

50)

JUSTUS LIEBIGS

ANNALEN DER CHEMIE

Sonderdruck

Vinceten, ein Benzopyrroloisochinolin-Alkaloid, aus *Cynanchum vincetoxicum* (L.) Pers. (Asclepiadaceae)

Herbert Budzikiewicz

Institut für Organische Chemie der Universität Köln,

Ludwig Faber, Ernst-Georg Herrmann und François F. Perrollaz

Pharmazeutisches Institut der Universität Bern

Urs P. Schlunegger

Institut für organische Chemie der Universität Bern

Wolfgang Wiegrebe*)***)****)

Fachbereich Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg,
Postfach 297, D-8400 Regensburg

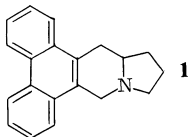
Eingegangen am 20. Dezember 1978, in veränderter Form am 7. Mai 1979

Cynanchum vincetoxicum (L.) Pers. enthält Spuren eines Alkaloids $C_{22}H_{27}NO_3$, dessen Struktur als 6-(3-Hydroxy-*cis*-1-butenyl)-2,3-dimethoxy-7,9,10,11,11a,12-hexahydrobenzo[*f*]pyrrolo[1,2-*b*]isochinolin (**2**) geklärt und durch Synthese des *rac*-Dihydrodesoxy-Derivates **18** gesichert wurde.

Vincetene, a Benzopyrroloisochinoline Alkaloid, from *Cynanchum Vincetoxicum* (L.) Pers. (Asclepiadaceae)

Cynanchum vincetoxicum contains traces of an alkaloid $C_{22}H_{27}NO_3$, whose structure has been shown to be 6-(3-hydroxy-*cis*-1-butenyl)-2,3-dimethoxy-7,9,10,11,11a,12-hexahydrobenzo[*f*]pyrrolo[1,2-*b*]isochinoline (**2**) and has been confirmed by synthesis of the *rac*-dihydrodesoxy-derivative **18**.

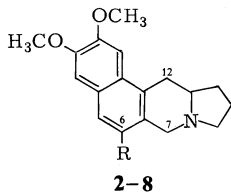
Heterocyclus-Skelett und Strukturelemente



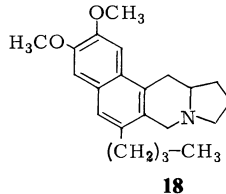
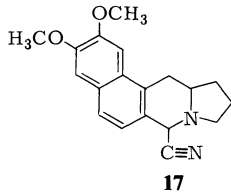
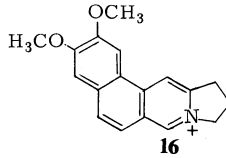
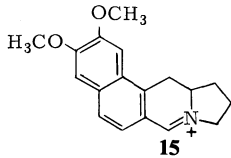
*) Korrespondenz bitte an diesen Autor richten.

**) Vorgetragen am 28. Juni 1978 bei American Chemical Society, Regional Meeting, Boston, Mass. (USA).

****) Herrn Prof. Dr. Girardet, Lausanne/Schweiz, zum 75. Geburtstag freundlich gewidmet.



	R
2	CH=CH-CH(OH)-CH ₃
3	CH ₂ -CH ₂ -CH(OH)-CH ₃
4	CH ₂ -CH ₂ -CH(OAc)-CH ₃
5	CH=CH-CH(OAc)-CH ₃
6	CH=O
7	CH=CH-CO-CH ₃
8	H



Bei den bisher von uns beschriebenen Alkaloiden aus *Cynanchum vincetoxicum* (L.) Pers. (Asclepiadaceae)^{1,2)} handelt es sich um Derivate des 9,11,12,13,13a,14-Hexahydrodibenzo[*f,h*]pyrrolo[1,2-*b*]isochinolins (**1**), das anhand seines UV-Spektrums vom Phenanthren-Typ leicht zu erkennen ist. Neben den Alkaloiden vom Typ **1** konnte ein Spurenalkaloid isoliert werden, dessen UV-Spektrum [(Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 247 (4.58), 331 nm (3.43)] einen Phenanthren-Chromophor ausschließt. Wir schlagen für dieses Alkaloid den Namen „Vinceten“ vor, seine Struktur entspricht **2**.

Das IR-Spektrum (KBr) von **2** ist, abgesehen von einer starken OH-Bande bei 3420 cm^{-1} , wenig aufschlußreich.

Im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 60 MHz, TMS als innerer Standard) treten im Bereich der aromatischen Protonen drei Singulets bei $\delta = 7.40$, 7.13 und 7.07 auf, die jeweils einem H entsprechen. 2 Singulets bei $\delta = 3.99$ (3H) und 3.97 (3H) zeigen zwei an Aromaten gebundene OCH₃-Gruppen an. Ein Dublett bei $\delta = 6.54$ (berechnet 6.56³⁾; $J = 11,5$ Hz^{3,4)} und ein Doppeldublett bei $\delta = 5.78$ (berechnet 5,85³⁾) mit der *cis*-Olefin-Kopplungskonstanten 11.5 Hz und der vicinalen Kopplungskonstanten 9 Hz zeigen je 1 Olefin-Proton an. Bei $\delta = 4.4$ liegt das Multiplet des Protons eines trisubstituierten C-Atoms, bei $\delta = 1.29$ das Dublett ($J = 6$ Hz) einer Methylgruppe. Nach dem Ergebnis der Integration liegen sich überlagernde Signale von 5 weiteren Protonen zwischen $\delta = 2.7$ und 4.0 und die von 6 Protonen zwischen $\delta = 1.4$ und 2.7. – Vinceten (**2**) ist ölig und zersetzt sich selbst unter N₂ bei -20° innerhalb von etwa 2 Wochen, so daß alle Spektren durch Zersetzungsprodukte verändert werden und nur im Vergleich mit Modellsubstanzen⁵⁾ verlässliche Resultate liefern.

Im Massenspektrum von **2** tritt M^+ bei $m/e = 353$ (82%) auf. Aus der Massenfeinbestimmung (353.1984, ber. 353.1991) folgt die Summenformel $C_{22}H_{27}NO_3$. Ein für Alkohole typisches $(M-H_2O)^+$ -Ion erscheint bei $m/e = 335$ (20%; $C_{22}H_{25}NO_2$). Ein Fragment $m/e = 352$ (29%; $C_{22}H_{26}NO_3$) entspricht dem $(M-H)^+$ -Ion. Basispeak ist $m/e = 31$. Annähernd die gleiche Intensität weist $m/e = 308$ (99%; $C_{20}H_{22}NO_2$) auf. Weitere wichtige Ionen treten bei $m/e = 284$ (22%, $C_{18}H_{20}O_3$), $m/e = 240$ (63%; $C_{16}H_{16}O_2$), $m/e = 253$ (54%; $C_{17}H_{17}O_2$) und $m/e = 209$ (24%; $C_{15}H_{13}O$) auf. Mit DADI⁶ ließen sich folgende Übergänge nachweisen: $m/e = 353 (M^+) \rightarrow [308, 295, 284, 270, 240, 70]$; $m/e = 308 \rightarrow [293, 280, 265, 240, 225]$; $m/e = 284 \rightarrow [269, 253, 240, 226, 213, 202, 185, 171, 157]$.

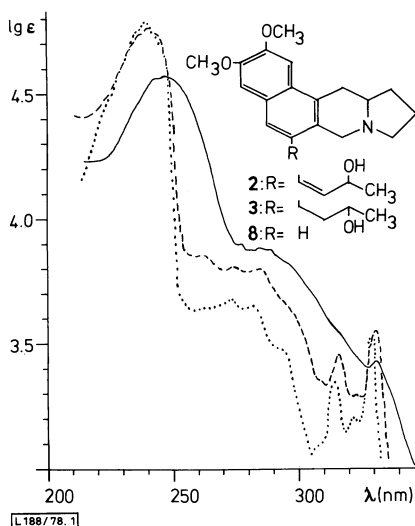


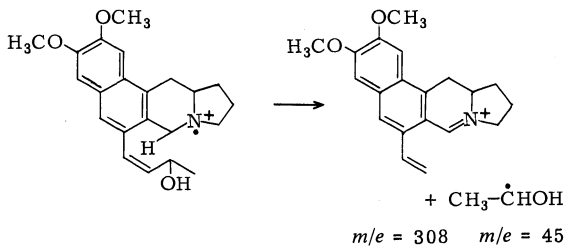
Abbildung 1. UV-Spektren (in Methanol) von Vinceten, **2** (—), Dihydrovinceten, **3** (---) und 2,3-Dimethoxy-7,9,10,11,11a,12-hexahydrobenzo[1,2-b]pyrrolo[1,2-b]isochinolin, **8** (·····)

Die Analyse dieser letzten Daten ergab folgende für die Strukturaufklärung wichtigen Erkenntnisse: a) Das N-freie Ion $m/e = 240^+$ kann auf zwei Wegen entstehen, durch konsekutiven Verlust von C_2H_5O und C_4H_6N oder C_4H_7N und C_2H_4O . Dies spricht dafür, daß der N-haltige Molekülteil keinen Sauerstoff enthält. b) M^+ zerfällt unter Verlust von Pyrrolin (C_4H_7N) zu $m/e = 284$. Komplementär wird unter Verlagerung eines H^+ und der Ladung ein Neutralteil der Masse 283 abgespalten und das Pyrrolinium-Ion [$m/e = 70$ (78%)] gebildet. c) Aus M^+ und aus $m/e = 308$ werden 83 u (Masseneinheiten) abgespalten; das entspricht dem Verlust einer um CH_2 schwereren Einheit als Pyrrolin.

Diese Befunde deuten auf einen unsubstituierten Pyrrolidin-Teil im Vinceten (**2**) und auf eine leicht abspaltbare alkoholische Seitenkette hin. Der Verlust von 15 bzw. 31 u spricht für Methoxygruppen. – Den Verlust von $C_2H_5O^+$ aus M^+ erklären wir z. Zt. entsprechend Schema 1 (Untersuchungen an Modells-substanzen werden gesondert publiziert).

Durch Hydrieren von **2** erhält man Dihydrovinceten **3**, dessen UV-Spektrum (Abbildung 1) einen Naphthalin-Chromophor ausweist. Diese Veränderung im UV-Spektrum, verglichen mit dem des Vincetens (**2**), deutet darauf hin, daß eine zum Chromophor des Dihydrovincetens **3** konjugierte Doppelbindung hydriert worden ist. Das Massenspektrum von **3** zeigt ein um 2 u schwereres M^+ bei $m/e = 355$, das durch RDA-Zerfall in $m/e = 286$ übergeht und 73 u ($C_4H_9O^+$) zu $m/e = 282$ verliert. Da 1-Naphthyl-3-butanol⁵⁾ die gesamte Seitenkette unter Rückübertragung eines H verliert ($M - C_4H_8O$), läßt sich $(M - C_4H_8O)^+$ aus **3** durch die Sequenz $M - H^+ - C_4H_8O$ (Bildung eines Imoniumions) erklären. Das Fragment $m/e = 286$ spaltet 58 u⁵⁾ zu $m/e 228$ (m^* bei 182) ab. D_2O -Behandlung zeigt, daß M^+ und das RDA-Fragment jeweils ein Proton (OH) austauschen.

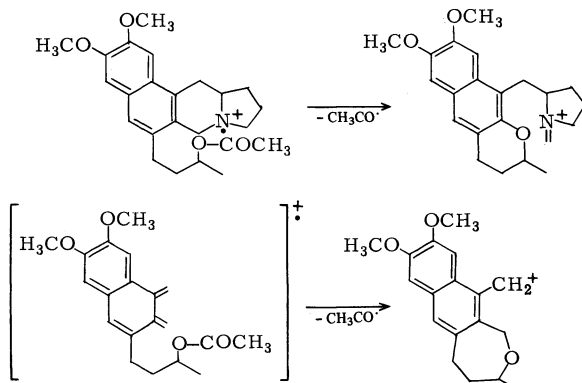
Schema 1



Das 1H -NMR-Spektrum des Dihydrovincetens **3** entspricht dem des Vincetens (**2**), es fehlen erwartungsgemäß die Signale der Olefin-Protonen.

Dihydrovinceten **3** ließ sich zu **4** acetylieren. Bei der Massenspektrometrie von **4** verlieren M^+ ($m/e = 397$) und sein RDA-Fragment ($m/e = 328$) $CH_3 - CO^+$ zu $m/e = 354$ bzw. $m/e = 285$ (m^* bei 248). Diese ungewöhnliche Abspaltung, die auch bei [3-(6,7-Dimethoxy-2-naphthyl)-1-methylpropyl]acetat⁵⁾ nicht beobachtet wird, läßt sich am ehesten durch Cyclisierung aufgrund eines *ortho*-Effektes erklären⁷⁾ (siehe Schema 2).

Schema 2



Das Molekülion M^+ spaltet die hydrierte acetylierte Seitenkette (115 u) zu $m/e = 282$ ab (der Verlust der gesamten Seitenkette wird auch bei [3-(6,7-Dimethoxy-2-naphthyl)-1-methylpropyl]acetat beobachtet⁵⁾). Aus $m/e = 285$ entsteht durch Verlust von 58 u (m^* bei 181) $m/e = 227$ (siehe oben).

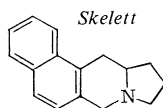
Das Acetylderivat **4** ließ sich zum entsprechenden *N*-Methiodid methylieren. Dessen Massenspektrum entspricht weitgehend dem von **4**; daneben tritt $m/e = 411$ ($I_{rel.} < 1\%$) auf, das aus dem Salz durch thermische HI-Abspaltung (Hofmann-Abbau) entstanden ist⁸⁾. Basispeak ist CH_3I^+ ($m/e = 142$), außerdem treten I^+ ($m/e = 127$) und HI^+ ($m/e = 128$) auf.

Bei der Acetylierung des Vincetens **2** entstand neben dem Ester **5** ein Dehydrierungsprodukt.

Bei der Massenspektrometrie von **5** verliert M^+ ($m/e = 395$) Essigsäure zu $m/e = 335$ und – analog zum Verlust von 45 u bei **2** – 87 u ($CH_3CO-O-CH-CH_3$) zu $m/e = 308$. Das RDA-Fragment ($m/e = 326$) verliert Essigsäure zu $m/e = 266$ und (siehe oben) 87 u zu $m/e = 239$. – Das Massenspektrum des Dehydrierungsproduktes (M^+ : $m/e = 393$; 100%) zeigt keinen RDA-Zerfall. Das läßt auf eine Dehydrierung im Indolizidin-Teil zum Enamin schließen. Auch hier werden $CH_3-CO-O-\dot{C}H-CH_3$ und CH_3COO^* zu $m/e = 306$ (48%) bzw. $m/e = 334$ (57%) abgespalten. Für weitere Untersuchungen reichte die Substanzmenge nicht.

Die bisher beschriebenen Befunde lassen sich zu der in Schema 3 dargestellten Teilstruktur des Vincetens zusammenfassen, bei der die Benzo[*f*]pyrrolo[1,2-*b*]Verknüpfung spekulativ ist.

Schema 3
Strukturelemente
3 Ar-H
2 Ar-OCH₃
Ar-C₄H₇O



Struktur der Seitenkette

Aus den Massenspektren von **2** und **3** folgt, daß das Strukturelement C_4H_7O in $-CH=CH-$ und C_2H_5O zu gliedern ist. Die ¹H-NMR-Ergebnisse machen für C_2H_5O die Partialstruktur $-CH(OH)-CH_3$ wahrscheinlich, so daß für C_4H_7O die Struktur $R-CH=CH-CH(OH)-CH_3$ naheliegt. Wegen der Veränderung im Chromophor durch die Hydrierung sollte dabei R Aryl sein.

Vinceten (**2**) wurde mit $OsO_4/NaIO_4$ nach Pappo⁹⁾ abgebaut. Die N-freien Spaltstücke konnten nicht identifiziert werden; aus dem Gemisch basischer Produkte ließen sich durch präparative DC zwei Substanzen isolieren: eine Verbindung $C_{19}H_{21}NO_3$ und ein Dehydrovinceten, das von dem Dehydrovinceten aus der Acetylierungsreaktion (siehe oben) verschieden war. – Die Zusammensetzung $C_{19}H_{21}NO_3$ macht wahrscheinlich, daß ein O-Atom des Vincetens (**2**) und das Naphthalinsystem auf verschiedenen Seiten der Doppelbindung in der ungesättigten Seitenkette lokalisiert sind. $C_{19}H_{21}NO_3$ ließ sich auf der DC-Platte in ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon überführen. Das MS spricht für einen Aldehyd: M^+ ($m/e = 311$; 100%) verliert H^* zu $m/e = 310$, das sei-

nerseits CO zu $m/e = 282$ abspaltet. Das RDA-Fragment ($m/e = 242$) verliert CO ($m/e = 214$, m^* bei 189) und dann CH_3^* ($m/e = 199$, m^* bei 185). $m/e = 294$ (8%) weist auf OH^* -Abspaltung aus M^+ hin. Für den Aldehyd-Charakter von $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ spricht ferner, daß dieses Spaltstück mit einer Verbindung M^+ : $m/e = 327$ verunreinigt war, vermutlich der entsprechenden Carbonsäure. – Es blieb festzustellen, ob es sich bei $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ um einen aromatischen oder aliphatischen Aldehyd handelt. Nach Phillips¹⁰ können Benzaldehyde von Phenylacetaldehyden durch die Lage der Extinktionsmaxima ihrer 2,4-Dinitrophenylhydrazone unterschieden werden. – Wir überführten $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ nach DC durch Besprühen der Platte in sein 2,4-Dinitrophenylhydrazon und bestimmten dessen Extinktionsmaximum durch Remissionsmessung im Vergleich zu den Dinitrophenylhydrazonen von Benzaldehyd und Phenylacetaldehyd (siehe die folgende Aufstellung).

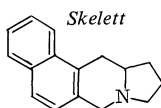
λ_{max} gef. [nm]	2,4-Dinitrophenyl- hydrazon von	λ_{max} in Lit. ¹⁰⁾ [nm]
385 – 395	Benzaldehyd	375 – 385; 390 – 400
355 – 360	Phenylacetaldehyd	358
410	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$	–

Diese Ergebnisse sprechen für einen aromatischen Aldehyd, sie stehen im Einklang mit dem aus den UV-Spektren (siehe oben) gezogenen Schluß und stützen die im Schema 4 wiedergegebene Konstitution von $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$.

Schema 4

Strukturelemente

- 3 Ar-H
- 2 Ar-OCH₃
- Ar-CH=O



Aus den Untersuchungen an **8** und **17** folgt, daß $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ Struktur **6** hat.

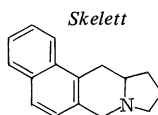
Bei dem unter oxidierenden Bedingungen entstanden Dehydrovinceten handelt es sich wahrscheinlich um das Keton **7** (M^+ : $m/e = 351$). Hierfür spricht der dominierende Verlust von CH_3^* ($m/e = 336$) sowie von CH_3CO^* ($m/e = 308$, m^* bei 271; vgl. die Abspaltung von $\text{CH}_3 - \text{CHOH}^*$ aus **2**). Das RDA-Fragment ($m/e = 282$) verliert gleichfalls CH_3CO^* ($m/e = 239$, m^* bei 203).

Die Untersuchungen an $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ und Dehydrovinceten präzisieren die Partialformel des Vincetens (**2**) zu der in Schema 5 dargestellten.

Schema 5

Strukturelemente

- 3 Ar-H
- 2 Ar-OCH₃



Verknüpfungspunkt der Seitenkette

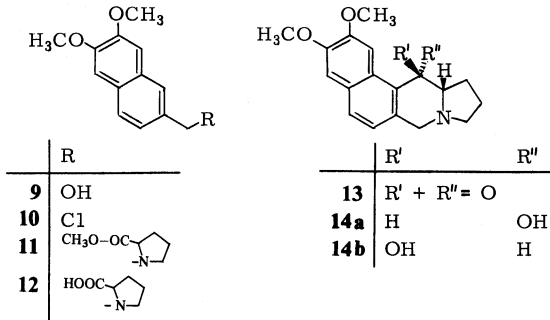
Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Vincetens (**2**) zeigt im Aromaten-Bereich nur 1-Protonen-Singulett (siehe oben) bei $\delta = 7.40$, 7.13 und 7.07. Da im 2,3-Dimethoxynaphthalin H-1 und H-4 als 2-Protonen-Singulett bei $\delta = 7.09$ in Resonanz treten, ordneten wird die 2 OCH_3 -Gruppen den Positionen 2 und 3 zu, so daß für den Verknüpfungspunkt der Seitenkette zwischen den Positionen 5 und 6 zu entscheiden war. Wäre die Seitenkette an C-1 oder C-4 verankert, so müßten darüber hinaus H-5 oder H-6 ein Dublett bilden.

Führt man in Position 7 des 2,3-Dimethoxy-7,9,10,11,11a,12-hexahydrobenzo- $[f]$ pyrrolo $[1,2-b]$ isochinolins (**8**, siehe Abbildung 1) eine CN-Gruppe ein, so muß im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum das Dublett von H-6 stärker entschirmt werden als das von H-5, so daß eine Unterscheidung beider Protonen möglich wird.

Synthese von **8**

In Anlehnung an Synthesewege, die von den Arbeitskreisen *Govindachari*¹¹⁾ und *Gellert*¹²⁾ für Hexahydrodibenzo $[f,h]$ pyrrolo $[1,2-b]$ isochinolin-Alkaloide vom Typ **1** entwickelt worden sind, wurde 6-Hydroxymethyl-2,3-dimethoxynaphthalin (**9**)^{5,13)} zur entsprechenden Chlormethyl-Verbindung **10** umgesetzt. Viele Versuche, **10** durch Chlormethylierung von 2,3-Dimethoxynaphthalin zu erhalten, schlugen fehl. **10** reagierte mit Prolin-methylester-hydrochlorid¹¹⁾ zu **11**, das als Hydrochlorid kristallin erhalten wurde. Saure Verseifung von **11** zur Aminosäure **12** analog der Vorschrift in Lit.¹¹⁾ führte unter anderem zu Phenolen, die Hydrolyse mit wäßrig-methanolischer NaOH lieferte **12**, das ebenfalls als Hydrochlorid charakterisiert wurde. Versuche, **12-HCl** nach *Bernaer*¹⁴⁾ mit konz. und rauchender Schwefelsäure zu **13** zu cyclisieren, führten bei **12** unter anderem zur Methoxyspaltung; auch die Umsetzung der freien Aminosäure **12** mit Polyphosphorsäure nach *Foldeak*¹⁵⁾ erwies sich hier als ungeeignet. Mit Polyphosphorsäure/ POCl_3 nach *Snyder*¹⁶⁾ erhielten wir aus **12-HCl** die vergleichsweise besten Ausbeuten an Aminoketon **13**, das sich als zersetzlich erwies (zweidimensionale DC). Das Massenspektrum von **13** zeigt die erwarteten Fragmente: M^+ mit $m/e = 297$ (25%) verliert durch RDA-Zerfall 69 u (Pyrrolin) zu $m/e = 228$ (100%), das CO zu $m/e = 200$ (50%) abspaltet. Aus $m/e = 200$ entsteht durch CH_3^+ -Verlust $m/e = 185$ (28%), daraus unter CO-Abspaltung $m/e = 157$ (9%), wie man es von Polymethoxyaromaten erwartet¹⁷⁾. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beweist die angulare Verknüpfung in **13** und schließt somit den Ringschluß zu einem linear kondensierten Heterocyclus aus. Im Aromatenbereich treten folgende Signale auf: $\delta = 9.16$ (s; 1H, H-1), 7.07 (s; 1H, H-4), 7.79 (d, $J = 8$ Hz; 1H, H-5 oder H-6) und 7.27 (d, $J = 8$ Hz; 1H, H-5 oder H-6). Die Verschiebung des Signals von H-1 in den Bereich niedrigerer Feldstärken ist auf die C=O-Gruppe an C-12 zurückzuführen. Versuche, die Carbonylgruppe in **13** nach *Nystrom*¹⁸⁾ direkt zur CH_2 -Gruppe zu reduzieren, führten zu präparativ nicht verwertbaren Gemischen; ähnlich verhielten sich NaBH_4 in trockenem Dioxan, THF oder Methanol. Mit LiAlH_4 oder $\text{NaBH}_4/70\text{proz. Ethanol}$ entstanden die beiden Diastereomeren **14a** und **14b** im Verhältnis 4:1 (LiAlH_4) bzw. 2:1 (NaBH_4). In den IR-Spektren (KBr und verd. Lösungen) beider Aminoalkohole waren OH-Banden kaum sichtbar, doch konnten Enamin-Strukturen durch die UV-Spektren in Methanol

und 0.1 N HCl ausgeschlossen werden; außerdem reagierten **14a** und **14b** nicht mit Tolens Reagens.



Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **14a** und **14b** enthalten folgende Signale: In **14a** liegen die Signale der Aromaten-Protonen H-1, H-4, H-5 und H-6 bei $\delta = 7.59$ (s), 7.08 (s), 7.52 (d, $J_o = 8$ Hz) und 6.81 ($J_o = 8$ Hz); H-12 ($\delta = 4.95$) zeigt $J = 4$ Hz; das Methoxylsignal (s; 6H) tritt bei $\delta = 4.00$ in Resonanz. – Die Aromaten-Protonen in **14b** haben die chemischen Verschiebung $\delta = 7.72$ (s), 7.05 (s), 7.54 (d, $J_o = 8$ Hz) und 6.87 (d, $J_o = 8$ Hz); die von H-12 liegt bei 4.91 (d, $J = 8$ Hz), die der Methoxygruppen bei $\delta = 3.93$ (s; 6H).

Die stark unterschiedlichen Verschiebungen zwischen H-1 und H-4 in **14a** und **14b** weisen darauf hin, daß an C-12 eine funktionelle Gruppe stehen muß. Die Kopplung für H-12 in **14a** spricht nach Karplus¹⁹ für einen Diederwinkel von ca. 45° und damit für eine *cis*-Stellung von H-12 und H-11a; die Kopplung für H-12 in **14b** weist auf einen Winkel von ca. 20° oder 150° hin. Nach der Beziehung $J_{aa} > J_{ea} > J_{ee}$ ³⁾ kommt nur der Winkel von 150° in Frage; damit stehen H-12 und H-11a hier *trans* zueinander.

Die Massenspektren von **14a** und **14b** unterscheiden sich nicht. Molpeak ist $m/e = 299$ (7% für **14a**, 7% für **14b**); $m/e = 281$ (2%, 2%) entsteht durch Verlust von Wasser, $m/e = 230$ (20%, 19%) durch RDA-Zerfall. Dieses Fragment geht durch Verlust von CO in $m/e = 202$ (14%, 15%) über; Basispeak ist in beiden Fällen das Pyrroliniumion $m/e = 70$.

Die beiden Diastereomeren **14a** und **14b** wurden acetyliert und als Rohprodukte zu 2,3-Dimethoxy-7,9,10,11,11a,12-hexahydrobenzo[*f*]pyrrolo[1,2-*b*]isochinolin **8** hydrogenolysiert. Dessen Massenspektrum zeigte die erwarteten Fragmentierungen. M^+ mit $m/e = 283$ (20%) geht durch RDA-Zerfall in $m/e = 214$ (100%) über, das CH_3^+ zu $m/e = 199$ (10%) verliert, welches CO zu $m/e = 171$ (5%) abspaltet¹⁷⁾. Auch M^{++} wird bei $m/e = 141.5$ (5%) beobachtet.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **8** treten folgende Signale auf: $\delta = 7.17$ (s; 1H, H-1), 7.09 (s; 1H, H-4), 7.52 (d, $J_o = 8$ Hz; 1H, H-5), 7.03 (d, $J_o = 8$ Hz; 1H, H-6), 3.98 (s; 3H, OCH₃), 4.00 (s; 3H, OCH₃), 4.22 (d; $J_{\text{gem}} = 15.5$ Hz; 1H, H-7 eq), 3.51 (d; $J_{\text{gem}} = 15.5$ Hz; 1H, H-7 ax). H-5 und H-6 wurden aufgrund der Messungen am Nitril **17** zugeordnet (siehe unten); die Entscheidung, ob das Proton an C-7 äquatorial oder axial angeordnet ist, wurde an Hand der Arbeiten von Johns²⁰⁾ am Cryptopleurin getroffen. – Das UV-Spektrum (Ethanol) ist in Abbildung 1 wiedergegeben. Um an C-7 von **8** eine Nitrilgruppe einführen zu können, muß es zum entsprechenden 3,4-Dihydro-

isochinolinium-Salz **15** dehydriert werden. Durch Knabe-Dehydrierung mit dem Hg(II)-Ethyldiamintetraessigsäure-Komplex²¹⁾ entstand ein Gemisch aus **15** und dem Isochinolinium-Salz **16**. Verbindung **15** wurde als Nitril **17** isoliert und nach Säurebehandlung durch das UV-Spektrum des korrespondierenden 3,4-Dihydroisochinolinium-Salzes **15** ($\lambda_{\max} = 366$ nm) identifiziert. – **16** wurde mit HgCl₂ gefällt und als Perchlorat kristallisiert; [UV(Ethanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 222 (4.37), 237 (4.39), 256 (4.16), 295 (4.66), 333 nm (3.97)]. Durch Reduktion von **16** mit NaBH₄ wurde **8** zurückgewonnen.

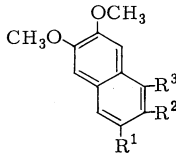
Aufgrund von Erfahrungen bei der Dehydrierung von 9,10-Dihydrophenanthrenen zu Phenanthrenen²²⁾, setzten wir Tetrachlor-*o*-benzochinon zur Dehydrierung von **8** ein. Es entstand ausschließlich **15**, das als **17** isoliert und kristallisiert werden konnte. Wir schließen aus diesem Befund, daß – im Gegensatz zum Hg(II)-Ethyldiamintetraessigsäure-Komplex – C-7 der Angriffspunkt dieses Dehydrierungsreagenzes ist, und **15** direkt entsteht. 3,4-Dihydroisochinoliniumionen sind schwer zu aromatisieren²³⁾. Bei der Fragmentierung geht M⁺ ($m/e = 308$) durch RDA-Zerfall in $m/e = 239$ (100%) über, das CH₃⁺ zu $m/e = 224$ (6%) und von hier aus CO zu $m/e = 196$ (6%) verliert¹⁷⁾. M⁺ spaltet außerdem CN⁺ ($m/e = 282$), HCN ($m/e = 281$) und H₂CN ($m/e = 280$) ab. Die Dominanz des RDA-Prozesses in **17** ist verwunderlich: Bei analogen Nitrilen von **1** ist das RDA-Fragment ohne Bedeutung²⁴⁾.

Durch Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von **17** und **8** lassen sich die Signale der Aromaten-Protonen H-5 und H-6 zuordnen: In **8** treten die Protonen H-1, H-4, H-5 und H-6 bei $\delta = 7.17$ (s), 7.09 (s), 7.52 (d, $J_o = 9$ Hz), und 7.03 (d, $J_o = 9$ Hz) in Resonanz, die Signale der Protonen an C-7 liegen bei 3.51 (d, $J = 15.5$ Hz) und 4.22 (d, $J = 15.5$ Hz), die der Methoxygruppen bei 3.96 (s; 3H) und 3.98 (s; 3H). – Die Signale der Aromaten-Protonen von **17** liegen bei 7.17 (s), 7.11 (s), 7.60 (d, $J_o = 9$ Hz) und 7.17 (d, $J_o = 9$ Hz); H-7 tritt erwartungsgemäß bei tieferem Feld ($\delta = 5.11$; s) in Resonanz. Methoxysignale liegen bei 3.99 (s; 3H) und 4.01 (s; 3H). Von den Signalen der Aromaten-Protonen von **8** wird das bei $\delta = 7.03$ stärker als das bei $\delta = 7.52$ verschoben; das spricht dafür, daß das Signal $\delta = 7.03$ H-6 und das Signal $\delta = 7.52$ H-5 zuzuordnen ist. Das deckt sich mit der Erfahrung, daß in Naphthalin-Systemen das Signal des α -H-Atoms immer um etwa 0.4 ppm bei tieferem Feld als das des β -H-Atoms liegt.

Sicherung der Konstitution durch Synthese des (\pm)-Dihydrodesoxyvincetens **18**

Dihydrodesoxyvinceten **18** kann aus Vinceten (**2**) durch hydrogenolytische Desoxygenierung und Hydrierung an Pd/C neben Dihydrovinceten **3** gewonnen werden. Die Synthese von *rac*-**18** ging von 6-Butyl-2,3-dimethoxynaphthalin⁵⁾ aus, das mit Acetylchlorid nach Friedel-Crafts zum Gemisch aus 6-Butyl-2,3-dimethoxy-7-acetonaphthon (**19**), dem isomeren 8-Acetonaphthon **20** und zu 2,3-Dimethoxy-6-acetonaphthon (**21**) umgesetzt wurde. Offenbar wird auch hier die Butylseitenkette zu 2,3-Dimethoxynaphthalin abgespalten⁵⁾, das anschließend acetyliert wird. – Die Entstehung der isomeren Butylacetonaphthone **19** und **20** erwies sich als günstig; sie erlaubt es, Vinceten (**2**) zum Benzo[*f*]- oder Benzo[*h*]pyrrolo[1,2-*b*]isochinolin-Typ zuzuordnen. Das Gemisch auf **19**, **20** und **21** läßt sich auf dieser Synthesestufe mühsam trennen, die Strukturen der Butylacetonaphthone **19** und **20** wurden ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Das Substitutionsmuster folgt aus den Kopplungen: In **19**

zeigen die Aromaten-Protonen H-1, H-4, H-5 und H-8 Singulets bei $\delta = 7.14, 7.06, 7.51$ und 8.05 , in **20** dagegen treten H-1 und H-4 als Singulets bei $\delta = 8.41$ und 7.08 in Erscheinung, während die Signale für H-5 und H-7 ($\delta = 7.65$ bzw. 7.73) zu Dubletts mit $J_m = 2$ Hz aufgespalten sind.



	R ¹	R ²	R ³
19	(CH ₂) ₃ -CH ₃	CO-CH ₃	H
20	(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	CO-CH ₃
21	CO-CH ₃	H	H
22	(CH ₂) ₃ -CH ₃	COOH	H
23	(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	COOH
24	COOH	H	H
25	(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₂ OH	H
26	(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	CH ₂ OH
27	(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₂ Cl	H
28	(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	CH ₂ Cl
29	(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₃ O-OC -CH ₂ -N	H
30	(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	CH ₃ O-OC -CH ₂ -N
31	(CH ₂) ₃ -CH ₃	HOOC -CH ₂ -N	H
32	(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	HOOC -CH ₂ -N

Im weiteren Verlauf wurde das Gemisch **19–21** mit Hypobromit zu den Carbonsäuren **22, 23** und **24**⁵⁾ abgebaut und die Mischung der Säuren **22** und **23** zu den Hydroxymethyl-Verbindungen **25** und **26** reduziert, diese wurden als Chlormethylnaphthaline **27** und **28** mit Prolin-methylester zu **29** und **30** kondensiert und – analog zur Herstellung von **13** – über die Aminosäuren **31** und **32** zum Gemisch der Aminoketone **33** und **34** cyclisiert. Jede Umsetzung wurde zuvor mit den reinen Isomeren durchgeführt.

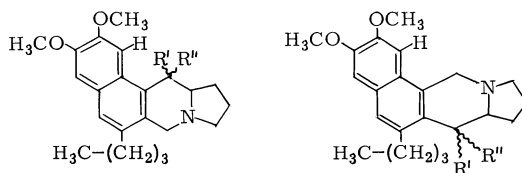
Obwohl **33** und **34** zersetzlich sind, wurden die Isomeren unter erheblichen Substanzverlusten auf dieser Stufe getrennt, da sie durch den Anisotropie-Effekt der Carbonylgruppe eindeutig zum Benzo[*f*]- oder Benzo[*h*]pyrrolo[1,2-*b*]isochinolin-Skelett zugeordnet werden können.

Im ¹H-NMR-Spektrum von **33** treten die Aromaten-Protonen H-1, H-4 und H-5 bei $\delta = 9.10, 7.05$ und 7.68 auf. Die axialen und äquatorialen Protonen an C-7 liefern bei $\delta = 4.05$ bzw. 4.47 mit $J = 15$ Hz Dubletts. Im ¹H-NMR-Spektrum von **34** treten H-1, H-4 und H-5 als Singulets bei $\delta = 7.08, 7.04$ und 7.40 in Resonanz; die axialen und äquatorialen Protonen an C-12 bilden je ein Dublett ($J = 15$ Hz) bei $\delta = 4.05$ bzw. 4.76 .

Bei **34** haben H-1 und H-4 etwa die gleiche chemische Verschiebung wie im Vinceten (**2**) und seinen Hydrierungsprodukten. Damit war erwiesen, daß **34** ein Benzo[*h*]-

ah
hwi
nach
gewu-
die le
Früh
Tham
1979
S. 60

isochinolin ist. Das äquatoriale H-12 in **34** wird durch das *peri*-ständige H-1 zu etwas tieferem Feld verschoben. – Das Spektrum von **33** zeigt dagegen H-1 bei etwa um 2 ppm tieferem Feld; **33** ist somit als Benzof[*j*]isochinolin identifiziert.



	R'	R''		R'	R''
33	R' + R'' = O		34	R' + R'' = O	
35	H	OH	36	H	OH
37	H	O-Ac	38	H	O-Ac
39	H	H	40	H	H

Die Massenspektren der Aminoketone **33** und **34** sind deutlich unterschieden: Bei **33** geht M^+ mit $m/e = 353$ (29%) durch RDA-Zerfall in $m/e = 284$ (69%) über, das CH_3^+ zu $m/e = 269$ (100%), CO zu $m/e = 256$ (7%) und $C_3H_7^+$ zu $m/e = 241$ (21%) verliert. Während in **33** nach dem RDA-Prozeß folglich das Dimethoxynaphthalin-System fragmentiert wird, wird beim RDA-Bruchstück (100%) von **34** bevorzugt Abbau der Seitenkette beobachtet: Es spaltet CH_3^+ zu $m/e = 269$ (2%), $C_2H_5^+$ zu $m/e = 255$ (17%) und $C_3H_7^+$ zu $m/e = 241$ (15%) ab.

Die Isomeren **33** und **34** wurden getrennt zu den Aminoalkoholen **35** bzw. **36** reduziert, die in je zwei Diastereomeren anfallen, von denen jeweils nur das in größerer Menge entstandene isoliert wurde, um Substanzverluste klein zu halten.

Verbindung **35** (M^+ : $m/e = 355$) zeigt das erwartete Fragmentierungsverhalten: RDA ($m/e = 286$) gefolgt vom Verlust von CH_3^+ ($m/e = 271$), CO ($m/e = 258$) und $C_3H_7^+$ ($m/e = 243$), Verlust von H_2O ($m/e = 337$) und Bildung des Pyrroliniumions ($m/e = 70$) werden beobachtet. Letzteres ist auch verantwortlich für den Basispeak im Spektrum von **36** (M^+ : $m/e = 355$), bei dem das RDA-Bruchstück ($m/e = 286$) CH_3^+ ($m/e = 271$), $C_2H_5^+$ ($m/e = 257$), $C_3H_7^+$ ($m/e = 243$) und $C_4H_9^+$ ($m/e = 229$) abspaltet.

Die Verbindungen **35** und **36** ließen sich über die Acetylerster **37** bzw. **38** zu **39** bzw. **40** hydrogenolisieren. **39** ist labil und zersetzt sich während der präparativen DC. **40** fragmentiert wie folgt (DADI⁶): $m/e = 339$ (M^+) → [324, 310, 296, 282, 270, 255]; $m/e = 296$ → [281, 267, 253, 239, 227]; $m/e = 282$ → [257, 239]; $m/e = 270$ → [255, 239, 228, 215]; $m/e = 255$ → [240, 224].

Bemerkenswert ist, daß das Bruchstück $m/e = 296$ (2%), das aus M^+ : $m/e = 339$ durch Verlust von $C_3H_7^+$ entstanden ist, nochmals die radikale Methyl bis Butyl verliert, somit einen tiefgreifenden Zerfall des Indolizidin-Systems erleidet. – **39** fragmentiert erwartungsgemäß analog **40**, ließ sich jedoch nicht vollständig reinigen und wurde zur Struktursicherung in sein *N*-Methojodid übergeführt, dessen Massenspektrum durch das Hofmann-Abbau-Produkt (thermische HI-Abspaltung) $m/e = 353$ (4%) gekennzeichnet ist⁸).

Die Verbindungen **39** und **40** ließen sich dünnschichtchromatographisch an Kieselgel mit Benzol/Aceton/Methanol (60:25:15) trennen. In diesem System hat Dihydrodesoxyvinceten **18** den gleichen R_F -Wert wie **39**. Da, abgesehen von der Zuordnung zum Benzo[*f*]- oder Benzo[*h*]isochinolin-Skelett, die Struktur von **18** bereits gesichert war, identifiziert dieses Experiment Vinceten abschließend als 6-(3-Hydroxy-*cis*-1-butenyl)-2,3-dimethoxy-7,9,10,11,11a,12-hexahydrobenzo[*f*]pyrrolo[1,2-*b*]isochinolin (**2**).

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden in der Tottoli-Apparatur (Fa. Büchi) bestimmt und sind nicht korrigiert. – Zur Dünnschichtchromatographie (DC) wurde Kieselgel GF₂₅₄ der Fa. Merck, zur präparativen DC Kieselgel PF₂₅₄ der Fa. Merck benutzt. Die Detektion geschah durch UV-Lösung oder gruppenspezifische Reagentien. Ist in den experimentellen Angaben ein Vielfaches der Laufstrecke erwähnt, so bedeutet das, daß ein und dieselbe Platte im Fließmittel der gleichen Zusammensetzung mehrmals entwickelt und nach jeder Entwicklung im kalten Luftstrom getrocknet wird. – Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium M. Beller, Göttingen, ausgeführt. – UV-Spektren: Gerät Zeiss PMQ II. IR-Spektren: Gerät Beckman IR 10. NMR-Spektren: Gerät Varian HA 100; A 60 A. Massenspektren: Die Aufnahmen der niedrig aufgelösten Spektren sowie die exakten Massenbestimmungen (gekennzeichnet durch Angabe der Elementarzusammensetzungen von Ionen) erfolgten 1968–1970 in der analytischen Abteilung des Instituts für Molekularbiologische Forschung, 3300 Braunschweig-Stöckheim mit dem Gerät MS-9 der Fa. AEI, die DADI-Messungen mit dem Gerät CH-5 DF der Firma Varian-MAT in Bern. – Zusätzliche Informationen, Kopien von Spektren, usw. werden auf Wunsch vom Korrespondenzautor zugeschiedt.

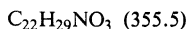
Isolierung von Vinceten (2): 3.8 kg getrocknete oberirdische Pflanzenteile von *Cynanchum vincetoxicum* (L.) Pers. (Asclepiadaceae), die zur Zeit der Samenreife gesammelt worden waren, wurden gemahlen, mit etwa dem gleichen Vol. Methanol in Anteilen kalt mazeriert und anschließend mit Methanol in einer Soxhlet-Apparatur erschöpfend extrahiert. Die Extrakte wurden i. Vak. auf ca. $\frac{1}{10}$ des Vol. eingeengt, mit 200 ml Wasser verdünnt, mit 2 N HCl auf pH 2–3 gebracht und nach 12 h bei 4°C filtriert. Nichtbasiische Stoffe (hauptsächlich Chlorophyll) wurden durch 2maliges Ausschütteln mit je $\frac{1}{4}$ des Filtratvolumens Ether entfernt; dann wurde gekühlt, mit verd. Ammoniak auf pH 9 gebracht und 5mal mit $\frac{1}{3}$ des Vol. Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ wurde der Ether i. Vak. abgezogen. Ausb. 3.1 g Rohbasen. Durch Anschwemmen mit kaltem Methanol kristallisierte Alkaloid A^{2,24}). Aus den Mutterlaugen wurde durch präparative DC an Kieselgel mit Benzol/Aceton/Methanol (6:3:1) [Laufstrecke 3mal 17 cm] rohes **2** gewonnen (Zuordnung der Zonen durch MS) und an 25 g Kieselgel für die Säulenchromatographie (0.05–0.2 mm; Fa. Merck) mit dem gleichen Fließmittel chromatographiert. Ausb. 70 mg öliges, leicht zersetzliches **2**.*)

Dihydrodesoxyvinceten 18: 50 mg **2** in 10 ml abs. Ethanol wurden bei 45°C und Normaldruck 2 h an 150 mg Pd/C (10proz.) hydriert. Es wurde wie bei **2** beschrieben von nichtbasischen Anteilen getrennt. DC mit Benzol/Aceton (9:1) oder Benzol/Aceton/CHCl₃/Diethylamin (9:1:0.5:0.2) [Laufstrecke 15 cm] trennte in die zwei Dragendorff-Reagenz-positiven Hauptprodukte **18** (grö-

*) Details in Lit.^{1,25}). Das für die folgenden Untersuchungen verwendete Vinceten wurde aus insgesamt 80 kg Trockendroge gewonnen, die in 6 Jahren an 4 verschiedenen Standorten Deutschlands und der Schweiz gesammelt wurden, und in Abhängigkeit von Jahreszeit und Sonneneinstrahlung mehr oder weniger, manchmal gar kein Vinceten enthielten. Die erwähnten 70 mg sind die größte Menge, die wir jeweils geschlossen in Händen hatten.

berer R_F -Wert) und **3** (kleinerer R_F -Wert) sowie eine die Fluoreszenz nicht löschende Verunreinigung, die nach Abtrennung von **18** und erneuter DC wieder auftrat (Zersetzungsprodukt?). Ausb. 1 mg öliges **18**.

Dihydrovinceten 3: 40 mg **2** wurden in 10 ml Methanol an vorhydriertem PtO_2 unter Normaldruck bei 20°C hydriert. Man erhielt 32 mg nicht kristallisierendes bräunliches Öl. – UV (Methanol): siehe Abbildung 1. – MS: $m/e = 355$ (47%, M^+), 354 (38%), 286 (69%), 282 (55%), 271 (14%), 228 (100%), 215 (27%), 147,5 (17%), 84 (30%).

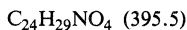


O-Acetyldihydrovinceten (4): 20 mg **3** wurden mit 5 ml Acetanhydrid und 2 Tropfen Pyridin 2 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Übliche Aufarbeitung²⁵) ergab 18 mg öliges **4**. – UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 240$; 315; 330 nm (qualitativ). – MS: $m/e = 397$ (72%, M^+), 396 (38%), 354 (24%), 328 (93%), 295 (28%), 285 (100%), 282 (49%), 268 (33%), 253 (20%), 239 (19%), 227 (27%), 147,5 (25%).



N-Methiodid von 4: 10 mg **4**, 1 ml CHCl_3 und 1 ml CH_3I wurden 24 h im Dunkeln bei 20°C unter N_2 stehengelassen, dann wurden die flüchtigen Bestandteile i. Vak. abdestilliert. Nach einigen Tagen bei -18°C isolierte man Kristalle.

O-Acetylvinceten (5): 20 mg **2** wurden analog **3** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch präparative DC an Kieselgel mit Benzol/Aceton/Methanol (6:3:1) [Laufstrecke 2mal 15 cm] getrennt. – MS: $m/e = 395$ (26%), 335 (19%), 308 (40%), 326 (7%), 266 (66%), 239 (23%), 43 (100%).



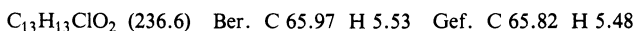
OsO₄/NaIO₄-Abbau von 2 zu 6 und 7: 50 mg **2** wurden in 1 ml Wasser und 3 ml Dioxan (p. a.) gelöst, mit 1 mg OsO_4 versetzt und 5 min gerührt. Die dann dunkelbraune Lösung wurde mit 80 mg pulverisiertem NaIO_4 in kleinen Anteilen bei $24 - 26^\circ\text{C}$ während 30 min versetzt; danach wurde noch 90 min gerührt. Nach Filtrieren und Ansäuern mit verd. HCl wurde mit Ether extrahiert, die wäßrige Phase mit Ammoniak alkalisch gemacht und wieder mit Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand durch präparative DC an Kieselgel mit Benzol/Aceton/Methanol (6:3:1) [Laufstrecke 2mal 15 cm] in **6** und **7** getrennt.

6: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (311.4). – UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 266$; 313 nm. – MS: $m/e = 311$ (100%, M^+), 310 (50%), 294 (8%), 282 (8%), 242 (62%), 214 (21%), 199 (10%).

7: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (351.5). – UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 259$; 284; 295; 306; 330; 346 nm. – MS: $m/e = 351$ (77%, M^+), 336 (96%), 308 (60%), 282 (31%), 239 (100%).

Synthese von **8**

6-Chlormethyl-2,3-dimethoxynaphthalin (10): 4 g **9**⁵) in 120 ml absol. CHCl_3 wurden vorsichtig mit einer Lösung von 1 ml Pyridin und 6 ml SOCl_2 in 40 ml absol. CHCl_3 gemischt. Dann wurde 40 min bei Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde auf Eis/Wasser gegossen, die organische Phase mit 0,5proz. NaHCO_3 -Lösung, anschließend mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 2.4 g (65%); Schmp. 116°C . – UV (Methanol: λ_{max} (lg ϵ) = 238 (4.80); 268 (3.84); 297 (4.81); 313 (3.34); 320 (3.21); 325 (3.35) nm.



N-(2,3-Dimethoxy-6-naphthylmethyl)-L-prolin-methylester (11): 10,5 g L-Prolin-methylesterhydrochlorid¹¹) wurden in 90 ml trockenem Dioxan suspendiert und mit 10 g getrocknetem K_2CO_3 10 min unter Eiskühlung gerührt, wobei das Dioxan kristallisierte. Nach 15 min wurden

Nal bis zur ganz schwachen Gelbfärbung (ca. 300 mg; die Färbung ist nicht durch I₂ bedingt: Stärkereaktion negativ) und die heiße Lösung von 6 g **10** in 70 ml trockenem Dioxan zugegeben. Die Mischung wurde 15 min bei Raumtemp., dann 7 h unter Feuchtigkeitsausschluß im Ölbad bei 100°C gerührt, heiß filtriert und der Rückstand mit heißem Dioxan gewaschen. Das Dioxan wurde i. Vak. abdestilliert, der Destillationsrückstand mehrmals mit Ether ausgekocht, die Etherphase 3mal mit 2 N HCl ausgeschüttelt, die Wasserphase auf 5°C gekühlt und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Der Niederschlag wurde in Ether aufgenommen, die Etherphase mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und der Ether abdestilliert. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst und über Al₂O₃ der Fa. Woelm (Aktiv. Stufe I) gereinigt. Ausb. 7 g (84%) **11** als öligem Rückstand, der in 15 ml trockenem Aceton aufgenommen und mit den Dämpfen etherischer HCl zu **11**-HCl umgesetzt wurde. (Dazu wurde die Lösung von **11** in einem Kolben gerührt, der mit einem Druckausgleich-Tropftrichter verschlossen war, welcher die HCl-Lösung enthielt.) Die Kristalle wurden mit Aceton im Durchlaufextraktor umkristallisiert. Schmp. 160°C (Zers.).

C₁₉H₂₄ClNO₄ (365.8) Ber. C 62.37 H 6.61 Gef. C 62.39 H 6.53

N-(2,3-Dimethoxy-6-naphthylmethyl)-L-prolin (**12**): 2 g **11** wurden mit 7.5 g NaOH, 22.5 g H₂O und 45 g Methanol 0.5 h unter Rückfluß erhitzt. Das Methanol wurde weitgehend abdestilliert und der wäßrige Rückstand mit Eisessig auf pH 5–6 gebracht [weil der isoelektrische Punkt von **12**, wie der des Prolins (pH = 6.3), im schwach sauren Bereich liegen dürfte]. Anschließend wurde vorsichtig i. Vak. bis zur Trockne destilliert, das gelbliche Pulver, das etwa zu $\frac{3}{4}$ aus Natriumacetat bestand, im Vakuumexsikkator getrocknet und im Durchlaufextraktor solange mit CHCl₃ extrahiert, bis es rein weiß war. Kleine Mengen Natriumacetat konnten durch Auskristallisation in der Tiefkühltruhe entfernt werden. (Bei Versuchen, **12** durch Ionenaustauscher vom Natriumacetat zu trennen, standen Aufwand und Ausbeute in keinem Verhältnis zueinander.) Das CHCl₃ wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 1.8 g (94%); Schmp. 194°C (Zers.). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 237 (4.90); 269 (3.81); 312 (3.49); 326 nm (3.62).

C₁₈H₂₁NO₄ (315.3) Ber. C 68.55 H 6.71 Gef. C 68.53 H 6.87

Hydrochlorid von 12: **12** wurde analog **11** in **12**-HCl übergeführt. Ausb. 1,75 g (78%); Schmp. (aus absol. Ethanol) 214°C (Zers.). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 237 (4.26); 240 (4.23); 268 (3.11); 312 (2.65); 326 nm (2.83).

C₁₈H₂₂ClNO₄ (351.8) Ber. C 61.44 H 6.30 Gef. C 61.47 H 6.41

2,3-Dimethoxy-7,9,10,11,11a,12-hexahydrobenzo[*f*]pyrrolo[1,2-*b*]isochinolin-12-on (**13**): 2 g **12**-HCl wurden mit 15 g Polyphosphorsäure (85% P₂O₅) unter N₂ gemischt, mit 5 Tropfen POCl₃ versetzt, kräftig gerührt und im Ölbad auf 100°C erhitzt (heftige HCl-Entwicklung). Nach 4stdg. Rühren unter N₂ wurde das dunkelbraune zähe Reaktionsprodukt auf Eis/H₂O gegossen. Es löste sich unter Gelbfärbung und grünlicher Fluoreszenz auf. Anschließend wurde gegebenenfalls von ungelösten Anteilen abfiltriert, auf 0°C gekühlt und mit 50proz. KOH vorsichtig alkalisch gemacht. Die ausgefällte Base wurde mit CHCl₃ extrahiert, die CHCl₃-Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb. 1.0 g (58%). Aus Methanol erhielt man 500 mg hellgelbe Nadeln mit Schmp. 128°C (Zers.). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 222 (4.68); 350 nm (3.97).

C₁₈H₁₉NO₃ (297.3) Ber. C 72.71 H 6.44 Gef. C 72.88 H 6.44

12-Hydroxy-2,3-dimethoxy-7,9,10,11,11a,12-hexahydrobenzo[*f*]pyrrolo[1,2-*b*]isochinoline **14a** und **14b**

1) Zu 500 mg **13** in 30 ml 70proz. Ethanol wurden 400 mg NaBH₄ in 20 ml 70proz. Ethanol getropft. Nach 3 h war die gelbe Lösung fast farblos. Überschüssiges NaBH₄ wurde mit 2 N Essig-

säure zerstört, das Ethanol i. Vak. weitgehend abdestilliert, der wäßrige Rückstand auf 5°C gekühlt, mit 2 N HCl angesäuert und mit Ether ausgeschüttelt. Anschließend wurde die wäßrige Phase mit 2 N NaOH alkalisch gemacht, der Niederschlag in CHCl₃ geschüttelt, die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Bei der DC mit Benzol/Dioxan/Methanol (7:2:1) [Laufstrecke 15 cm] waren 2 Dragendorff-Reagenz-positive Hauptprodukte sichtbar. Sie wurden durch präparative DC (Benzol/Dioxan/Methanol (75:20:5) [Laufstrecke 2mal 17 cm] isoliert.

2a) Die Substanz mit größerem R_F -Wert wurde aus Methanol umkristallisiert und als **14a** identifiziert. Schmp. 209°C (Zers.). – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 236 (4.89); 262 (3.72); 270 (3.75); 280 (3.73); 313 (3.50); 328 nm (3.69).

C₁₈H₂₁NO₃ (299.3) Ber. C 72.21 H 7.07; Gef. C 72.36 H 7.05
Molmasse 299 (massenspektrometr.)

2b) Die Substanz mit kleinerem R_F -Wert war **14b**. Sie wurde mit kaltem Methanol gewaschen und in CHCl₃ gelöst, das man dann langsam verdampfen ließ. Es resultierten Nadeln, die nach Trocknen bei ca. 0.01 Torr noch eine positive Beilstein-Reaktion zeigten (CHCl₃-Reste), so daß keine Elementaranalyse durchgeführt werden konnte. Schmp. 202°C (Zers.). – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 237 (4.83); 262 (3.62); 271 (3.66); 281 (3.66); 313 (3.40); 328 nm (3.58).

C₁₈H₂₁NO₃ (299.3) Molmasse 299 (massenspektrometr.)

Da durch die anschließende Eliminierung der C-12-Hydroxygruppe dieses Asymmetriezentrum aufgehoben wird, wurden für diese Reaktion die Diastereomeren nicht getrennt. Das gelbe Rohprodukt wurde mit kaltem Methanol gewaschen, getrocknet und als solches eingesetzt.

2,3-Dimethoxy-7,9,10,11,11a,12-hexahydrobenzof[pyrrolo[1,2-b]isochinolin (8): 500 mg **14** (Diastereomeren-Gemisch) wurden in 40 ml Acetanhydrid gelöst, mit 1 ml trockenem Pyridin versetzt und unter häufigem Schütteln bei Raumtemp. 30 h stehengelassen. Unter Kühlung wurde mit 150 ml Wasser versetzt, mit NH₃ alkalisch gemacht und mit Ether ausgeschüttelt. Der braungelbe Rückstand wurde in 50 ml Eisessig gelöst, mit 350 mg Pd/C (10proz.) in einen Autoklaven gegeben, der evakuiert wurde. Anschließend wurde bei 6 at H₂ 15 min gerührt. Nach erneutem Evakuieren und Aufdrücken von 6 at H₂ wurde bei 60°C 5 h gerührt. Nach Erkaltenlassen wurde durch ein gehärtetes Filter filtriert, mit Eisessig gewaschen und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml 2 N HCl gelöst, gegebenenfalls filtriert und 3mal mit Ether ausgeschüttelt. Die saure Wasserphase wurde gekühlt, mit 2 N NaOH alkalisch gemacht, der Niederschlag mit Ether extrahiert, die Etherphase über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Nach präparativer DC mit Benzol/Dioxan/Methanol (7:2:1) [Laufstrecke 17 cm] wurden mit Dragendorff-Reagenz am seitlichen Plattenrand die Basen lokalisiert. Die Dragendorff-Reagenz-positiven Banden wurden wie üblich aufgearbeitet und ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht. Durch erneute präparative DC mit Benzol/Aceton/Methanol (65:25:10) [Laufstrecke 17 cm] und Umkristallisieren aus Methanol wurde reines **8** erhalten. Ausbeute 180–310 mg (38–65%); Schmp. 171°C (Zers.). – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 238 (4.78); 263 (3.65); 271 (3.68); 281 (3.66); 291 (3.49); 304 (3.07); 313 (3.36); 320 (3.22); 327 nm (3.54).

C₁₈H₂₁NO₂ (283.3) Ber. C 76.29 H 7.47 Gef. C 76.10 H 7.50
Molmasse 283 (massenspektrometr.)

Dehydrierung von **8**

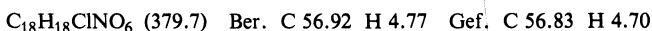
Dehydrierung mit Quecksilber(II)-acetat/Ethylendiamintetraessigsäure

1) Zu einer Lösung von 350 mg Quecksilber(II)-acetat und 450 mg Ethylendiamintetraessigsäure in 6 ml 1.5proz. Essigsäure wurden eine Lösung von 280 mg **8** in 1.5proz. Essigsäure und 5 Tropfen N HCl gegeben. Das Gemisch wurde 2 h auf dem Wasserbad unter N₂ erhitzt, dann mit 10 Tropfen 2 N HCl (Ethylendiamintetraessigsäure fiel aus) und 0.5 g Thioacetamid versetzt.

Nach Erkalten wurden Ethylendiamintetraessigsäure und HgS abfiltriert; die Lösung wurde mit Na_2CO_3 schwach alkalisch gemacht und eventuell noch vorhandenes tertiäres Amin ausgeethert.

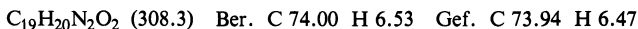
2) *2,3-Dimethoxy-9,10,11,12-tetrahydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-b]isocholiniumchlorid (15-HCl)*: Die Na_2CO_3 -Phase wurde mit konz. KCN-Lösung versetzt. **17** fiel aus und wurde mit Ether extrahiert, der Extrakt über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. bei Eisbadtemp. eingedampft; der Rückstand färbte sich gelb. Er wurde mit 1 ml 2 N HCl versetzt, kurz erwärmt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Es resultierten Spuren von **15-HCl**, das nicht kristallin erhalten wurde.

3) *2,3-Dimethoxy-9,10-dihydro-11H-benzo[f]pyrrolo[1,2-b]isocholiniumperchlorat (16-HClO₄)*: Nachdem **15** mit KCN abgetrennt worden war, wurde die intensiv gelbe, ausgeetherte Lösung mit HCl angesäuert und HCN durch kurzes Aufkochen vertrieben. **16** wurde mit 6 ml gesättigter HgCl_2 -Lösung gefällt, abgesaugt, in Methanol suspendiert und nach Zugabe von 20 Tropfen konz. HCl mit 0.5 g Thioacetamid versetzt. HgS wurde abfiltriert, das gelbe Filtrat erhitzt und in eine heiße methanolische NaClO_4 -Lösung (kalt gesättigt) gegossen. **16** wurde abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Die Substanz begann ab 280°C zu verkohlen. – UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 222 (4.37); 237 (4.39); 256 (4.16); 295 (4.66); 333 nm (3.97).



Dehydrierung mit Tetrachlor-o-benzochinon

2,3-Dimethoxy-7,9,10,11,12-hexahydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-b]isochinolin-7-carbonitril (17): Eine Lösung von 180 mg **8** in 60 ml Benzol wurde im Ölbad unter Rückfluß erwärmt und so lange mit einer 10proz. benzolischen Lösung von Tetrachlor-o-benzochinon tropfenweise versetzt, bis sich die Lösung nicht mehr entfärbte (ca. 25 ml, Reaktionszeit etwa 1 h). Nach Erkalten wurde der **15** enthaltende Niederschlag abgesaugt und mit einigen Millilitern gekühltem Benzol gewaschen. Die dunkelbraune Benzolphase enthielt nach der DC noch **8**. Trotz Verlängerung der Reaktionszeit und Zugabe von neuem Reagenz trat keine weitere Fällung auf. Ausbeute 150 mg hellgelber Niederschlag. Er wurde durch leichtes Erwärmen in 50 ml 2 N HCl gelöst, die Lösung mit Na_2CO_3 schwach alkalisch gemacht und der sich bildende braune Niederschlag in Ether aufgenommen. Die wäßrige, **15** enthaltende Phase war intensiv gelb und wurde mit einer konz. KCN-Lösung versetzt. Der weiße Niederschlag wurde mit Ether extrahiert und die Lösung über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei Normaldruck abdestilliert, bis **17** auszuflocken begann. Es wurde aus absol. Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 85 mg (43%); Schmp. 174°C (Zers.). – MS: m/e = 308 (20%, M^+), 282 (17%), 281 (15%), 280 (72%), 264 (24%), 239 (100%), 236 (8%), 224 (6%), 214 (28%), 196 (6%), 140.5 (15%).



10 mg **17** wurden in 1 ml Methanol und 2 Tropfen N HCl gelöst und erwärmt; dann wurde i. Vak. eingedampft. Es resultierte **15-HCl**. – UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 226 (4.50); 260 (4.36); 269 (4.40); 279 (4.45); 365 nm (4.33).

6-Butyl-2,3-dimethoxy-7-acetonaphthon (19) und 6-Butyl-2,3-dimethoxy-8-acetonaphthon (20): Zu einer eisgekühlten Lösung von 7.5 g 6-Butyl-2,3-dimethoxynaphthalin⁵⁾ und 4.2 g Acetylchlorid in 40 ml Nitrobenzol wurden unter Rühren portionsweise 7.75 g AlCl_3 gegeben. Anschließend wurde wie bei der Herstellung von 2,3-Dimethoxy-6-butyronephthon⁵⁾ verfahren. Bei der Kugelrohrdestillation wurde eine farblose Verunreinigung als Vorlauf bei 135°C/0.35 Torr abgetrennt, die Hauptmenge (6.3 g) destillierte bei 175°C/0.2 Torr und lieferte bei der DC mit Cyclohexan/Petrolether/Aceton (5:5:1) [Laufstrecke 15 cm] 3 Flecke, die mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin reagierten. Durch präparative DC mit Cyclohexan/Petrolether/Aceton (7:2:1) [Laufstrecke 5mal 17 cm] wurden je eine Probe **19** (mittlerer R_F -Wert) und **20** (größerer R_F -Wert) gewonnen.

19: Schmp. 92 °C (aus Methanol/Aceton). – IR (KBr): 1680 cm⁻¹. – UV (Methanol): λ_{max} = 216; 253; 259; 305 nm (qualitativ).

20: Schmp. 54–55 °C (aus Methanol/Aceton). – IR (KBr): 1670 cm⁻¹. – UV (Methanol): λ_{max} = 222; 231; 346 nm (qualitativ).

6-Butyl-2,3-dimethoxynaphthalin-7-carbonsäure (22) und 6-Butyl-2,3-dimethoxynaphthalin-8-carbonsäure (23): Zu einer Lösung von 40 g NaOH in 200 ml Wasser wurden bei 0 °C unter Rühren 48.8 g Br₂ so zugetropft, daß die Temp. 5 °C nicht überstieg. Dann wurden 5.7 g Gemisch aus **19**, **20** und **21** in 30 ml Dioxan bei 0 °C unter Rühren zugetropft. Es wurde 1 h bei Eisbadtemp. sowie anschließend bei Raumtemp. gerührt und dabei die Umsetzung durch DC verfolgt. Nach 7 h waren mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin keine Ketone mehr nachweisbar. Der Ansatz wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und die wäßrige Phase 3mal mit Ether ausgeschüttelt. Unter Rühren wurde zuerst soviel Na₂S₂O₅ zugegeben (ca. 20 g), bis die ursprünglich gelbe wäßrige Phase farblos war, dann vorsichtig konz. HCl bis pH 1 zugetropft. Der intensive Niederschlag von **22**, **23** und **24** wurde über Nacht gekühlt, abgenutscht, ausgiebig mit Wasser gewaschen und gründlich getrocknet (Ausb. 4.2 g). Fraktionierende Kristallisation aus Methanol entfernte **24** weitgehend. – Nach dieser Vorschrift haben wir 500 mg **20** zu **23** oxidiert. – Bei der DC mit Cyclohexan/CHCl₃/Benzol/Eisessig (50:25:20:5) [Laufstrecke 15 cm] hat **23** einen kleineren R_F-Wert als **22**. – **22** und **23** reagieren positiv mit Carbonsäurespray²⁶. **23** fluoresziert im UV-Licht (366 nm) intensiv hellblau. – **23:** Schmp. 177 °C. – IR (KBr): 3100–2600 cm⁻¹ (OH-Valenz) – UV (Methanol): λ_{max} = 240; 302; 317; 335 nm (qualitativ).

6-Butyl-2,3-dimethoxy-7-naphthalinmethanol (25) und 6-Butyl-2,3-dimethoxy-8-naphthalinmethanol (26): Zu einer Suspension von 3.0 g LiAlH₄ in 50 ml THF wurde eine Lösung von 5 g des Gemisches aus **22** und **23** in 60 ml THF unter Rühren bei Raumtemp. getropft. Nach 2 h wurde wie üblich aufgearbeitet; Umkristallisieren aus Methanol lieferte ein Gemisch aus **25** und **26**. – 100 mg **23** wurden analog zu **26** reduziert. Nach DC mit Benzol/Aceton/CHCl₃ (7:2:1) [Laufstrecke 17 cm] hat **26** einen kleineren R_F-Wert als **25**. Durch präparative DC mit Benzol/Aceton/CHCl₃ (73:17:10) [Laufstrecke 2mal 17 cm] von 600 mg des Gemisches wurde **25** rein gewonnen.

25: Schmp. 91 °C (aus Methanol). – IR (KBr): 3610; 3450 cm⁻¹. – UV (Methanol): λ_{max} = 236; 268; 277; 287 (Schulter); 313; 320; 328 nm (qualitativ).

C₁₇H₂₂O₃ (274.3) Molmasse 274 (massenspektrometr.)

26: Schmp. 116 °C (aus Methanol). – IR (KBr) 3300 cm⁻¹. – UV (Methanol): λ_{max} = 237; 272; 280; 292 (Schulter); 314; 323; 328 nm (qualitativ).

C₁₇H₂₂O₃ (274.3) Molmasse 274 (massenspektrometr.)

6-Butyl-7-chlormethyl-2,3-dimethoxynaphthalin (27) und 6-Butyl-8-chlormethyl-2,3-dimethoxynaphthalin (28): 4 g der Mischung aus **25** und **26**, wie sie bei der Reduktion der Mischung von **22** und **23** entsteht, wurden in 120 ml absol. CHCl₃ langsam mit einer Mischung aus 1 ml Pyridin, 6 ml SOCl₂ und 20 ml CHCl₃ versetzt und analog der Vorschrift für **10** erhitzt und aufgearbeitet (300 mg **26** wurden ebenso umgesetzt). Ausbeute 3.9 g (91%) Gemisch; nach Umkristallisieren aus Benzol zersetzliche Kristalle. Beilstein-Reaktion positiv.

N-(6-Butyl-2,3-dimethoxy-7-naphthylmethyl)-L-prolin-methylester (29) und N-(6-Butyl-2,3-dimethoxy-8-naphthylmethyl)-L-prolin-methylester (30): 10.75 g L-Prolin-methylester-hydrochlorid¹¹ wurden mit 6 g Gemisch aus **27** und **28** wie bei **11** angegeben zum Gemisch aus **29** und **30** kondensiert. – Ebenso wurden 600 mg **28** mit L-Prolin-methylester-hydrochlorid zu **30** umgesetzt. – Nach DC mit Cyclohexan/Petrolether/Diethylamin (7:2:1) [Laufstrecke 2mal 15 cm] des Gemisches aus **29** und **30** hat **30** den größeren R_F-Wert. Durch präparative DC mit

Cyclohexan/Petrolether/Diethylamin (7:2:1) [Laufstrecke 3mal 17 cm] wurden Proben von **29** und **30** als gelbliche, nicht destillierbare Öle isoliert.

29: IR (KBr): 1730 cm^{-1} .

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ (385.5) Molmasse 385 (massenspektrometr.)

30: IR (KBr): 1730 cm^{-1} .

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ (385.5) Molmasse 385 (massenspektrometr.)

N-(6-Butyl-2,3-dimethoxy-7-naphthylmethyl)-*L*-prolin (**31**) und *N*-(6-Butyl-2,3-dimethoxy-8-naphthylmethyl)-*L*-prolin (**32**): 2 g Gemisch aus **29** und **30** wurden mit 7.5 g NaOH, 22.5 g H_2O und 45 g Methanol 0.5 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde wie bei **12** aufgearbeitet. Ausbeute 1.9 g **31** und **32**. Das amorphe Reaktionsgemisch wurde wie **12** in die entsprechenden Hydrochloride übergeführt. Ausbeute 1.8 g Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung zu **33** und **34** umgesetzt wurde. – IR (KBr): 1735; 2800–2500 cm^{-1} .

6-Butyl-2,3-dimethoxy-7,9,10,11,11a,12-hexahydrobenzof[pyrrolo[1,2-*b*]isochinolin-12-on (**33**) und 6-Butyl-2,3-dimethoxy-7,7a,8,9,10,12-hexahydrobenzo[h]pyrrolo[1,2-*b*]isochinolin-12-on (**34**): 2.2 g Gemisch aus **31**-HCl und **32**-HCl wurden mit 18 g Polyphosphorsäure (85% P_2O_5) und 7 Tropfen POCl_3 gemischt und unter N_2 bei 100 °C 4 h kräftig gerührt. Das dunkelbraune zähflüssige Reaktionsprodukt wurde auf Eis/Wasser gegossen; gegebenenfalls wurde filtriert. Aufarbeitung analog **13** (Details^{25b}) lieferte 1.3 g Gemisch, das durch wenig Methanol zum Teil kristallin erhalten wurde (Ausbeute 500 mg). Die DC mit Benzol/Aceton/ CHCl_3 /Diethylamin (7:2:1:1) [Laufstrecke 17 cm] zeigte zwei Dragendorff-Reagenz-positive Flecke. Aus 2 Ansätzen wurden insgesamt 1.25 g Kristalle gewonnen, die durch präparative DC mit Benzol/Petrolether/Cyclohexan/Aceton (5:2:2:1) [Laufstrecke 2mal 17 cm] getrennt und aus Methanol umkristallisiert wurden. Ausbeuten 350 mg **33**, 400 mg **34**.

33: Sintern ab 120 °C, dann starke Zersetzung, ab ca. 150 °C teerig. – UV (Methanol): λ_{max} = 228; 314; 357; 397; 430 nm (qualitativ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (353.4) Molmasse 353 (massenspektrometr.)

34: Sintern ab 125 °C, dann starke Zersetzung, ab ca. 160 °C teerig. – UV (Methanol): λ_{max} = 268; 286 (Schulter); 360; 375; 400 nm (qualitativ).

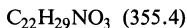
$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (353.4) Molmasse 353 (massenspektrometr.)

6-Butyl-2,3-dimethoxy-7,9,10,11,11a,12-hexahydrobenzof[pyrrolo[1,2-*b*]isochinolin-12-ol (**35**): Zu 350 mg **33** in 22.5 ml 70proz. Ethanol wurden 350 mg NaBH_4 in 5 ml 70proz. Ethanol getropft. Dann wurde wie für **14** verfahren. Das Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 250 mg (72%) **35**. Bei der DC mit Benzol/Dioxan/Methanol (7:2:1) [Laufstrecke 15 cm] waren zwei Dragendorff-Reagenz-positive Substanzen sichtbar (diastereomere Aminoalkohole), von denen die mit größerem R_F -Wert durch präparative DC mit Benzol/Dioxan/Methanol (7:2:1) [Laufstrecke 17 cm] aus den Mutterlauge der Umkristallisation isoliert wurde. Schmp. 161 °C (Zers.). – UV (Methanol): λ_{max} = 239; 265; 273; 283; 317; 324; 330 nm (qualitativ). – MS: m/e = 355 (7%, M^+), 337 (2%), 286 (31%), 258 (4%), 243 (21%), 70 (100%).

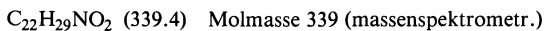
$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ (355.4)

6-Butyl-2,3-dimethoxy-7,7a,8,9,10,12-hexahydrobenzo[h]pyrrolo[1,2-*b*]isochinolin-7-ol (**36**): Umsetzung analog der von **33** zu **35** führte zu **36**. Das Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 350 mg (87%). Durch DC waren die beiden diastereomeren Aminoalkohole nachzuweisen, von denen der mit kleinerem R_F -Wert durch präparative DC isoliert wurde. Schmp. 148 °C (Zers.). – UV (Methanol): λ_{max} = 241; 265; 273; 283; 317; 324; 330 nm (qualitativ). –

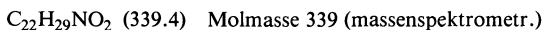
MS: $m/e = 355$ (10%, M^+), 337 (1%), 286 (53%), 271 (17%), 268 (6%), 257 (8%), 243 (16%), 229 (7%), 215 (11%), 70 (100%).



6-Butyl-2,3-dimethoxy-7,9,10,11,11a,12-hexahydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-b]isochinolin (39): 250 mg **35** wurden mit 12.5 ml Acetanhydrid und 5 Tropfen Pyridin wie bei **8** beschrieben zu **37** acetyliert. – 250 mg **37** wurden in 25 ml Eisessig mit 250 mg Pd/C (10% Pd) hydrogenolysiert (siehe bei **8**). Da bei der DC mit Benzol/Aceton/Methanol (6:3:1) [Laufstrecke 15 cm] auch Dragendorff-Reagenz-negative Verunreinigungen auftraten, wurde das Rohprodukt in Ether gelöst, mit 2 N HCl ausgeschüttelt, die salzsaure Phase gekühlt, mit 2 N NaOH alkalisch gemacht und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet und der Ether i. Vak. abdestilliert. Ausbeute 53 mg (25%). Durch präparative DC mit Benzol/Aceton/Methanol (5:3:2) [Laufstrecke 3mal 17 cm] und Benzol/Aceton/ $CHCl_3$ (90:10:5) [Laufstrecke 2mal 17 cm] wurde **39** von einer Dragendorff-Reagenz-positiven Verunreinigung mit etwas kleinerem R_F -Wert getrennt. Anschließend war diese Verunreinigung jedoch erneut durch DC nachweisbar. **39** konnte auch nach einer zweiten präparativen DC nicht kristallisiert werden. Ausbeute 5 mg. – UV (Methanol): $\lambda_{max} = 239; 263; 274; 283; 295$ (Schulter); 315; 322; 330 nm (qualitativ).



6-Butyl-2,3-dimethoxy-7,7a,8,9,10,12-hexahydrobenzo[h]pyrrolo[1,2-b]isochinolin (40): 350 mg **36** wurden wie für **35** angegeben zu **38** acetyliert und hydrogenolysiert (Stas-Otto-Trennung wie bei **39**). Das Rohprodukt **40** wurde durch präparative DC mit Benzol/Aceton/Methanol (6:3:1) [Laufstrecke 3mal 17 cm] gereinigt und aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 11 mg (5%). Sintern ab 146°C, Schmp. 152°C (Zers.). – UV (Methanol): $\lambda_{max} = 239; 263; 273; 281; 295$ (Schulter); 315; 322, 330 nm (qualitativ).



6-Butyl-2,3-dimethoxy-7,9,10,11,11a,12-hexahydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-b]isochinolin-N-methojodid: Die Lösung von 1 mg **39** in 5 Tropfen Methanol wurde mit 5 Tropfen CH_3I versetzt und bei Raumtemp. im Dunkeln 12 h, anschließend bei ca. $-20^\circ C$ 24 h stehengelassen. Nach dieser Zeit hatte sich ein weißer kristalliner Niederschlag gebildet. Die Lösungsmittel wurden dekantiert, die Kristalle 2mal mit eiskaltem Methanol gewaschen und 3mal aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 269°C (Zers.). Probe nach Beilstein positiv. – UV (Methanol): $\lambda_{max} = 239; 274; 317; 330$ nm (qualitativ).

- 1) W. Wiegrebe, L. Faber und Th. Breyhan, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **304**, 188 (1971) und dort zitierte Literatur. Siehe auch: Faber, Dissertation Univ. Braunschweig 1970.
- 2) L. Faber und W. Wiegrebe, Helv. Chim. Acta, **59**, 2201 (1976).
- 3) H. Günther, NMR-Spektroskopie, 1. Aufl., S. 105, 114, Thieme, Stuttgart 1973.
- 4) D. H. Williams, J. Fleming, Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie, 1. Aufl., S. 130, Thieme, Stuttgart 1968.
- 5) W. Wiegrebe, U. P. Schlunegger, F. F. Perrollaz und P. Riedl, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **311**, 328 (1978).
- 6) U. P. Schlunegger, Angew. Chem. **87**, 731 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **14**, 679 (1975).
- 7) H. Schwarz, Top. Current Chem. **73**, 231 (1978), dort besonders S. 248 ff.
- 8) H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, Mass Spectrometry of Organic Compounds, 1. Aufl., S. 330–333, Holden Day, San Francisco 1967.
- 9) R. Pappo, D. S. Allen jr., R. U. Lemieux und W. S. Johnson, J. Org. Chem. **21**, 478 (1956).
- 10) J. P. Phillips, J. Org. Chem. **27**, 1443 (1962).
- 11) T. R. Govindachari, B. R. Pai, S. Prabhakar und T. S. Savitri, Tetrahedron, **21**, 2573 (1965).
- 12) B. Chauncy, E. Gellert und K. N. Trivedi, Aust. J. Chem. **22**, 427 (1969).
- 13) K. Y. Zee-Cheng, W. H. Nyberg und C. C. Cheng, J. Heterocycl. Chem. **9**, 805 (1972).

- 14) Vgl.: *F. Schneider, M. Gerold und K. Bernauer, Helv. Chim. Acta, 56, 759 (1973).*
- 15) Vgl.: *S. Foldeak, Tetrahedron, 27, 3465 (1971).*
- 16) Vgl.: *H. R. Snyder und F. X. Werber, J. Am. Chem. Soc. 72, 2962 (1950).*
- 17) Siehe Lit.⁸⁾, dort S. 237–247.
- 18) *R. F. Nystrom und C. R. A. Berger, J. Am. Chem. Soc. 80, 2896 (1958).*
- 19) *H. Karplus, J. Chem. Phys. 30, 11 (1959); J. Am. Chem. Soc. 85, 2870 (1963).*
- 20) *S. R. Johns, J. A. Lambertson, A. A. Sioumis und R. I. Willing, Aust. J. Chem. 23, 353 (1970).*
- 21) *J. Knabe und H.-P. Herbolt, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 300, 774 (1967) und dort zitierte Literatur.*
- 22) *W. Wiegrebe, L. Faber und H. Budzikiewicz, Liebigs Ann. Chem. 733, 125 (1970).*
- 23) *J. Knabe, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 292, 416 (1959).*
- 24) *W. Wiegrebe, L. Faber, H. Brockmann jr., H. Budzikiewicz und U. Krüger, Liebigs Ann. Chem. 721, 154 (1969).*
- 25) ^{25a)} *E.-G. Herrmann, Dissertation Univ. Bern 1974. – ^{25b)} F. F. Perrollaz, Dissertation Univ. Bern 1976.*
- 26) *E. Stahl, Dünnschichtchromatographie, Reagenz Nr. 32, Springer, Berlin 1967.*

[188/78]