

## Umwandlung von Phthalidisochinolinalkaloiden in Benzazepinalkaloide, 1. Mitt.<sup>1</sup>

Von

W. Klötzer\* \*\*, S. Teitel, J. Blount und A. Brossi

Aus dem Chemical Research Department, Hoffmann-La Roche Inc.  
Nutley, NJ 07110, USA

(Eingegangen am 5. November 1971)

### *Conversion of Phthalideisoquinolines into Benzazepine Alkaloids*

As a model for the planned conversion of phthalideisoquinoline alkaloids into natural benzazepine alkaloids (rheadine type), nornarceine **2a** or its ethyl ester **2b** [obtained from (—)-narcotine, **1**]<sup>2</sup> have been transformed into the rheadane **8b**<sup>1</sup>. The aromatic substitution pattern of **8b** has not yet been observed in nature.

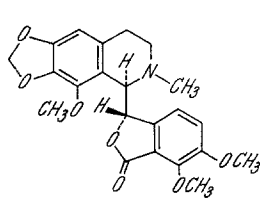
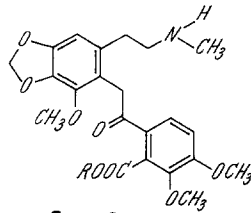
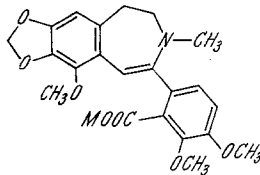
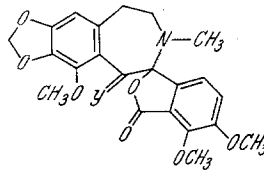
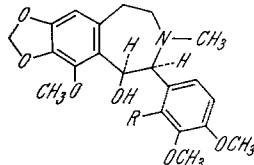
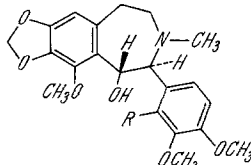
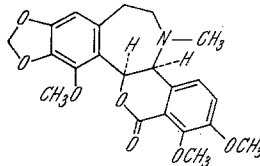
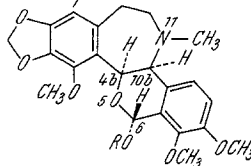
Als Modell für die geplante Umformung von Phthalidisochinolinalkaloiden in natürliche Benzazepinalkaloide (Rheadinalkaloide) wird das aus (—)-Narcotin zugängliche Nornarcein **2a** oder dessen Äthylester **2b**<sup>2</sup> in das Rheadan **8b**<sup>1</sup> übergeführt. Ein Rheadan mit dem aromatischen Substitutionsmuster von **8b** wurde bisher in der Natur noch nicht aufgefunden.

Alkaloide vom Rheadintyp wurden bis zum Jahre 1965 für Isochinolinverbindungen gehalten, dann aber als Benzazepine erkannt<sup>3</sup>. Etwa zur selben Zeit wurden auch Biogenesen<sup>3, 4, 5</sup> diskutiert, von denen eine<sup>3</sup> in wesentlichen Teilen der in dieser Arbeit ausgeführten Modellsynthese entspricht.

Das lange bekannte Nornarcein<sup>6</sup> **2a**, das kürzlich von uns nach einer verbesserten Methode<sup>2</sup> hergestellt wurde, zeigt in 2*n*-NaOH bei 20° innerhalb von 24 Stdn. eine Veränderung des UV-Spektrums, wobei die ursprüngliche Bande von **2a** bei 275 nm langsam verschwindet und eine neue, dem Na-Salz **3a** entsprechende bei 325 nm entsteht. Die gleiche Reaktion läßt sich mit **2a** oder dessen Äthylester **2b**<sup>2</sup> bei Wasserbadtemp. innerhalb von 2 Stdn. erreichen. Das dabei entstehende Dihydrobenzazepin-Natriumsalz **3a** kann durch seine Schwerlöslichkeit in verd. NaOH von dem im Cyclisierungsgleichgewicht noch zu etwa 15% vor-

\* Herrn Prof. Dr. O. Kratky zum 70. Geburtstag gewidmet.

\*\* Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck.

**1****2a:** R = H**2b:** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (HCl-Salz)**3a:** M = Na**3b:** M = Rb**4a:** γ = 2H**4b:** γ = 0**5a:** R = -COOH**5b:** R = -CH<sub>2</sub>OH**6a:** R = -COOH**6b:** R = -CH<sub>2</sub>OH**7****8a:** R = H**8b:** R = CH<sub>3</sub>**8c:** Methajodid von 8a

handenen Nornarcein-Natriumsalz leicht getrennt werden. Die angegebene Struktur für **3 a** wurde durch Röntgenkristallographie<sup>1</sup> des entsprechenden Rubidiumsalses **3 b** gesichert. Wird die wässrige Lösung von **3 a** mit der äquivalenten Menge Mineralsäure oder überschüssiger Essigsäure behandelt, addiert sich das arom. Carboxyl an den Azepinring zum Spirolacton **4 a**. Die Einwirkung von überschüssiger Mineralsäure auf **3 a** (und **4 a**) führt hingegen unter hydrolytischer Ringöffnung des Azepinringes zum Nornarcein **2 a** zurück. Das im festen Zustand stabile **4 a** autoxydiert sich in alkoholischer Lösung zum Keto-spirolacton **4 b**. Dieses wird mit LiBH<sub>4</sub> zum trennbaren Gemisch der

*cis*- und *trans*-Aminoalkohole **5 a** und **6 a** reduziert. Die Dehydratisierung der *cis*-Verbindung **5 a** in mineral-saurer Lösung oder mit Essigsäureanhydrid führt zum *cis*-Lacton **7**. Auch die *trans*-Verbindung **6 a** ergibt bei der Cyclisierung in verd. HCl das *cis*-Lacton **7**<sup>7</sup>. Cyclisierungsversuche unter neutralen Bedingungen an **6 a** (z. B. thermisch oder mit Carbonyldiimidazol) führen nicht zum erwarteten *trans*-Lacton; aus dem Reaktionsgemisch kann als Hauptprodukt rac.  $\alpha$ -Narcotin (**1**) (Ringverengung zum Isochinolin) isoliert werden.

Die vorsichtige Hydridreduktion des Lactons **7** ergibt neben der *cis*-Verbindung **5 b** als Hauptprodukt das Lactol **8 a**. Die angegebene sterische Anordnung an den C-Atomen **4 b**, **10 b** und **6** wurde durch Röntgenkristallographie<sup>1</sup> des entsprechenden Methojodides **8 c** erhärtet. Acetalisierung von **8 a** führt schließlich zu **8 b**, welches durch milde Hydrolyse wieder in **8 a** zurückverwandelt werden kann.

Wir danken Dr. R. P. W. Scott und dem Stab der Physikalisch-Chemischen Abteilung für die analytischen und spektroskopischen Daten und Mrs. Julia Cheung und Mr. J. Borgese für technische Hilfe.

### Experimenteller Teil\*

#### 6-(6,7-Dihydro-10-methoxy-7-methyl-5H-1,3-dioxolo[4,5]benzo[d]azepin-8-yl)-2,3-dimethoxy-benzooesaures Natrium (**3 a**) und Rubidium (**3 b**)

76,2 g Nornarceinäthylester-Hydrochlorid \*\*, <sup>2</sup> (**2 b**) werden am siedenden Wasserbad mit 760 ml 2*n*-NaOH 2 ½ Stdn. erhitzt. Nach 2stdg. Kühlen auf 0° wird vom ausgefallenen Salz filtriert und dieses mit 2*n*-NaOH gewaschen. Ausb. 84%, Schmp. 190—196° (Monohydrat aus 1*n*-NaOH).

UV (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  210 nm ( $\epsilon = 51\,400$ ), 325 nm ( $\epsilon = 10\,600$ ).

IR (KBr): 1585 cm<sup>-1</sup> (Carboxylat). NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta = 2,84$  (s, 3H, NCH<sub>3</sub>);  $\delta = 4,19$  (3 s, 9 H, 3 OCH<sub>3</sub>);  $\delta = 6,13$  (s, 1H, Vinylproton);  $\delta = 6,19$  (s, 2 H, O—CH<sub>2</sub>—O). Durch Neutralisieren des Filtrates mit Essigsäure lassen sich 11 g Nornarcein (**2 a**) ausfällen.

Das für die Röntgenkristallographie<sup>1</sup> benötigte Rubidiumsalz (Dihydrat) **3 b** wird nach obiger Methode mit 2*n*-RbOH erhalten und zeigt im wesentlichen die gleichen spektroskopischen Daten wie **3 a**.

#### 6',7',8',9'-Tetrahydro-4,4',5-trimethoxy-7'-methyl-spiro[phthalan-1,6'-(5'H-1,3-dioxolo[4,5]benzo[d]azepin)]-3-on (**4 a**)

Das im vorhergehenden Versuch erhaltene **3 a** wird in 450 ml warmem Wasser gelöst, mit 15 ml Eisessig versetzt, die Fällung nach 30 Min. isoliert und mit 500 ml Wasser und etwas Äther gewaschen. 54 g **4 a**, Schmp. 169—171° (aus Alkohol, unter N<sub>2</sub>). *R<sub>f</sub>* 0,62\*\*\*.

\* Alle Verbindungen zeigten akzeptable Analysenwerte.

\*\* Die Verwendung von freiem Nornarcein **2 a**<sup>2</sup> im gleichen Molverhältnis ergibt dasselbe Resultat.

\*\*\* Alle *R<sub>f</sub>*-Werte in der vorliegenden Abhandlung beziehen sich auf DC, Benzol/Essigester 1 : 1, Silicagel Camag.

IR (KBr): 1760  $\text{cm}^{-1}$  (Lacton). NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,02$  (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ );  $\delta = 3,15, 3,44$  (d, 2 H,  $\text{CH}_2$ , *AB*-System,  $J = 15$  Hz);  $\delta = 2,8-3,25$  (m, 4 H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ );  $\delta = 3,79, 3,91, 4,10$  (3 s, 9 H, 3  $\text{OCH}_3$ );  $\delta = 5,98$  (s, 2 H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ );  $\delta = 6,39$  (s, 1 H, arom.);  $\delta = 7,0-7,21$  (q, 2 H, arom.,  $J = 8,5$  Hz). *MS*:  $m/e$  413 ( $M^+$ ).

*Normarcein (2 a) aus 3 a oder 4 a*

500 mg **4 a** werden mit 12 ml 0,5*n*-HCl 30 Min. am Wasserbad erwärmt; die Lösung wird mit  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert, wobei man 450 mg Normarcein (**2 a**) erhält. An Stelle von **4 a** kann auch das Na-Salz **3 a** eingesetzt werden.

*6',7',8',9'-Tetrahydro-4,4',5-trimethoxy-7'-methyl-spiro-[phthalan-1,6'-(5'H-1,3-dioxolo[4,5-b]benzo[d]azepin)]-3,5'-dion, 4 b*

Die Lösung von 50 g **4 a** in 875 ml heißem Tetrahydrofuran wird mit 875 ml Alkohol versetzt und filtriert\*. Über die Oberfläche der auf zwei 2-l-Rundkolben verteilten Lösung wird für 10 Tage ein sehr langsamer Luftstrom geleitet, wobei meist am 3. Tag Kristallisation einsetzt. Nach der angegebenen Zeit wird vom an der Kolbenwand haftenden **4 b** dekantiert, der Rückstand mit etwas Alkohol gewaschen und filtriert; 21,6 g **4 b**, Schmp. 186° (Zers.).

Die vereinten Mutterlaugen, welche neben **4 b** ( $R_f$  0,86) noch **4 a** ( $R_f$  0,62) enthalten, werden weitere 5 Tage luftoxidiert und dann auf etwa 200 ml eingengt, wobei weitere 8,5 g **4 b**, Schmp. 180—186° (Zers.) kristallisieren (Gesamtausb. 50—60%, Schmp. 186—190° [Zers., aus Alkohol]).

UV ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ):  $\lambda_{\text{max}} = 215$  nm ( $\epsilon = 49\,000$ ), infl. 245 nm ( $\epsilon = 14\,000$ ),  $\lambda_{\text{max}} = 312$  nm ( $\epsilon = 7\,100$ ).

IR (KBr): 1760  $\text{cm}^{-1}$  (Lacton), 1710  $\text{cm}^{-1}$  (Keton). Raman (4480 Å, Pulver) 1750  $\text{cm}^{-1}$  (vs), 1705  $\text{cm}^{-1}$  (s).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,88-3,22$  (m, 4 H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ). *MS*:  $m/e$  427 ( $M^+$ ).

*6-(5,6-cis-6,7,8,9-Tetrahydro-5-hydroxy-4-methoxy-7-methyl-5H-1,3-dioxolo[4,5-d]benzo[d]azepin-6-yl)-2,3-dimethoxy-benzoesäure (5 a) und entsprechende 5,6-trans-Verbindung (6 a)*

4 g  $\text{LiBH}_4$  in 100 ml Tetrahydrofuran (*THF*) werden in eine heiß bereitete, dann auf 0° gekühlte Lösung von 20,4 g **4 b** in 500 ml *THF* unter Rühren eingetropft. Nach 14stdg. Stehen bei Raumtemp. wird im Vak. eingedampft, der Rückstand mit 150 ml Wasser 10 Min. am Wasserbad erhitzt, nach 2 Stdn. Stehen bei Raumtemp. filtriert, das Filtrat mit 20 ml Eisessig versetzt und weitere 20 Min. am Wasserbad erhitzt. Die entstandene Fällung wird (nach raschem Abkühlen auf 20°) isoliert; 16,8 g **5 a** vom Schmp. 258—260° (Zers., aus verd. Alkohol).

IR (KBr): 1590  $\text{cm}^{-1}$  (Carboxylat).

NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , NaOD):  $\delta = 4,93, 5,62$  (d's, 2 H,  $J = < 1$  Hz).

Das essigsäure Filtrat wird 2 Stdn. auf 0° gekühlt, wobei 2,0 g 5,6-*trans*-Aminosäure (**6 a**) kristallisieren. Schmp. 173—176° (mit 1,5  $\text{H}_2\text{O}$ , aus verd. Alkohol); Schmp. 225° (wasserfrei aus absol. Alkohol).

IR (KBr): 1585  $\text{cm}^{-1}$  (Carboxylat).

NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , NaOD):  $\delta = 4,69, 5,81$  (d's, 2 H,  $J = 4$  Hz).

\* Die Lösung muß von Impfkristallen des Startmaterials **4 a** befreit werden, da es sonst zusammen mit dem Oxidationsprodukt **4 b** kristallisiert.

*4b,10b-cis-4,7,8-trimethoxy-6-oxo-11-methyl-1,3-dioxolo[4,5-b]rheadan (7)*

20 g **5 a**, 370 ml  $\text{CHCl}_3$ , 14 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  und 0,1 g p-Toluolsulfonsäure werden 20 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen und eingedampft. Der ölige Rückstand gibt beim Digerieren mit 50 ml Alkohol 16,8 g **7**, Schmp. 218—220° (aus Alkohol).  $R_f$  0,54.

UV ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  216 nm ( $\epsilon = 65\,500$ ), infl. 240 nm ( $\epsilon = 14\,000$ ), 292 nm ( $\epsilon = 3\,700$ ), 308 nm ( $\epsilon = 3\,650$ ).

IR (KBr):  $1735\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta$ -Lacton).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,06, 5,90$  (d's, 2 H,  $J = < 1$  Hz). MS:  $m/e$  413 ( $M^+$ ).

Auch durch 24stdg. Stehen einer Lösung von **5 a** in 1*n*-HCl läßt sich bei Aufarbeitung auf Basen **7** in guter Ausb. erhalten.

*rac.  $\alpha$ -Narcotin (1) aus 6 a*

1,9 g *trans*-Aminosäure **6 a** werden in 4 ml Paraffinöl 35 Min. auf 180° (Badtemp.) erhitzt, der erkaltete Ansatz mit Petroläther verdünnt und filtriert. Der Filtrerrückstand wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst, mit 0,5*n*-NaOH und Wasser gewaschen, die organische Phase eingedampft und der Rückstand aus 120 ml Alkohol umgelöst. Man erhält 0,7 g *rac.  $\alpha$ -Narcotin* (Gnoscopin, **1**), Schmp. 233—234°. **1** ist nach Mischprobe, IR-, UV-, NMR- und Massenspektrum identisch mit Gnoscopin<sup>6</sup>.

*cis-Lacton 7 aus trans-Aminosäure 6 a*

200 mg **6 a** werden in 5 ml 1*n*-HCl gelöst, die Lösung nach 24 Stdn. (Raumtemp.) mit 1*n*-NaOH bei 0° alkalisiert und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Eindampfrückstand (50 mg) ist identisch mit **7**. Aus der alkal. Mutterlauge kristallisieren beim Neutralisieren mit  $\text{CH}_3\text{COOH}$  130 mg **6 a**.

*6-(5,6-trans-6,7,8,9-Tetrahydro-5-hydroxy-4-methoxy-7-methyl-5H-1,3-dioxolo[4,5-d]benzo[d]azepin-6-yl)-2,3-dimethoxy-benzylalkohol (6b)*

800 mg **6 a** in 30 ml THF werden mit 0,4 g  $\text{LiAlH}_4$  unter Rückfluß erhitzt. Die übliche Aufarbeitung auf essigsäurelösliche Basen ergab 175 mg **6 b**, Schmp. 161—162° (aus Isopropylalkohol).  $R_f$  0,08.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,25$  (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ );  $\delta = 3,81$  (3 s, 9 H, 3  $\text{OCH}_3$ );  $\delta = 4,15, 5,53$  (d's, 2 H, H-6 und H-5,  $J = 6$  Hz);  $\delta = 4,80$  (s, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ );  $\delta = 5,42$  (s, 2 H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ ). MS:  $m/e$  417 ( $M^+$ ).

*4b(S),10b(S),6(R)- und 4b(R),10b(R),6(S)-6-Hydroxy-4,7,8-trimethoxy-11-methyl-1,3-dioxolo[4,5-b]rheadan (8a) und 6-(5,6-cis-6,7,8,9-Tetrahydro-5-hydroxy-4-methoxy-7-methyl-5H-1,3-dioxolo[4,5-d]benzo[d]azepin-6-yl)-2,3-dimethoxy-benzylalkohol (5b)*

Eine Lösung von 10 g **7** in 250 ml absol. Pyridin wird mit  $\text{N}_2$ -Schutz bei 4° unter Rühren mit einer Natrium-bis-(2-methoxyäthoxy)-aluminiumhydridlösung (bereitet durch Verdünnen von 8,12 ml der käufl. 70proz. benzol. Redal-Lösung mit 80 ml absol. THF) innerhalb 90 Min. tropfenweise versetzt und weitere 2 Stdn. bei dieser Temp. gehalten\*. Nach Zusetzen von

\* Die Reaktion kann im DC verfolgt werden: **7**:  $R_f$  0,54, **8 a**:  $R_f$  0,48, **5 b**:  $R_f$  0,15.

30 ml Methanol wird im Vak. bei 40—50° eingedampft, der Rückstand zwischen Wasser und 250 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verteilt und das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nach Waschen mit Wasser abgedampft. Der Rückstand wird zur Hydrolyse des nicht-reduzierten **7** mit einer Mischung von 10 ml 1*n*-NaOH und 50 ml Alkohol 5 Min. am Wasserbad erhitzt, der Alkohol im Vak. entfernt und der Rückstand wiederum zwischen Wasser und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verteilt\*. Die gewaschene CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung wird eingedampft, der Rückstand mit 75 ml Alkohol versetzt, filtriert und mit Äther gewaschen. 6,4 g **8 a**, Schmp. 224—226° (aus Methanol).

UV (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH): λ<sub>max</sub> 209 nm (ε = 64 800); infl. 265 nm (ε = 13 700), λ<sub>max</sub> = 282 nm (ε = 3 700).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,16 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>); δ = 3,83, 5,31 (d's, H-10b, H-4b, *J* = < 1 Hz); δ = 5,98 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O). *MS*<sup>8</sup>: *m/e* 415 (*M*<sup>+</sup>), *m/e* 222 (base peak).

Aus dem Eindampfrestand der alkohol.-äther. Mutterlauge lassen sich durch Säulenchromatographie (Silicagel, Essigester) 1,5 g **5 b** gewinnen. Schmp. 164—166° (aus Äther), Depression auf 145° mit **6 b**.

UV (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH): λ<sub>max</sub> = 207 nm (ε = 70 000), 234 nm (ε = 14 250), 282 nm (ε = 3 250).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,22 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>); δ = 4,64, 5,40 (d's, 2 H, *J* = < 1 Hz); δ = 4,71 (d, 2 H, CH<sub>2</sub>OH); δ = 5,89 (s, 2 H, O—CH<sub>2</sub>—O). *MS*: *m/e* 417 (*M*<sup>+</sup>).

Das für die Röntgenkristallographie<sup>1</sup> benötigte Methojodid **8 c** wird aus **8 a** mit CH<sub>3</sub>I/CH<sub>3</sub>OH bei 20° erhalten. Zers. 220° (aus Methanol/Äther).

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2,80, 3,19 (2 s, 6 H, >N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); δ = 4,87, 6,08 (d's, 2 H, *J* = < 1 Hz).

*4b(S), 10b(S), 6(R)- und 4b(R), 10b(R), 6(S)-4,6,7,8-Tetramethoxy-11-methyl-1,3-dioxolo[4,5-b]rheadan (8b)*

5,8 g Halbacetal **8 a**, suspendiert in einer Mischung aus 200 ml absol. Methanol und 10 ml Trimethylorthoformiat werden unter Kühlung mit etwa 1,5 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (bis zur kongosauren Reaktion) versetzt und 16 Stdn. bei 20° belassen. Nach Einengen der Lösung auf 30 ml im Vak. wird mit 100 ml eiskalter, 5proz. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Der Rückstand der org. Phase wird mit 50 ml Äther digeriert und filtriert. 4,7 g **8 b**, Schmp. 137—138° (aus Äther).

UV (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH): λ<sub>max</sub> 208 nm (ε = 69 600), infl. 235 nm (ε = 14 000), λ<sub>max</sub> 283 nm (ε = 3 800).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,30 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>); δ = 3,51 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>-6); δ = 3,85, 3,89, 3,94 (3 s, 9 H, 3 OCH<sub>3</sub> arom.); δ = 5,79 (s, 1 H, H-6); δ = 3,51, 5,89 (d's, 2 H, H-4b, H-10b, *J* = 4 Hz); δ = 5,92 (s, 2 H, O—CH<sub>2</sub>—O). *MS*<sup>\*\*</sup>: *m/e* 429 (*M*<sup>+</sup>); *m/e* 414 (*M*—15)<sup>+</sup>, *m/e* 207 (base peak).

Eine Lösung von **8 b** in 0,5*n*-HCl gibt nach 12stdg. Stehen bei 20° und nachfolgendem Alkalisieren quantitativ das Halbacetal **8 a** zurück.

\* Aus der wäßrig-alkal. Phase lassen sich durch Neutralisieren 0,9 g **5 a** zurückgewinnen.

\*\* Die Fragmentation entspricht weitgehend der von Rhoeadin vgl. <sup>8</sup>.

## Literatur

- <sup>1</sup> Vorläufige Mitt. (mit Nomenklaturvorschlägen): *W. Klötzer, S. Teitel, J. Blount* und *A. Brossi*, *J. Amer. Chem. Soc.* **93**, 4321 (1971).
- <sup>2</sup> *W. Klötzer, S. Teitel* und *A. Brossi*, *Mh. Chem.* **103**, im Druck.
- <sup>3</sup> *F. Šantavý, J. L. Kaul, L. Hruban, L. Dolejš, V. Hanuš, K. Bláha* und *A. D. Cross*, *Coll. Czechosl. Chem. Comm.* **30**, 3497 (1965).
- <sup>4</sup> *H. Böhm* und *H. Rönsch*, *Z. Naturforsch.* **23 b**, 1552 (1968).
- <sup>5</sup> *F. Šantavý*, *Abh. dtsh. Akad. Wiss. Berlin, Kl. Chem., Geol. Biol.* **1966**, Nr. 3, 310.
- <sup>6</sup> *P. Rabe*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **40**, 3280 (1907).
- <sup>7</sup> Auch Isorheadane werden durch Mineralsäuren zu Rheadanen isomerisiert: *R. H. F. Manske*, *The Alkaloids XII*, 414.
- <sup>8</sup> *L. Dolejš* und *V. Hanuš*, *Tetrahedron* **23**, 2997 (1967); die Fragmentation entspricht der für Rhoegenin und Alpigenin angegebenen.