A. R. Katritzky, K. Akutagawa, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2571.
- [70] R. Naef, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 135.
- [71] Th. Weber, R. Aeschmann, Th. Maetzke, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1365.
- [72] R. Häner, Th. Maetzke, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1655.
- [73] a) N. A. Lange, W. E. Hamburger, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 3865; b) M. Erne, F. Ramirez, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 912; c) J. S. Buck, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1769.
- [74] A. K. Sinhabatu, R. T. Borchardt, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2356.
- [75] A. Bongini, G. Cardillo, M. Orena, S. Sandri, *Synthesis* **1979**, 618.
- [76] M. Pohmakotr, K. H. Geiss, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 1429.
- [77] D. B. MacLean, R. I. Zalewski, J. J. Skolik, *Nat. Prod. Chem.* **1984**, *S*, 113–124.
- [78] K. Iwasa, M. Sugiura, N. Takao, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4275.