

# Protoberberine aus *Reissert*-Verbindungen, 4. Mitt. [1]. Eine neue Synthese des ( $\pm$ )- Alamaridins und des ( $\pm$ )-*epi*-Alamaridins

E. Reimann\* und H. Renz [2]

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, D-80333 München, Bundesrepublik Deutschland

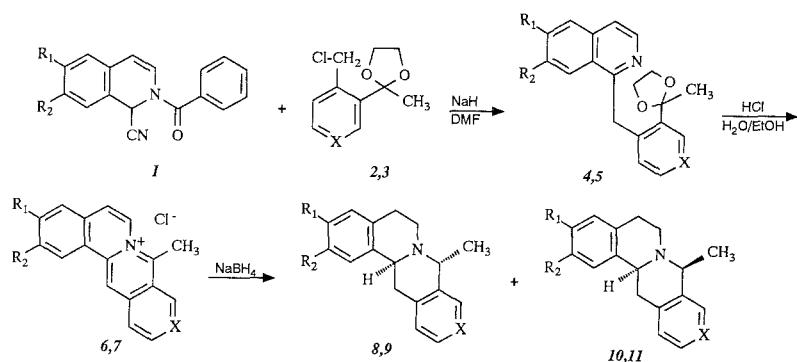
## Protoberberines from *Reissert*-Compounds, IV [1]. A Novel Synthesis of ( $\pm$ )-Alamaridine and ( $\pm$ )-*epi*-Alamaridine

**Summary.** A novel synthesis of 8-methylisoquino[2,1-b][2,7]naphthyridinium salts **7** is reported using the intramolecular cyclization of the 1-substituted isoquinolines **5** as the key step, which in turn are obtained by alkylation of the *Reissert* compounds **1**. The salts **7** can be reduced by NaBH<sub>4</sub> yielding the 8 $\alpha$ - and 8 $\beta$ -methylsteromers ( $\pm$ )-alamaridine and ( $\pm$ )-*epi*-alamaridine **9c** and **11c**, respectively.

**Keywords.** *Reissert* compounds; Intramolecular cyclization; 8-Methylisoquino[2,1-b][2,7]naphthyridinium chlorides; ( $\pm$ )-Alamaridine; ( $\pm$ )-*epi*-Alamaridine.

### Einleitung

Kürzlich haben wir über einen effizienten Zugang zu 8-Methyldibenzochinolizidinen **10** berichtet. Schlüsselschritt dieser Synthese ist die nahezu quantitativ verlaufende Cyclisierung der 1-Benzylisochinoline **4** zu den partiell deoxygenierten Coralynen **6**, die ihrerseits zu den Zielverbindungen **10** reduzierbar sind [3].



X	1,4-7,9-11	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
CH	2,4,6,8,10	a	H
N	3,5,7,9,11	b	OCH <sub>3</sub>
		9c,11c	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>3</sub> OH

Schema 1

Ausgehend von Picoylisochinolinen **5** sollten mit einer entsprechenden Sequenz die Azalogen **9** und **11** zugänglich sein, von denen **9c** und **11c** die Alangia-Alkaloide Alamaridin (mit  $8\alpha$ -positionierter  $\text{CH}_3$ -Gruppe) und dessen  $8\beta$ -Methyl-Stereoomer *epi*-Alamaridin repräsentieren. Diese Synthesestrategie bot sich vor allem deshalb an, weil hierbei die nachträgliche Einführung der  $8\text{-CH}_3$ -Funktion, die in vorausgegangenen Untersuchungen zwar mit Dibenzo-8-chinolizinen zu **6** [4], nicht jedoch mit dem azalogen Isochino-8-naphthyridinon [1] zu den Alkaloid-Vorstufen **7** durchführbar war, entfällt. Demgegenüber konnten aber 5,6-Dihydroisochinonaphthyridinone reduktiv methyliert und zu den stereomeren *rac*-Alamaridinetern **9b** und **11b** reduziert werden [5]. Ein ORTEP-Stereoausdruck der Alkaloidstruktur **9c** (energieminimiert mit PCMODEL 4.0, Serena Software) ist in Abb. 1 wiedergegeben.

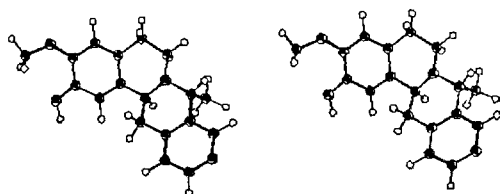
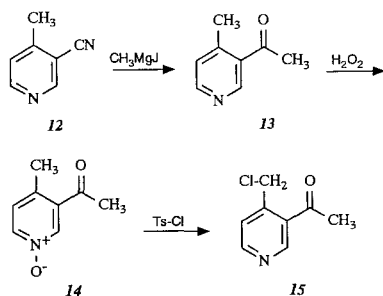


Abb. 1. ORTEP-Stereoausdruck von **9c**

Alamaridin ist in geringer Menge (0.0001%) aus *Alangium Lamarckii* (Alangiaceae) isoliert worden [6]; die Stammpflanze wird in der indischen Volksmedizin u.a. als Antipyretikum und Emetikum verwendet. Synthese und pharmakologische Charakterisierung ihrer Inhaltstoffe sind deshalb von allgemeinem Interesse.

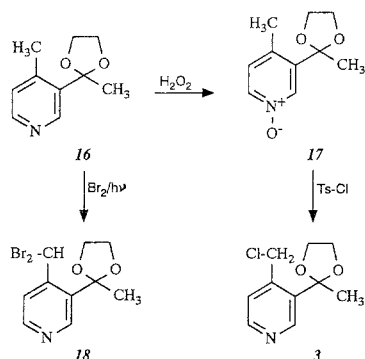
## Ergebnisse und Diskussion

Startsubstanz für das Edukt **3** ist das aus 4-Methylnicotinsäurenitril **12** [7] mit verbesserter Vorschrift (s. Exp. Teil) leicht herstellbare 3-Acetyl-Derivat **13** [8], dessen N-Oxid **14** sich mit Tosylchlorid in nur bescheidener Ausbeute zur instabilen 4-Chlormethyl-Verbindung **15** umsetzt, sodaß sich weitere Umwandlungsversuche zum ketalisierten Edukt **3** nicht lohnten.



Schema 2

Ein besseres Ergebnis lieferte jedoch das N-Oxid **17** der CO-geschützten Startsubstanz **16**, das unter denselben Bedingungen mit Tosylchlorid in 63% Ausbeute zum benötigten 4-Chlorpicolyl-Derivat **3** führte. Hingegen entstand bei der Photobromierung des Hydrochlorids von **16** mit 36% Ausbeute das 4-Dibrommethyl-Derivat **18** als Hauptprodukt (s. Exp. Teil).



Schema 3

**3** reagiert mit den *Reissert*-Verbindungen **1** unter milden Bedingungen unmittelbar zu den entsprechenden 1-substituierten Isochinolinen **5**; die zunächst erwarteten Vorstufen, die man in der Dibenzochinolizin-Reihe isolieren konnte (1-alkylierte *Reissert*-Derivate) [3], treten hier nicht auf. In ethanolhaltiger Salzsäure cyclisieren die Isochinoline **5** praktisch quantitativ zu den intensiv gefärbten 8-Methylisochinonaphthyridinium-dichloriden **7**·HCl, die glatt in die Monochloride **7** umwandelbar sind.

Während die Reduktion von **7a** zu den stereomeren  $8\alpha$ - bzw.  $8\beta$ -Methyltetrahydro-Verbindungen **9a** und **11a** entsprechend den Dibenzochinolizinen [3, 4] bei Raumtemperatur erfolgte, erforderte die Alamaridin-Vorstufe **7b** energischere Bedingungen. Erst mehrstündiges Erhitzen unter Rückfluß mit einem beträchtlichen  $\text{NaBH}_4$ -Überschuß führte zu einem Produktgemisch, aus dem 9% des racemischen Alamaridinbenzylethers **9b** ( $8\alpha$ - $\text{CH}_3$ -Gruppe) und 34% des entsprechenden  $\beta$ -Stereomers **11b** isoliert werden konnten. Zahlreiche andere – u.a. auch katalytische – Reduktionsversuche verliefen wegen mangelnder Stabilität des Substrats in saurem Medium bisher erfolglos.

Die Spaltung der Benzylether **9b** und **11b** mit ethanolischer Salzsäure führte glatt zu den Racematen des natürlichen Alamaridins **9c** sowie des stereomeren *epi*-Alamaridins **11c**, deren analytische und spektroskopische Daten mit denen der Literatur vollständig übereinstimmen [5, 6].

Die vierstufige Synthese – gerechnet ab der Verknüpfung von Ischinolin- und Pyridin-Teil (**1** + **3**) – gibt eine Gesamtausbeute von 6% ( $\pm$ )-Alamaridin und 22% *epi*-( $\pm$ )-Alamaridin sowie 6% bzw. 39% der sauerstofffreien Stammverbindungen **9a** bzw. **11a**. In Anbetracht der bequem verfügbaren Startsubstanzen sollten mit der vorgestellten Synthese ausreichende Testmengen des Alkaloids, u.a. für pharmakologische Untersuchungen, zugänglich sein.

## Experimentelles

Schmelzpunkte: Tottoli-Gerät der Fa. Büchi (unkorrigiert); UV: Spektralphotometer Beckman Mod. 25; IR: Perkin-Elmer 881 und 1600 FTIR; Massenspektren (MS; 70 eV): Hewlett-Packard MS-Engine;  $^1\text{H-NMR}$  und  $^{13}\text{C-NMR}$ : Jeol GSX 400 (400 bzw. 100 MHz),  $\text{CDCl}_3$ , TMS als innerer Standard (sofern nicht anders angegeben); Elementaranalysen: Heraeus CHN-Rapid; Dünnschichtchromatographie (DC): DC-Mikrokarten SI F (Riedel de Haen), Fließmittel (Fl.): 1.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Petrolether}/\text{CH}_3\text{OH} = 10/10/1$ ; 2. Ethylacetat; 3. Ethylacetat/ $\text{CH}_3\text{OH} = 10/1$ ; 4.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 10/1$ ; 5.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Petrolether}/\text{CH}_3\text{OH} = 10/10/0.5$ ; Flash-Chromatographie: Kieselgel 60 ICN-SiliTech (0.032–0.064 mm).

### 3-Cyan-4-methylpyridin (**12**)

Herstellung nach Lit. [7]

### 3-Acetyl-4-methylpyridin (**13**)

Modifizierte Vorschrift nach Lit. [8]: Das Grignard-Reagenz aus 12.25 g (504 mmol) Magnesium und 75.0 g (528.4 mmol) Methyljodid in 170 ml trockenem Ether tropft man unter Rühren, Eiskühlung und  $\text{N}_2$  innerhalb von 30 min zur Lösung von 20.0 g (169.3 mmol) **12** in 120 ml trockenem Benzol. Man rührt noch 2 h unter Kühlung, dann 16 h bei Raumtemp. unter  $\text{N}_2$  weiter, bringt die Mischung mit 25%  $\text{NH}_4\text{OH}$  auf  $\text{pH} = 10$  und trennt die organ. Phase ab. Die wässr. Schicht wird mit  $4 \times 100$  ml Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organ. Phasen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  destilliert man die Lösungsmittel i. Vak. ab und reinigt den Rückstand durch Vakuumdestillation unter  $\text{N}_2$ . Ausb.: 15.8 g (69%) schwach gelbes Öl mit  $\text{Sdp}_{16} = 114^\circ\text{C}$  (Lit. [9]:  $\text{Sdp}_{1-2} = 57-58^\circ\text{C}$ ).  $n_{\text{D}}^{20} = 1.5288$ . DC (Fl. 1):  $R_f = 0.40$ . IR:  $\nu = 1687\text{ cm}^{-1}$  (C=O). Die  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR- und MS-Spektren stimmen mit denen in Lit. [8] überein.

### 3-Acetyl-4-methylpyridin-hydrochlorid (**13**·HCl)

Zu 15.8 g **13** gibt man 20% ethanol. Salzsäure im Überschuß, verdünnt die Mischung mit 300 ml Ether, saugt den Niederschlag nach 1 h Aufbewahren im Eisfach ab und trocknet ihn i. Vak. Ausb.: 19.2 g (96%) farblose Kristalle mit Schmp. =  $202^\circ\text{C}$  (Aceton).

### 3-Acetyl-4-methylpyridindioxolan (**16**)

Eine Lösung von 35.0 g (564 mmol) 1,2-Ethandiol und 19.8 g (78.6 mmol) Pyridiniumtoluol-4-sulfonat in 11 Benzol versetzt man mit 19.0 g (111 mmol) **13**·HCl und erhitzt die intensiv gerührte Mischung 40 h unter Rückfluß am Wasserabscheider. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. alkalisiert man den Rückstand mit 2 N NaOH, extrahiert mit  $3 \times 100$  ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , wäscht die vereinigten organ. Phasen mit  $3 \times 500$  ml  $\text{H}_2\text{O}$  und einmal mit 100 ml gesätt. NaCl-Lösung. Man trocknet mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , dampft das Lösungsmittel und geringe Pyridinmengen i. Vak. ab und destilliert den Rückstand i. Vak. Ausb.: 18.9 g (96%) farbl. Öl mit  $\text{Sdp}_{16} = 132^\circ\text{C}$ , das im Kühlschrank durchkristallisiert; Schmp. =  $34^\circ\text{C}$ . DC (Fl. 1):  $R_f = 0.35$ . MS:  $m/z$  (%) = 164 (38), 148 (30), 120 (29), 87 (100), kein  $\text{M}^+$ .  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 8.70$  (s, 1H, 2-H), 8.39 und 7.06 (je d, je  $J = 5.14\text{ Hz}$ , je 1H, 6-H und 5-H), 4.05 und 3.77 (je m, je 2H, je  $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 2.50 und 1.69 (je s, je 3H, heteroarom. und aliph.  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta/\text{Zahl der H-Atome}$  (nach DEPT) = 149.18/1 und 147.59/1 (je 1C, C-6 und C-2), 145.12/0 und 136.11/0 (je 1C), 126.47 (1C, C-5), 108.33/0 (1C), 64.14/2 (2C,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 26.40/3 und 20.07/3 (je 1C, heteroarom.  $\text{CH}_3$  und aliph.  $\text{CH}_3$ ) ppm.

### 3-Acetyl-4-methylpyridindioxolan-hydrochlorid (**16**·HCl)

1.0 g **16** versetzt man mit überschüss. 10% etherischer Salzsäure, saugt den Niederschlag nach 30 min Aufbewahren im Eisfach ab und wäscht mit Ether nach. Das Produkt wird aus Aceton umkristallisiert

und i. Vak. getrocknet. Ausb.: 1.10 g (92%) farblose Kristalle mit Schmp. = 196 °C.  $C_{10}H_{14}NO_2Cl$  (215.7); ber. C 55.69, H 6.54, N 6.49; gef. C 55.52, H 6.58, N 6.41.

#### 3-Acetyl-4-dibrommethylpyridindioxolan-hydrochlorid (**18**·HCl)

Die Lösung von 108 mg (0.50 mmol) **16**·HCl in 5 ml  $CHCl_3$  und 10 ml  $CCl_4$  bestrahlt man bei Rückflußtemp. mit einer 250 W Nitraphot-Lampe und tropft unter intensivem Rühren innerhalb von 60 min eine Lösung von 80 mg (0.50 mmol) Brom in 3 ml  $CCl_4$  zu. Man rührt noch 1 h bei Raumtemp., saugt den Niederschlag ab, wäscht ihn mit Ether säurefrei und kristallisiert aus Aceton um (Eduktrückgewinnung aus dem  $CHCl_3/CCl_4$ -Filtrat s.u.). Ausb.: 40 mg (36% bez. auf umgesetztes **16**·HCl) farbl. Kristalle mit Schmp. = 217 °C. IR:  $\nu = 2547\text{ cm}^{-1}$  ( $NH^+$ ).  $C_{10}H_{12}Br_2ClNO_2$  (373.5); ber. C 32.16, H 3.24, N 3.75; gel. C 32.02, H 3.43, N 3.71. Base (**16**): Durch Rückgewinnung aus dem  $CHCl_3/CCl_4$ -Filtrat (s.o.): Man versetzt mit 2 N NaOH, trennt nach Durchschütteln die organ. Phase ab und trocknet mit  $Na_2SO_4$ . Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. bei maximal 30 °C wird der ölige Rückstand durch Flash-Chromatographie (Fl. 1) gereinigt. Ausb.: 36 mg (0.2 mmol). **18**: Aus **18**·HCl durch Freisetzen mit 2 N NaOH. Extraktion mit  $3 \times 20\text{ ml } CH_2Cl_2$  und Aufarbeitung wie vorstehend. Das schwachbraune, ölige Produkt ist thermolabil. DC (Fl. 1):  $R_f = 0.55$ . MS:  $m/z(\%) = 324$  (6), 322 (12), 320 (6), 243 und 241 (je 7), 87 (100), kein  $M^+$ .  $^1H$ -NMR:  $\delta = 8.72$  (s, 1H, 2-H), 8.67 und 7.86 (je d, je 5.13 Hz, je 1H, 6-H und 5-H), 7.55 (s, 1H,  $CHBr_2$ ), 4.12 und 3.81 (je m, je 2H,  $OCH_2CH_2O$ ), 1.72 (s, 3H,  $CH_3$ ) ppm.

#### Pyridin-N-oxide **14** und **17**

Allgemeine Vorschrift: Die Lösung des jeweiligen Edukts **13** bzw. **16** in Eisessig und 30%  $H_2O_2$ -Lösung (= Vol. 1, s.u.) wird zunächst 2.5 h auf 80 °C und nach erneuter Zugabe von  $H_2O_2$ -Lösung (= Vol. 2) noch weitere 5.5 h auf 80 °C erhitzt. Die Mischung wird dann i. Vak. auf ca. die Hälfte ihres Volumens konzentriert, mit derselben Menge  $H_2O$  aufgefüllt und wie vorher eingengt. Der Rückstand wird mit  $CHCl_3$  versetzt und intensiv durchgeschüttelt, zur Bindung des Wassers genügend wasserfr.  $Na_2CO_3$  zugesetzt und nach erneutem Durchschütteln 15 h stehen gelassen. Man filtriert, wäscht den Filtrückstand mit  $CHCl_3$  nach und prüft das Filtrat mit KI-Stärkepapier auf Peroxid. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. kristallisiert das zurückbleibende Öl im Eisfach durch. Die Produkte sind für weitere Umsetzungen rein genug.

#### 3-Acetyl-4-methylpyridin-1-oxid (**14**)

Aus 1.35 g (10 mmol) **13**, 6 ml Eisessig und 1.0 ml (= Vol. 1) bzw. 0.7 ml (= Vol. 2) 30%  $H_2O_2$ -Lösung. Rohausb.: 1.23 g (82%) schwach gelbe Kristalle mit Schmp. = 92 °C. MS:  $m/z(\%) = 151$  ( $M^+$ , 62), 136 (23), 120 (65), 92 (100).  $^1H$ -NMR:  $\delta = 8.60$  (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H, 2-H), 8.21 (dd,  $J = 6.6/1.5$  Hz, 1H, 6-H), 7.19 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, 5-H), 2.60 und 2.52 (je s, je 3H, heteroarom und aliph.  $CH_3$ ) ppm.

#### 3-Acetyl-4-methylpyridindioxolan-1-oxid (**17**)

Aus 18.0 g (100.4 mmol) **16**, 60 ml Eisessig und 10 ml (= Vol. 1) bzw. 7 ml (= Vol. 2) 30%  $H_2O_2$ -Lösung. Rohausb.: 19.2 g (98%) farbl. Kristalle mit Schmp. = 76 °C. DC (Fl. 2):  $R_f = 0$ . IR:  $\nu = 1287\text{ cm}^{-1}$  (NO). MS:  $m/z(\%) = 195$  ( $M^+$ , 33), 180 (19), 164 (15), 87 (100).  $^1H$ -NMR:  $\delta = 8.42$  (s, 1H, 2-H), 8.04 und 7.05 (je d, je 6.6 Hz, je 1H, 6-H und 5-H), 4.06 und 3.87 (je m, je 2H,  $OCH_2CH_2O$ ), 2.47 und 1.66 (je s, je 3H, heteroarom. und aliph.  $CH_3$ ) ppm.

#### 4-Chlormethylpyridine **3** und **15**

Allgemeine Vorschrift: Das jeweilige rohe Pyridin-N-oxid **14** bzw. **17** und 4-Toluolsulfonsäurechlorid werden in trockenem Dioxan unter Feuchtigkeitsausschluß 1 h unter Rückfluß erhitzt (Mengenangaben s.u.). Nach dem Abkühlen wird die Mischung zunächst mit der angegebenen Menge 10% HCl bzw.

10% HCl/gesätt. NaCl-Lösung, dann nach 15 min Rühren bei Raumtemp. mit Wasser versetzt und viermal mit Ether gewaschen. Man alkalisiert mit 2 N NaOH und extrahiert viermal mit Ether. Nach Trocknen der vereinigten Etherextrakte mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> destilliert man das Lösungsmittel i. Vak. bei maximal 30 °C ab und trennt das instabile Produkt aus dem öligen Rückstand durch Flash-Chromatographie ab (Abdestillieren der Elutionsmittel bei maxim. 30 °C, s.o.). Zur Stabilisierung wird das Produkt·HCl durch Einleiten von HCl in die ether. Lösung gefällt.

### 3-Acetyl-4-chlormethylpyridin-dioxolan (**3**)

Aus 10.0 g (51.2 mmol) **17** und 20.0 g (104.9 mmol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid in 50 ml Dioxan; 50 ml 10% HCl/ges. NaCl-Lsg. (1:1). Rohprodukt: 9.05 g; Ausb.: 6.89 g (63%) schwach gelbes, tränenreizendes, instabiles Öl. DC (Fl. 2):  $R_f = 0.5$ . Hydrochlorid: Ausb.: 7.91 g (98%) farblose Kristalle mit Schmp. = 174 °C (Aceton). IR:  $\nu = 2339$  (NH<sup>+</sup>), 1604 (Heteroaromat) cm<sup>-1</sup>. MS:  $m/z$  (%) = 200 (13), 198 (40), 154 (25), 87 (100), kein M<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 8.89$  (s, 1H, 2-H), 8.75 und 8.11 (je d, je  $J = 5.9$  Hz, je 1H, 6-H und 5-H), 4.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.09 und 3.78 (je m, je 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta$ /Zahl der H-Atome (nach DEPT und COSY) = 154.44/0 und 141.31/0 (2C, heteroarom. C-3/C-4), 140.65/1, 139.59/1 und 128.25/1 (je 1C, C-6, C-2 und C-5), 106.91/0 (1C), 65.33/2 (2C, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 41.08/2 (1C, CH<sub>2</sub>Cl), 27.34/3 (1C, CH<sub>3</sub>) ppm. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (250.1); ber. C 48.02, H 5.24, N 5.60; gef. C 48.19, H 5.22, N 5.69.

### 3-Acetyl-4-chlormethylpyridin (**15**)

Aus 800 mg (5.3 mmol) **14** und 2.0 g (10.5 mmol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid in 15 ml Dioxan; 15 ml 10% HCl. Rohprodukt: 210 mg; Ausb.: 188 mg (21%) schwach braunes, tränenreizendes, sehr instabiles Öl. DC (Fl. 2):  $R_f = 0.45$ . Hydrochlorid: Ausb.: 220 mg (96%) farblose Kristalle mit Schmp. = 163 °C (Aceton). IR:  $\nu = 1701$  cm<sup>-1</sup> (C=O). MS (CI):  $m/z$  (%) = 172 (M<sup>+</sup> - H, 13), 170 (M<sup>+</sup> - H, 35), 136 (M<sup>+</sup> - Cl, 100), 72 (76). <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 9.41$  (s, 1H, 2-H), 9.03 und 8.44 (je d, je  $J = 5.9$  Hz, je 1H, 6-H und 5-H), 5.25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ /Zahl der H-Atome (nach DEPT) = 197.30/0 (C=O), 145.32/1 und 144.13/1 (je 1C, C-6 und C-2), 141.54/0 und 135.70/0 (je 1C, C-3/C-4), 128.99/1 (1C, C-5), 43.92/2 (1C, CH<sub>2</sub>Cl), 29.40/3 (1C, CH<sub>3</sub>) ppm. C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO (206.1); ber. C 46.63, H 4.40, N 6.80; gef. C 46.53, H 4.58, N 6.75.

### Reissert-Verbindungen **1a** und **b**

Herstellung s. Lit. [3]

### Isochinoline **5** durch Alkylierung von **1** mit **3**

Allgemeine Vorschrift: Eine Lösung von **3** und **1** in trockenem DMF wird unter N<sub>2</sub> und Rühren zur eisgekühlten Suspension von NaH in DMF gegeben, wobei sich die Mischung intensiv dunkelrot färben muß. Bei ggf. ausbleibender Färbung fügt man nochmals dieselbe NaH-Menge zu (Mengen und Reaktionsdauer s.u.). Die Mischung wird unter Kühlung vorsichtig mit Eis/Wasser hydrolysiert, nach beendeter Gasentwicklung mit ca. 1l H<sub>2</sub>O verdünnt und mit 3 × 200 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten organ. Extrakte wäscht man mit gesätt. NaCl-Lösung, trocknet mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Das zurückbleibende orangerote Öl wird wie angegeben gereinigt.

### 7-Benzyloxy-1-{4-[3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)]pyridylmethyl}-6-methoxyisochinolin (**5b**)

Aus 6.0 g (28.1 mmol) **3** und 12.3 g (31 mmol) **1b** in 200 ml DMF mit 9.5 g 80% NaH (317 mmol)/45 ml DMF. Dauer (Eiskühlung/N<sub>2</sub>): 3.5 h. Das ölige Rohprodukt kristallisiert bei 15 h Aufbewahren im Kühlschrank teilweise durch. Das Kristallinat wird abgesaugt, nacheinander mit CH<sub>3</sub>OH und Ether gewaschen und i. Vak. getrocknet. Aus der eingengten Waschflüssigkeit kann durch Flash-Chromatographie (Fl. 3) weiteres Produkt gewonnen werden. Ausb.: 8.79 g (71%) farbl. Kristalle mit

Schmp. = 165 °C (Aceton). DC (Fl. 3):  $R_f = 0.35$ . MS:  $m/z$  (%) = 443 ( $M^+$ , 5), 442 ( $M^+$ , 13), 441 (15), 399 (17), 355 (99), 91 (100).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 8.81$  (s, 1H, Pyrid-2-H), 8.34 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H, Pyrid-6-H), 8.26 (d,  $J = 5.1$ , 1H, Isochin-3-H), 7.46 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H, Pyrid-5-H), 7.32–7.26 (m, 6 arom. H), 7.11 (s, 1H, Isochin-5-H/8-H), 6.60 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H, Isochin-4-H), 5.12 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O-Ar}$ ), 4.80 (s, 2H, Heter- $\text{CH}_2$ -Hetar), 4.06 und 3.82 (je m, je 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.80 (s, 3H, C- $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta/\text{Zahl der H-Atome (nach DEPT)} = 156.55/0$ , 153.18/0 und 149.58/0 (je 1 arom. C), 149.14/1 (Isochin-C-3), 147.66/1 (Pyrid-C-2), 146.32/0 (1 arom. C) 141.22/1 (Pyrid-C-6), 135.92/0, 135.61/0 und 133.48/0 (je 1 arom. C), 128.64/1 (2 arom. C), 128.24/1 (1 arom. C), 127.34/1 (2 arom. C), 124.82/1 (Isochin-C-4), 123.02/0 (1 arom. C), 118.82/1 (Pyrid-C-5), 108.61/0 (C[O]O), 106.42/1 (1 arom. C), 105.60/1 (1C, Isochin-C-5/C-8), 70.90/2 (1C,  $\text{OCH}_2\text{-Ar}$ ), 64.49/2 (2C,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 56.05/3 (1C,  $\text{OCH}_3$ ), 38.73/2 (1C, Hetar- $\text{CH}_2$ -Hetar), 26.85/3 (1C,  $-\text{CH}_3$ ) ppm.  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$  (442.5); ber. C 73.29, H 5.92, N 6.33; gef. C 73.12, H 6.14, N 6.29.

*1-{4-[3-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)]-pyridylmethyl}-isochinolin (5a)*

Aus 6.41 g (30 mmol) **3** und 9.60 g (36.9 mmol) **1a** in 250 ml DMF mit 10.0 g 60% NaH (250 mmol)/50 ml DMF. Dauer: 2 h (Eiskühlung/ $\text{N}_2$ ), dann noch 5 h (Raumtemp./ $\text{N}_2$ ). Das ölige Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Säule 6 cm Durchm., Fl. 3) gereinigt. Ausb.: 6.99 g (76%) schwachbraunes, thermolabiles Öl, das nach Zugabe von wenig Aceton im Eisfach (15 h) durchkristallisiert. Schmp. = 139 °C (Aceton). DC (Fl. 3):  $R_f = 0.45$ . MS:  $m/z$  (%) = 306 ( $M^+$ , 1), 291 (3), 245 (28), 219 (100), 87 (28).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 8.75$  (s, 1H, Pyrid-2-H), 8.39 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H, Pyrid-6-H), 8.22 (d,  $J = 5.1$  Hz, Isochin-3-H), 7.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, Isochin-5-H/8-H), 7.77 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Isochin-8H/5-H), 7.59 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Isochin-7-H/6-H), 7.52 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H, Pyrid-5-H), 7.45 (t-ähnlich, 1H, Isochin-6-H/7-H), 6.62 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H, Isochin-4-H), 4.89 (s, 2H, Hetar- $\text{CH}_2$ -Hetar), 4.01 und 3.78 (je m, je 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta/\text{Zahl der H-Atome (nach DEPT)} = 159.17/0$  (1 arom. C), 149.40/1 (Isochin-C-3), 147.78/1 (Pyrid-C-2), 146.34/0 (1 arom. C), 141.94/1 (Pyrid-C-6), 136.38/0 und 135.73/0 (je 1 arom. C), 130.02/1 und 127.40/1 (je 1C, Isochin-C-6/C-7), 127.35/1 (1C, Isochin-C-5/C-8), 127.24/0 (1 arom. C), 125.43/1 (1C, Isochin-C-8/C-5), 125.15/1 (Isochin-C-4), 119.92/1 (Pyrid-C-5), 108.59/0 (C[O]O), 64.44/2 (2C,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 38.49/2 (Hetar- $\text{CH}_2$ -Hetar), 27.06/3 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  (306.4); ber. C 74.49, H 5.92, N 9.14; gef. C 74.41, H 6.06, N 9.09.

*8-Methylisochino[2,1-b][2,7]naphthyridinium-chloridhydrochloride (7·HCl)*

Allgemeine Vorschrift: Das jeweilige Dioxolan **5** wird – ggf. unter Erwärmen – in Ethanol gelöst. In die mit  $\text{H}_2\text{O}$  verdünnte Lösung leitet man unter Eiskühlung und kräftigem Rühren die angegebene Zeit lang HCl-Gas ein ( $= t_1$ ), fügt Ether hinzu und setzt die Gaseinleitung 45 min fort. Nach der jeweiligen Umsetzungsdauer unter Rühren bei Raumtemp. ( $= t_2$ ) saugt man den voluminösen intensiv gefärbten Niederschlag ab, wäscht nacheinander mit Aceton und Ether und trocknet i. Vak. Die Produkte sind für die weitere Synthese rein genug.

*2-Benzyloxy-3-methoxy-8-methylisochino[2,1-b][2,7]naphthyridiniumchlorid-hydrochlorid (7b·HCl)*

Aus 6.0 g (13.6 mmol) **5b** in 270 ml Ethanol/30 ml  $\text{H}_2\text{O}$ .  $t_1 = 90$  min, Etherzugabe: 300 ml,  $t_2 = 60$  min. Rohausb.: 6.03 g (98%) intensiv rotorangene Kristalle mit Schmp. = 215 °C (Zers.).

*8-Methylisochino[2,1-b][2,7]naphthyridiniumchlorid-hydrochlorid (7a·HCl)*

Aus 4.0 g (13.1 mmol) **5a** in 360 ml Ethanol/40 ml  $\text{H}_2\text{O}$ .  $t_1 = 120$  min, Etherzugabe: 800 ml,  $t_2 = 180$  min. Rohausb.: 3.96 g (96%) intensiv gelbe Kristalle mit Schmp. = 205 °C (Zers.).

*8-Methylisochino[2,1-b][2,7]naphthyridiniumchloride 7*

Allgemeine Vorschrift: Eine Lösung von **7**·HCl in wenig CH<sub>3</sub>OH alkalisiert man tropfenweise mit gesätt. methanol. NaOH bis zum Farbumschlag von dunkelrot nach fluoreszierend hellorange und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. bei maxim. 30 °C ab. Man behandelt den Rückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, filtriert von ungelösten Feststoffen ab und konzentriert das Filtrat i. Vak. bei maxim. 30 °C. Der zähe, ölige Rückstand kristallisiert nach Zugabe von wenig CH<sub>3</sub>OH im Eisfach (15 h) partiell durch. Beim Versuch, das Produkt umzukristallisieren, tritt Zersetzung ein. Da sowohl **7** als auch **7**·HCl in Lösung nur begrenzt stabil sind, empfiehlt sich die Aufbewahrung in Form der kristallinen Chloridhydrochloride **7**·HCl (s.o).

*2-Benzyloxy-3-methoxy-8-methylisochino[2,1-b][2,7]naphthyridiniumchlorid (7b)*

Glasige gelborange Kristalle mit Schmp. = 79 °C (Zers.). DC (Fl. 1):  $R_f = 0$ . MS:  $m/z$  (%) = 382 ( $M^+$ , 24), 381 ( $M^+$ , 33), 380 (82), 289 (100), 260 (83), 91 (73). <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 8.27$  (s, 1H, 9-H), 8.14 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H, 11-H), 7.45–7.15 (m, insges. 7 arom. H, darin bei 7.35 t,  $J = 7.3$  Hz, 2H; bei 7.20 d,  $J = 8.8$  Hz, 1H und bei 7.16 d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H, 12-H), 6.61 (s, 1H, 4-H), 6.03 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, 5-H), 5.51 (s, 1H, 13-H), 5.16 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O), 3.88 und 3.09 (je s, je 3H, OCH<sub>3</sub> und C–CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta$ /Zahl der H-Atome (nach DEPT) = 152.45/0 (1C), 148.54/1 (C-11), 148.20/0 (1C), 147.02/1 (C-9), 141.55/0, 140.47/0 und 136.58/0 (je 1C), 128.71/1, 128.57/1, 128.53/1 und 128.18/1 (je 1C), 128.03/0 (1C), 127.49/1 und 125.93/1 (je 1C), 120.77/0 und 118.85/0 (je 1C), 115.67/1 (C-12), 108.54/1 (1C), 107.24/1 und 106.18/1 (C-4 und C-5), 92.81/0 (1C), 83.83/1 (C-13), 71.47/2 (1C, CH<sub>2</sub>O), 56.00/3 (1C, CH<sub>3</sub>O), 51.08/3 (1C, C–CH<sub>3</sub>) ppm. UV/Vis (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 210 (4.16), 239 (4.19), 275 s (3.75), 312 (3.65), 422 s (3.82), 448 (3.99), 477 (3.90) nm. C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (419.9); ber. C 72.02, H 5.08, N 6.72; gef. C 71.83; H 5.06, N 6.47.

*8-Methylisochino[2,1-b][2,7]naphthyridiniumchlorid (7a)*

Glasige, grünlichgelbe Kristalle mit Schmp. = 76 °C (Zers.). MS:  $m/z$  (%) = 245 ( $M^+$ , 53), 244 (100), 229 (9), 122 (13), 107 (11), 57 (9). <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 8.31$  (s, 1H, 9-H), 8.17 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H, 11-H), 7.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 6-H), 7.30–7.10 (m, 4H, 1-H/2-H/3-H/4-H), 6.71 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H, 12-H), 6.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 5-H), 5.85 (s, 1H, 13-H), 3.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta$ /Zahl der H-Atome (nach DEPT) = 148.69/1 und 147.12/1 (C-11 und C-9), 141.43/0, 139.91/0 und 132.63/0 (je 1C), 130.22/0 (1C), 130.22/1 (1C), 127.05/1, 126.85/1 und 125.94/1 (je 1C), 125.88/0 (1C), 123.84/1 (C-6), 121.39/0 (1C), 116.03/1, 106.21/1 und 85.82/1 (C-12, C-5 und C-13), 50.98/3 (CH<sub>3</sub>) ppm. Eine korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden.

*(±)-Alamaridinbenzylether (9b) und (±)-8-epi-Alamaridinbenzylether (11b)*

Eine Lösung von 5.0 g (11 mmol) **7b**·HCl in 500 ml CH<sub>3</sub>OH wird bis zur alkalischen Reaktion mit gesätt. methanol. NaOH versetzt, wobei eine Farbaufhellung von dunkelrot nach fluoreszierend orange auftritt. Man gibt 250 ml H<sub>2</sub>O sowie 7.0 g (185 mmol) NaBH<sub>4</sub> zu und erhitzt 2 h unter Rückfluß. Zur abgekühlten Mischung gibt man nochmals dieselbe Menge NaBH<sub>4</sub> und erhitzt weitere 2 h unter Rückfluß. Nach Abdestillieren des CH<sub>3</sub>OH i. Vak. hydrolysiert man den NaBH<sub>4</sub>-Überschuß vorsichtig unter Eiskühlung mit 2 N HCl und wäscht die HCl-saure Lösung mit 150 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Nach Alkalisieren mit 2 N NaOH extrahiert man die Mischung mit 3 × 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, wäscht die vereinigten organ. Phasen mit gesätt. NaCl-Lsg. und trocknet mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und aus dem zurückbleibende zähen, roten Öl (4.2 g) die Produkte flashchromatographisch (Säule 6 × 30 cm, Fl. 1) abgetrennt.

(±)-**9b**: Ausb.: 0.38 g (9%) schwachgelbes, harziges Öl, das aus wenig Ethylacetat/n-Hexan im Eisfach teilweise kristallisiert; Schmp. = 106 °C. DC (Fl. 1):  $R_f = 0.4$  (bei  $R_f = 0.25$  nicht identifizierte, intensiv blau löschende Verunreinigung). Die MS-, IR- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren stimmen mit denen in Lit. [6] überein. <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta$ /Zahl der H-Atome (nach DEPT) = 148.63/1 (C-9), 148.39/0 und 146.85/0 (je 1C),



146.47/1 (C-11), 142.92/0, 137.29/0, 136.17/0 und 129.97/0 (je 1C), 128.57/1 (2C), 127.85/1 (1C), 127.43/1 (2C), 127.43/0 (1C), 123.61/1, 112.62/1 und 112.05/1 (C-12, C-1 und C-4), 71.56/2 (1C, ArCH<sub>2</sub>O), 56.97/1 (C-8), 56.00/3 (1C, CH<sub>3</sub>O), 49.60/1 (C-13a), 47.26/2, 35.64/2 und 29.53/2 (je 1C, C-5/C-6/C-13), 17.41/3 (1C, C-CH<sub>3</sub>) ppm.

(±)-**9b-Dihydrochlorid**: In eine Lösung von **9b** (s.o.) in 100 ml Ether leitet man ca. 2 min HCl-Gas ein, saugt nach 1 h Stehen im Eisfach den farblosen, kristallinen Niederschlag ab und trocknet i. Vak. Ausb.: 0.45 g (100%). Eine analytische Probe wird in wenig CH<sub>3</sub>OH gelöst, bis zur leichten Trübung mit Aceton versetzt und 24 h im Kühlschrank aufbewahrt. Schmp. = 187 °C. C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (459.4); ber. C 65.36, H 6.14, N 6.10; gef. C 65.23, H 6.46, N 5.91.

(±)-**11b**: Ausb.: 1.45 g (34%) schwachgelbes, harziges Öl, das aus wenig Ethylacetat/n-Hexan im Eisfach teilweise kristallisiert. Schmp. = 135 °C (Lit. [4]: Schmp. = 137–141 °C). DC (Fl. 1): R<sub>f</sub> = 0.5 (Verunreinigung s. DC bei **9b**). Die MS-, IR- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren stimmen mit denen in Lit. [5] überein. <sup>13</sup>C-NMR: δ/Zahl der H-Atome (nach DEPT) = 148.43/0 (1C), 148.14/1 (C-9), 146.49/0 (1C) 146.31/1 (C-11), 143.62/0, 137.20/0, 135.47/0 und 129.41/0 (je 1C), 128.44/1, 127.79/1, 127.79/1, 127.69/1 und 127.38/1 (je 1C), 127.38/0 (1C), 123.05/1, 112.35/1 und 111.69/1 (C-12, C-1 und C-4), 71.59/2 (1C, ArCH<sub>2</sub>O), 58.02/1 und 57.41/1 (C-13a und C-8), 55.90/3 (1C, OCH<sub>3</sub>), 46.42/2, 36.31/2 und 29.45/2 (C-6, C-5 und C-13), 21.08/3 (1C, C-CH<sub>3</sub>) ppm.

(±)-**11b-Dihydrochlorid**: Eine Lösung von **11b** (s.o.) in 250 ml Ether wird wie unter **9b-Dihydrochlorid** behandelt. Ausb.: 1.70 g (99%) farblose Kristalle. Schmp. = 226 °C (CH<sub>3</sub>OH/Aceton). C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (459.4); ber. C 65.36, H 6.14, N 6.10; gef. C 65.16, H 6.34, N 6.11.

#### *Tetrahydro-8-methyl-isochino[2,1-b][2,7]naphthyridine 9a und 11a*

Herstellung analog **9b/11b**, jedoch ohne wiederholte NaBH<sub>4</sub>-Zugabe und Rückflußerhitzen des Reaktionsgemisches, stattdessen 48 h Rühren bei Raumtemp. Aus 2.0 g (6.3 mmol) **7a**·HCl in 60 ml CH<sub>3</sub>OH/30 ml H<sub>2</sub>O/6.0 g (159 mmol) NaBH<sub>4</sub>. Nach Abdestillieren des CH<sub>3</sub>OH wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml H<sub>2</sub>O versetzt und dann weiter wie unter **9b/11b** aufgearbeitet.

#### (±)-8α-Methyl-5,6,13,13a-tetrahydro-8H-isochino[2,1-b][2,7]naphthyridin (**9a**)

125 mg (8%) klares hellgelbes, zähes instabiles Öl. DC (Fl. 1 od. Fl. 5): R<sub>f</sub> = 0.38 bzw. 0.18. MS: m/z (%) = 250 (M<sup>+</sup>, 9), 249 (12), 235 (100), 218 (6) 130 (11). <sup>1</sup>H-NMR: δ = 8.37 (s, 1H, 9-H), 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H, 11-H), 7.22–7.13 (m, 4 arom. H), 7.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H, 12-H), 4.33 (dd, J = 11.0/4.4 Hz, 1H, 13a-H), 4.25 (q, J = 6.6 Hz, 1H, 8-H), 3.16 (dd, J = 16.9/4.4 Hz, 1H, 13-H<sub>eq</sub>), 3.09–2.78 (m, insges. 5H, 2 5-H, 2 6-H und 13-H<sub>ax</sub>), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR: δ/Zahl der H-Atome (nach DEPT) = 148.49/1 und 146.71/1 (C-9 und C-11), 143.04/0, 138.05/0, 136.13/0 und 134.42/0 (je 1C), 129.03/1, 126.18/1, 126.10/1 und 125.94/1 (je 1C), 123.62/1, 56.90/1 und 49.99/1 (C-12, C-8 und C-13a), 47.03/2 (1C, C-6/C-5), 35.49/2 (C-13), 29.87/2 (1C, C-5/C-6), 17.38/3 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**9a-Dihydrochlorid**: In eine Lösung der Base **9a** in 20 ml Ether leitet man ca. 2 min HCl-Gas ein. Nach 1 h Aufbewahren im Eisfach saugt man den Niederschlag ab; wäscht mit Aceton und kristallisiert aus wenig CH<sub>3</sub>OH – unter Zusatz von Aceton bis zur schwachen Trübung – um. Nach 24 h Stehen im Kühlschrank werden die farblosen Kristalle abgesaugt. Ausb.: 148 mg (92%) mit Schmp. = 232 °C (Zers.). C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (323.3); ber. C 63.16, H 6.24, N 8.67; gef. C 63.15, H 6.28, N 8.51.

#### (±)-8β-Methyl-5,6,13,13a-tetrahydro-8H-isochino[2,1-b][2,7]naphthyridin (**11a**)

830 mg (53%) klares hellgelbes, zähes, instabiles Öl. DC (Fl. 1 od. 5): R<sub>f</sub> = 0.54 bzw. 0.26. IR: ν = 2793 und 2747 (Bohlmann-Banden), 1596 (Aromat) cm<sup>-1</sup>. MS: m/z (%) = 250 (M<sup>+</sup>, 8), 249 (14), 235 (100), 218 (8), 130 (9). <sup>1</sup>H-NMR: δ = 8.40 (s, 1H, 9-H), 8.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H, 11-H), 7.18–7.03 (m, 4 arom. H), 6.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H, 12-H), 3.72 (m, 2H, 8-H und 13a-H), 3.30 (m, ddd-ähnlich, 1H, 6-H<sub>eq</sub>), 3.13 (dd, J = 16.9/2.9 Hz, 1H, 13-H<sub>eq</sub>), 3.03 (ddd, J = 16.1/11.0/5.1 Hz, 1H, 5-H<sub>ax</sub>), 2.83 (m, dd-ähnlich, 1H, 13-H<sub>ax</sub>), 2.72 (ddd, J = 16.1/2.9/2.9 Hz, 1H, 5-H<sub>eq</sub>), 2.39 (m, ddd-ähnlich, 1H, 6-H<sub>ax</sub>), 1.51 (d, J = 6.6 Hz,

3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta$ /Zahl der H-Atome (nach DEPT): = 148.12/1 und 146.51/1 (C-9 und C-11), 143.61/0, 137.53/0, 135.38/0 und 134.55/0 (je 1C), 128.70/1, 126.16/1, 125.85/1 und 125.46/1 (je 1C), 122.98/1 (C-12), 58.42/1 und 57.40/1 (2C, C-8/C-13a), 46.13/2, 36.25/2 und 29.82/2 (C-6, C-13 und C-5), 21.00/3 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**11a-Dihydrochlorid**: Die Lösung der Base **11a** in 100 ml Ether wird wie unter **9a**-Dihydrochlorid behandelt und aufgearbeitet. Ausb.: 1.02 g (96%) farbl. Kristalle mit Schmp. = 271 °C (CH<sub>3</sub>OH; Zers.). C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (323.3); ber. C 63.16, H 6.24, N 8.67; gef. C 63.06, H 6.30, N 8.46.

(±)-Alamaridin (**9c**) und (±)-*epi*-Alamaridin (**11c**)

Allgemeine, verbesserte Vorschrift nach Lit. [6]: Die Lösung des jeweiligen Dihydrochlorids von **9b** bzw. **11b** in *v* ml 25% ethanol. HCl wird die angegebene Zeit (= *t*) unter Rückfluß erhitzt, danach i. Vak. konzentriert und der Rückstand in H<sub>2</sub>O aufgenommen. Die wässr. Lösung wird mit Ether gewaschen und nach Alkalisieren mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organ. Phasen trocknet man mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab und kristallisiert den schwachgelben Rückstand aus CH<sub>3</sub>OH um.

(±)-Alamaridin (**9c**)

Aus 450 mg (0.98 mmol) **9b**-Dihydrochlorid/*v* = 80 ml/*t* = 45 min. Ausb.: 270 mg (93%) farbl. Kristalle mit Schmp. = 241 °C (Lit. [5]: Schmp. = 242–244 °C). DC (Fl. 4): *R<sub>f</sub>* = 0.25. Die MS-, <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren stimmen mit denen in Lit. [5, 6] überein. Das Produkt gibt eine korrekte Elementaranalyse.

(±)-*epi*-Alamaridin (**11c**)

Aus 1.70 g (3.7 mmol) **11b**-Dihydrochlorid/*v* = 300 ml/*t* = 90 min. Ausb.: 1.01 g (93%) farblose Kristalle mit Schmp. = 219 °C (Lit. [6]: Schmp. = 220–222 °C). DC (Fl. 4): *R<sub>f</sub>* = 0.3. Die IR-, MS-, <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren stimmen mit denen in Lit. [5, 6] überein. Das Produkt gibt eine korrekte Elementaranalyse.

## Literatur

- [1] 3. Mitt.: Reimann E., Benend Ht. (1993) Arch. Pharm. **327**, im Druck
- [2] Renz H. (1994) Dissertation, München
- [3] Reimann E., Renz H. (1993) Arch. Pharm. **326**: 253
- [4] Reimann E., Benend Ht. (1992) Monatsh. Chem. **123**: 939
- [5] Jahangir, MacLean D. B., Holland H. L. (1987) Can. J. Chem. **65**: 727
- [6] Bhattacharya A., Mukhopadhyay R., Sinha R. R., Ali E., Pakrashi S. C. (1988) Tetrahedron **44**: 3477
- [7] Bobbit J. M., Scola D. A. (1969) J. Org. Chem. **25**: 560
- [8] Rey A. W., Szarek W. A., MacLean D. B. (1992) Can. J. Chem. **70**: 2992
- [9] Webb J. L., Corwin A. H. (1944) J. Am. Chem. Soc. **66**: 1456

Received April 18, 1994. Accepted April 19, 1994