

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. MAYER, W. TRUEB, J. WILSON & C. H. EUGSTER, *Helv.* **51**, 661 (1968).
 [2] C. H. EUGSTER, R. GRIOT & P. KARRER, *Helv.* **36**, 1387 (1953).
 [3] K. SAILER & M. HESSE, *Helv.* **51**, 1817 (1968).
 [4] N. IZUMIYA, J. E. FRANCIS, A. V. ROBERTSON & B. WITKOP, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 1702 (1962).

76. Totalsynthese und absolute Konfiguration von natürlichem Multifloramin¹⁾

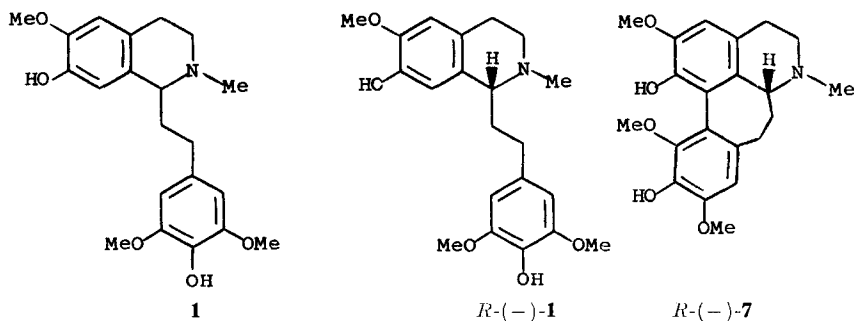
von A. Brossi, J. O'Brien und S. Teitel

Chemische Forschungsabteilung der HOFFMANN-LA ROCHE INC., Nutley, New Jersey, U.S.A.

(18. II. 69)

Summary. The diphenol **1** was resolved into its antipodes and their absolute configuration was established. The levorotatory isomer *R*-(–)-**1** was oxidized to the dienone *R*-(–)-**6**, which was rearranged to afford natural (–)-multifloramine (*R*-(–)-**7**), thus establishing that the latter has the *R*-configuration. By the same reaction sequences, the enantiomeric diphenol *S*-(+)-**1** was transformed to provide (+)-multifloramine (*S*-(+)-**7**) of the *S*-configuration.

Wir haben kürzlich über eine ergiebige Synthese des racemischen Diphenols **1**, das ein wichtiges Zwischenprodukt zur Darstellung von Alkaloiden der Gruppe der Homoaporphine darstellt, berichtet [1]. In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir die Darstellung seiner beiden optischen Antipoden (–)- und (+)-**1**²⁾, die Zuordnung ihrer absoluten Konfigurationen, sowie die Überführung von (–)-**1** in natürliches Multifloramin ((–)-**7**), bzw. von (+)-**1** in dessen Antipoden (+)-**7**.



Da die direkte optische Spaltung von *rac.*-**1** mit Hilfe wohlfeiler optisch aktiver Säuren mit Schwierigkeiten verbunden war, sahen wir uns genötigt, für die optische Spaltung auf eine Vorstufe zurückzugreifen. Diese liegt im dibenzyloxy-substituierten

- ¹⁾ Wir haben mit Professor A. R. BATTERSBY (University of Liverpool) vereinbart, dass seine und unsere Arbeiten über das gleiche Thema, die identische Resultate ergaben, in den Zeitschriften *J. chem. Soc.* bzw. *Helv.* publiziert werden.
²⁾ Das der Einfachheit halber zur Charakterisierung der optisch aktiven Verbindungen benützte Vorzeichen (–) bzw. (+) bezieht sich auf das spez. Drehungsvermögen $[\alpha]_D$ der Substanzen, gemessen in 1-proz. Methanollösung.

Tetrahydroisochinolin **3** vor, dessen Darstellung aus dem früher beschriebenen 3,4-Dihydroisochinolin **2** [1] durch Reduktion mit Borhydrid leicht gelingt.

Die optische Spaltung von **3** konnte mit Hilfe von Ditoluylwinsäure leicht bewerkstelligt werden, wobei die beiden sekundären Basen (–)-**3** und (+)-**3** in optisch reiner Form gewonnen werden konnten.

Das (–)-drehende Ditoluyltartrat von (+)-**3**, das spontan auskristallisierte, ergab ein (+)-drehendes Hydrochlorid von **3** bzw. eine ölige (+)-drehende Base **3**. Der optische Antipode (–)-**3** konnte aus der Mutterlauge der Ditoluyltartrat-Kristallisation über das (–)-drehende Hydrochlorid leicht gewonnen werden.

Die Überführung von (+)-**3** und (–)-**3** in die tertiären Amine (–)-**1** bzw. (+)-**1** liess sich durch katalytische N-Methylierung mit Formalinlösung in Gegenwart von frisch bereitetem RANEY-Nickel-Katalysator bewerkstelligen, wobei gleichzeitig O-Debenzylierung stattfindet (Formelschema I).

Um einen möglichen Einfluss phenolischer Gruppen auf das optische Drehungsvermögen in (–)-**1** bzw. (+)-**1** auszuschalten, schien es zweckmässig, einen der beiden optischen Antipoden zu methylieren. O-Methylierung von (+)-**1** in Form des (+)-drehenden Hydrochlorids mit Diazomethanlösung in Methanol lieferte die ölige (+)-drehende Base **5**, die als kristallines (+)-drehendes Hydrobromid weiter charakterisiert wurde. Der Vergleich der ORD.- und CD.-Kurven der Base (+)-**5** mit den entsprechenden Spektren der Vergleichsbase R(–)-**4**, deren absolute Konfiguration bekannt ist [2], zeigt, dass die beiden Tetrahydroisochinolin-Basen entgegengesetzte absolute Konfigurationen aufweisen (Fig. 1). Daraus folgt, dass der (–)-drehenden Base **1** die R-Konfiguration zukommt [3]. Dem optischen Antipoden (+)-**1** und den davon ableitbaren Verbindungen kommt deshalb, wie im Formelschema I wiedergegeben, die S-Konfiguration zu. Die physikalischen Daten der oben beschriebenen Verbindungen sind in Tabelle 1 und Fig. 1 wiedergegeben.

Synthese und absolute Konfiguration von natürlichem (–)-Multifloramin²⁾

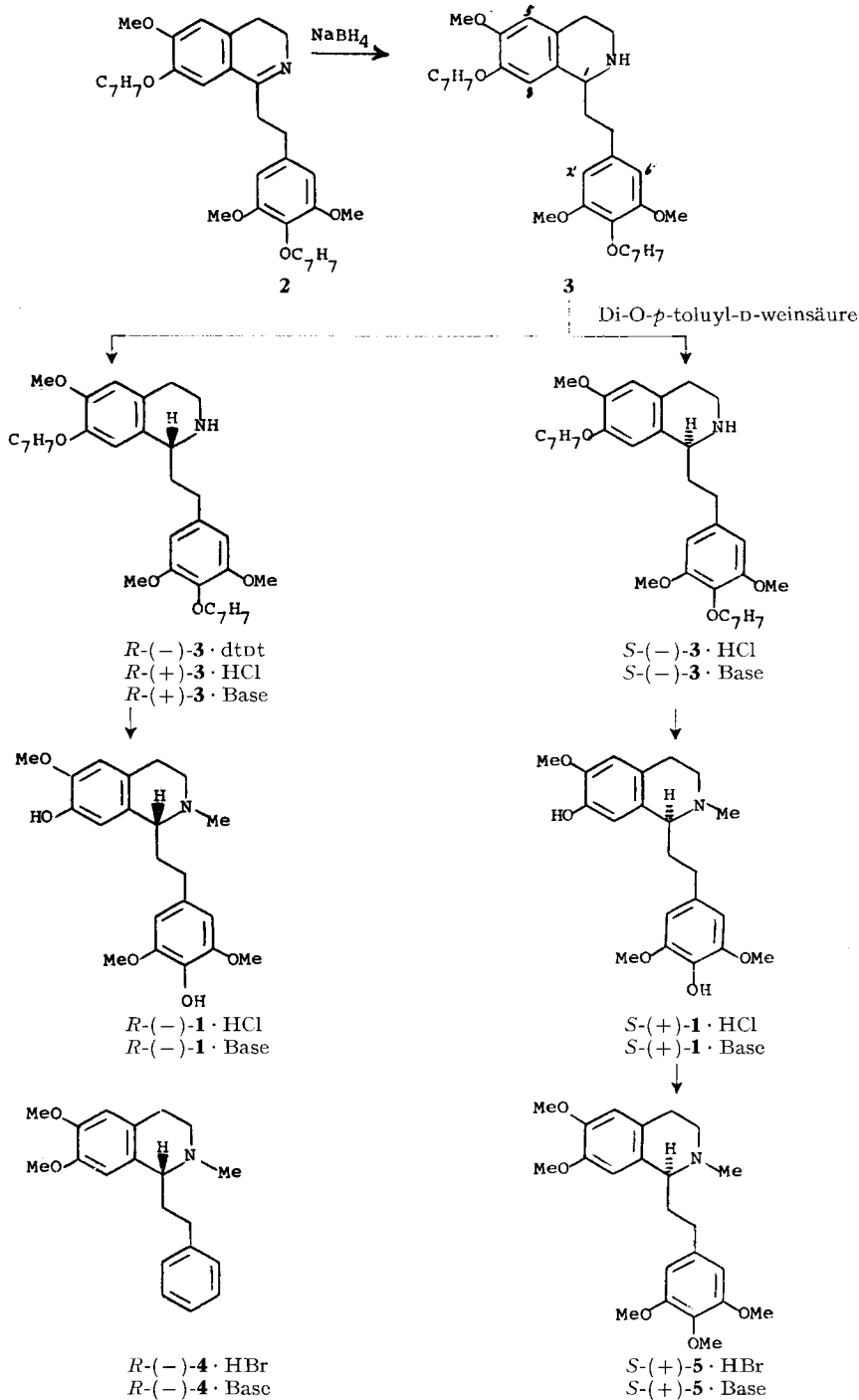
Über die Totalsynthese von *rac.*-Multifloramin (**7**) ausgehend vom *rac.*-Diphenol **1** ist von BATTERSBY *et al.* [4] berichtet worden. Ausgehend von **1**, haben KAMETANI *et al.* [5] das *rac.*-Dienon **6**, den Vorläufer von *rac.*-Multifloramin (**7**), hergestellt.

Wir haben diese Synthesen in unseren Laboratorien überarbeitet³⁾. Die Reaktionsfolgen sind im Formelschema II wiedergegeben und die physikalischen Daten der beschriebenen Verbindungen sind in Tabelle 2 und Fig. 2 und 3 zusammengefasst.

Die Oxydation des Diphenols (–)-**1** mit wässriger Eisen(III)-chloridlösung führt zum (–)-drehenden Dienon **6**, das sich bei der Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure in natürliches (–)-drehendes Multifloramin (**7**) umlagert. Die analoge Behandlung von (+)-**1** ergibt das Dienon (+)-**6** und das Homoaporphin (+)-**7**, dessen ORD.- bzw. CD.-Kurve (Fig. 2) ein spiegelbildliches Verhalten zu den Kurven von (–)-**7** aufweist. Da die absoluten Konfigurationen von (–)- bzw. (+)-**1** bewiesen sind, folgt, dass dem natürlichen (–)-drehenden Multifloramin (**7**) die R-Konfiguration zukommt [3].

³⁾ Wir danken unseren Kollegen Drs. A. D. BATCHO und W. LEIMGRUBER für die erarbeiteten optimalen Reaktionsbedingungen.

Formelschema I



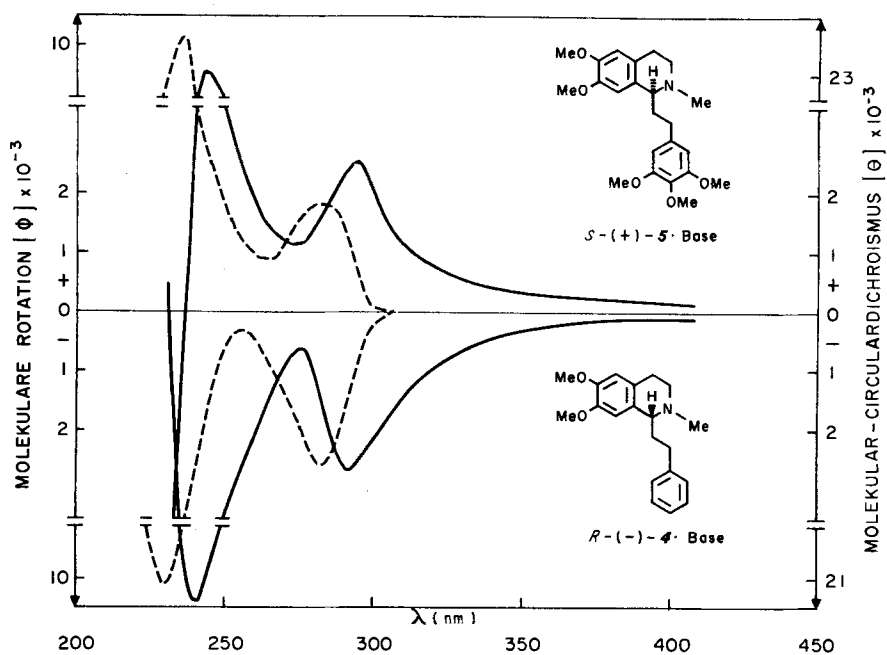


Fig. 1. ORD.- (—) und CD.- (---) Kurven von *S*-(+)-5-Base ($c = 0,1785$, MeOH) und *R*-(-)-4-Base ($c = 0,1565$, MeOH)

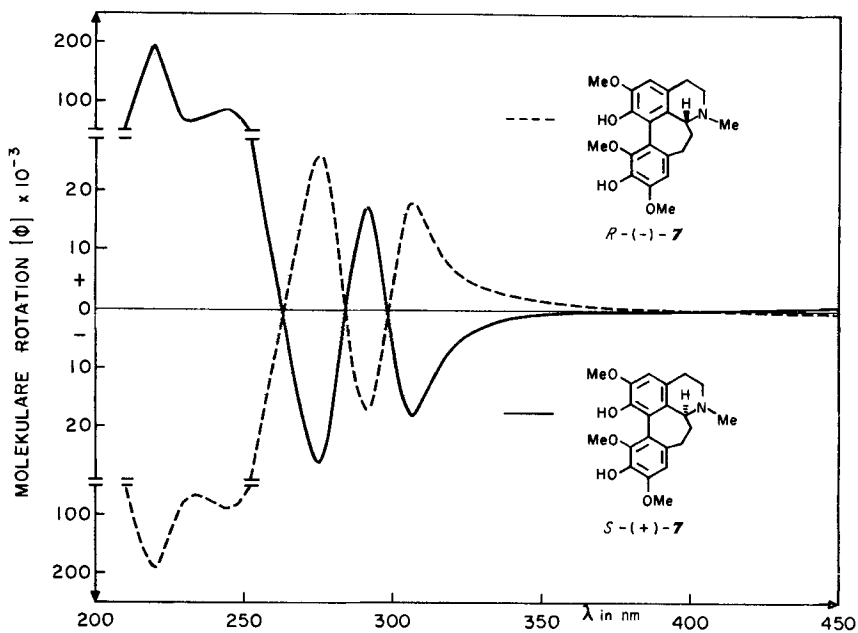
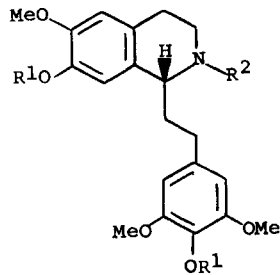
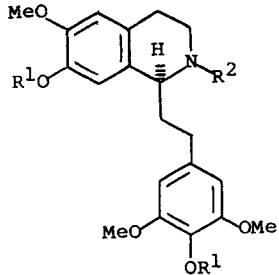


Fig. 2. ORD.-Kurven von *R*-(-)-7 und *S*-(+)-7 ($c = 0,372$, MeOH)

Tabelle 1. Konfiguration und spezifische Rotation von optisch gespaltenen Tetrahydroisochinolininen



R-Konfiguration

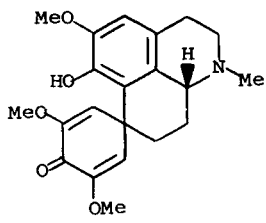


S-Konfiguration

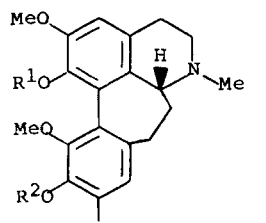
Verb.	Struktur R ¹	R ²	Konfigura- tion	Salz Smp., °C	$[\alpha]_D^{25\text{ a}}$	Base Smp. oder Sdp. (Torr), °C	$[\alpha]_D^{25\text{ a}}$
3	C ₇ H ₇	H	<i>R</i>	129–130 ^{b)}	– 51°		
3	C ₇ H ₇	H	<i>R</i>	160–161 ^{c)}	+ 8,0°	^{d)}	+ 12,8°
3	C ₇ H ₇	H	<i>S</i>	160–161 ^{c)}	– 8,0°	^{d)}	– 13,0°
1	H	Me	<i>R</i>	220–222 ^{c)}	– 32,0°	62– 63	– 27,0°
1	H	Me	<i>S</i>	220–222 ^{c)}	+ 32,5°	62– 63	+ 27,0°
5	Me	Me	<i>S</i>	170–171 ^{c)}	+ 12,8°	220–225 (0,07)	+ 4,8°

^{a)} Bestimmt als 1-proz. Lösung in Methanol. ^{d)} Nicht destilliert.
^{b)} Di-O-*p*-toluyl-D-tartrat. ^{e)} Hydrobromid.
^{c)} Hydrochlorid.

Tabelle 2. Konfiguration^{a)} und spezifische Drehung der optisch aktiven Dienone (**A**) und Homoaporphine (**B**)



A

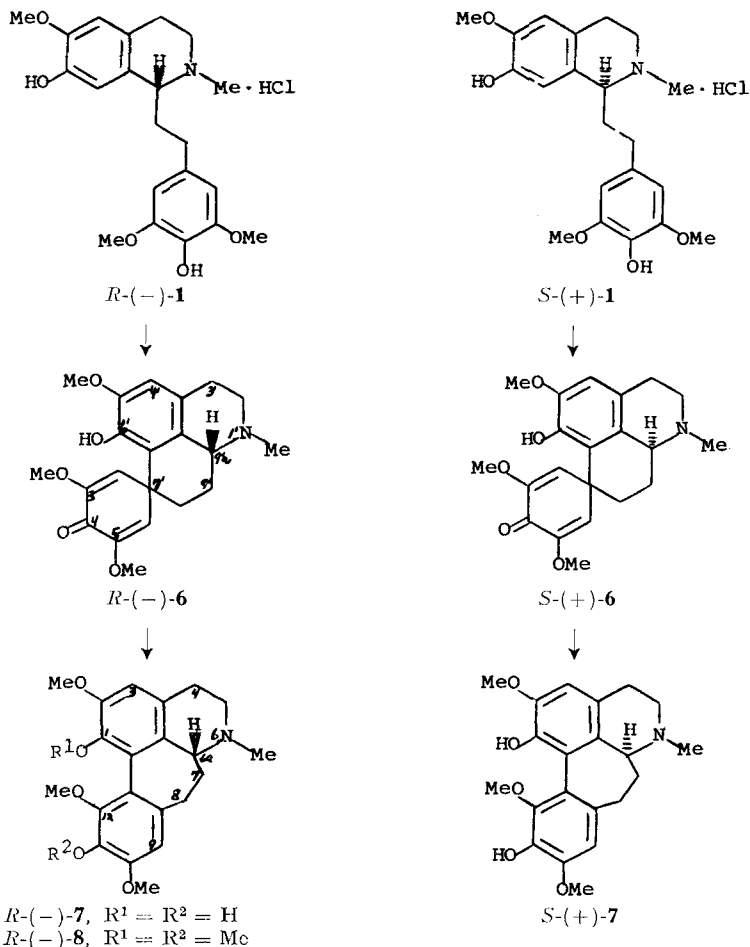


B

Verb.	Struktur	Konfiguration	Smp., °C	$[\alpha]_D^{25\text{ b)}$
6	A	<i>R</i>	243–244	– 49,5°
6	A	<i>S</i>	241–242	+ 50,0°
7	B (R ¹ = R ² = H)	<i>R</i>	215–216	– 111,5°
7	B (R ¹ = R ² = H)	<i>S</i>	214–215	+ 112,0°
8	B (R ¹ = R ² = Me) · HCl	<i>R</i>	213–214	– 69,0°

^{a)} In Formeln **A** und **B** ist nur die *R*-Konfiguration dargestellt.
^{b)} Bestimmt in 1-proz. Lösung in Methanol.

Formelschema 11



Es ist von Interesse, darauf hinzuweisen, dass natürliches Multifloramin $(-)-7$ eine negative spezifische Drehung $[\alpha]_D$ aufweist, obwohl zwischen 250 und 320 nm positive COTTON-Effekte vorliegen. Das Tetrahydroisochinolinderivat $(+)-5$ hingegen besitzt eine positive spezifische Drehung $[\alpha]_D$ und positive COTTON-Effekte. Das zeigt erneut, dass die Zuordnung absoluter Konfigurationen auf Grund spezifischer Drehungen allein zweideutig ist.

O-Methylierung von nat. Multifloramin $(-)-7$ ergab den entsprechenden Penta-methyläther $(-)-8$, der mit $(-)-$ Di-O-methylfloramultin identisch sein dürfte [4]⁴⁾.

⁴⁾ Nach Abschluss unserer Arbeiten erhielten wir Kenntnis von einer Publikation australischer Autoren [6], in der gezeigt wird, dass $(-)-$ Floramultin ebenfalls die R -Konfiguration aufweist. *Nachtrag bei der Korrektur* (28. III. 69): Wir konnten dies bestätigen, denn $(-)-$ Floramultin gab nach Methylierung mit Diazomethan $(-)-$ Di-O-methylfloramultin, identisch in Smp., DC., $[\alpha]_D$ und NMR. mit $R-(-)-8$. Wir danken Dr. J. A. LAMBERTON, Chemical Research Laboratories, Division of Applied Chemistry, CSIRO, Melbourne, Australien, für die Überlassung einer Probe von $(-)-$ Floramultin.

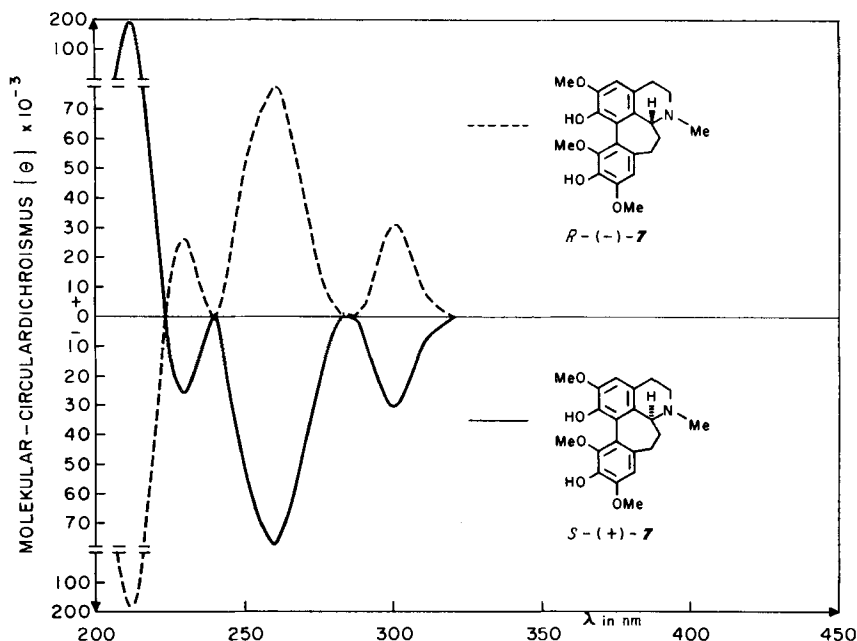


Fig. 3. CD-Kurven von R-(-)-7 und S-(+)-7 ($c = 0,372$, MeOH)

Experimenteller Teil

Die *Schmelzpunkte* wurden mit einem THOMAS-HOOVER-Schmelzpunktapparat bestimmt und sind korrigiert. Für die *Dünnschichtchromatographie* (DC.) wurde Silicagel G verwendet. Fließmittel: Essigester-Methanol-Ammoniumhydroxid (100:15:1). Die Chromatogramme wurden, sofern nicht anders angegeben, mit DRAGENDORFF's Reagenz entwickelt. – Die *UV.-Spektren* wurden mit einem CARY, Modell 14M, Spektrophotometer in Methanol bestimmt. Die *IR.-Spektren* wurden mit einem BECKMAN Modell IR-9 oder PERKIN-ELMER 621 Recording Spektrophotometer bestimmt. Die *NMR.-Spektren* wurden mit einem VARIAN-A-60-Spektrometer mit Tetramethylsilan als interner Referenz aufgenommen. Die *Massenspektren* wurden mit einem CEC-21-110-Spektrometer mit Direkteinführung aufgenommen. – Die *Rotationsdispersion* und der *Circulardichroismus* wurden mit einem JASCO Recording Spektropolarimeter Modell ORD/CD/UV-5 bestimmt. – Für *Kristallisationen* wurde Petroleumäther vom Sdp. 30–60° verwendet. *Extrakte* in organischen Lösungsmitteln wurden mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Erster Teil.

Optische Spaltung und absolute Konfiguration des Diphenols 1 (Schema I)

Synthese und optische Spaltung des rac.-7-Benzoyloxy-6-methoxy-1-(4-benzoyloxy-3,5-dimethoxyphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins (3). Eine Lösung von 23,5 g (0,41 Mol) **2** [1] in 250 ml Methanol wurde unter Rühren innerhalb 30 Min. portionenweise mit 11 g Natriumborhydrid versetzt. Nach $2\frac{1}{2}$ -stdg. Rühren bei 25° wurden die flüchtigen Anteile abgedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und dreimal mit je 125 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach Eindampfen der vereinigten Extrakte wurden 22 g (97%) **3** als hellgelbes Öl erhalten. Eine Probe wurde in Äthanol gelöst, mit äthanolischer Salzsäure angesäuert, eingedampft und aus Acetonitril kristallisiert. **3-HCl** schmolz bei 156–157°. DC.: Rf 0,66; 1R. (KBr): 2400–2120 (Amin-Salz), 1590, 1520 (aromatisch), 1260, 1230, 1128 und 1010 cm^{-1} (Äther).

$\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NO}_5$, HCl (576,15) Ber. C 71,03 H 6,73% Gef. C 71,01 H 6,89%

Eine Mischung von 20,2 g (0,037 Mol) **3** und 14,3 g (0,037 Mol) Di-O-*p*-toluyl-D-weinsäure wurde in 100 ml warmem Acetonitril gelöst und 48 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die

gebildeten Kristalle wurden abfiltriert (das Filtrat gab *S*-(–)-**3**-HCl, siehe unten) und gaben 12,8 g (74%) *1* *R*-(–)-7-Benzoyloxy-6-methoxy-1-(4-benzoyloxy-3,5-dimethoxy-phenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-di-*O*-*p*-toluyl-D-tartrat (*R*-(–)-**3**-dtdt) vom Smp. 129–130°; $[\alpha]_D^{25} = -51,0^\circ$. Zur Analyse wurde zweimal aus Acetonitril umkristallisiert: Smp. 129–130°; $[\alpha]_D^{25} = -51,2^\circ$; DC.: Rf 0,66. IR. (KBr): 3300–2400, 1695 (assoziierte Säure und Amin), 1730, 1695 (Säure, Ester), 1615, 1595, 1518 (aromatisch), 1270, 1128 und 1020 cm^{-1} (Äther und Ester).

$\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NO}_5$, $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_8$ (928,06) Ber. C 70,27 H 6,11% Gef. C 69,98 H 6,02%

Eine Lösung von 10 g (10,8 mmol) *R*-(–)-**3**-dtdt in Wasser wurde mit 5-proz. Natriumhydroxid alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase gab nach Eindampfen 6 g eines Öls, das in 50 ml warmem Acetonitril gelöst wurde. Die Lösung wurde mit 10 ml 20-proz. alkoholischer Salzsäure versetzt und über Nacht bei Zimmertemp. stehengelassen. Die gebildeten Kristalle gaben nach Filtrieren und Trocknen 4,6 g *R*-(+)-**3**-HCl vom Smp. 160–161°, $[\alpha]_D^{25} + 8,0^\circ$. Zur Analyse wurde aus 30 ml Acetonitril umkristallisiert: Smp. 160–161°, Misch-Smp. mit **3**-HCl: 140–145°; $[\alpha]_D^{25} + 8,0^\circ$. Ausbeute 4,5 g (53% berechnet auf **3**). DC.: Rf 0,66. IR. (KBr): identisch mit dem Spektrum von **3**-HCl; NMR. $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: δ 3,77 (6- CH_3O), 3,79 (3',5'-di- CH_3O), 4,35 (Methin), 4,87, 5,07 (2 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,65 (2'-H und 6'-H), 6,82, 6,88 (5-H und 8-H), 7,37 (2 C_6H_5) und 9,5 ($^+\text{NH}_2$); λ_{max} : infl. 230 (20200), 282 (4000), infl. 292 nm ($\epsilon = 2900$). ORD. ($c = 0,359$, Methanol): $[\phi]_{700} + 49^\circ$, $[\phi]_{589} + 59^\circ$, $[\phi]_{292} - 1230^\circ$, $[\phi]_{275} - 328^\circ$, $[\phi]_{246} - 3280^\circ$, $[\phi]_{228} + 24600^\circ$; CD. ($c = 0,359$, Methanol): $[\theta]_{300} 0$, $[\theta]_{282} - 1300$, $[\theta]_{264} - 541$, $[\theta]_{240} - 24920$, $[\theta]_{226} 0$.

$\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NO}_5$, HCl (576,15) Ber. C 71,03 H 6,73% Gef. C 71,27 H 7,03%

Die freie Base *R*-(+)-**3** wurde in der üblichen Weise dargestellt. Das erhaltene Öl, das nicht destilliert werden konnte (Zersetzung), wurde in Äther gelöst und durch eine kurze neutrale Aluminiumoxid-Kolonne geleitet. Das ätherische Eluat gab nach Eindampfen *R*-(+)-**3**-Base als hellgelbes viskoses Öl: $n_D^{25} 1,5910$; $[\alpha]_D^{25} + 12,8^\circ$. NMR. (CDCl_3) : δ 3,85 (3',5'-di- CH_3O), 3,91 (6- CH_3O), 5,03, 5,08 (2 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,47 (2'-H und 6'-H), 6,65 (5-H und 8-H) und 7,43 (2 C_6H_5); λ_{max} : infl. 230 (19880), 280 (4240), infl. 290 nm ($\epsilon = 3560$); ORD. ($c = 0,135$, Methanol): $[\phi]_{700} + 69^\circ$, $[\phi]_{589} + 98^\circ$, $[\phi]_{293} - 2240^\circ$, $[\phi]_{270} - 200^\circ$, $[\phi]_{245} - 8000^\circ$, $[\phi]_{224} + 22000^\circ$; CD. ($c = 0,135$, Methanol): $[\theta]_{305} 0$, $[\theta]_{287} - 1188$, $[\theta]_{264} - 396$, $[\theta]_{239} - 18480$.

$\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ (539,64) Ber. C 75,66 H 6,91% Gef. C 75,67 H 6,99%

Die Mutterlaugen der ersten Ditoluyltartrat-Kristallisation (siehe oben) gaben nach Eindampfen 20,2 g eines Öls, das in Wasser gelöst, mit 5-proz. Natriumhydroxid alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert wurde. Die organische Phase gab nach Eindampfen 11 g eines Öls ($[\alpha]_D^{25} - 2,7^\circ$), das in 50 ml Acetonitril gelöst, mit 10 ml 20-proz. alkoholischer Salzsäure angesäuert und über Nacht bei Zimmertemp. stehengelassen wurde. Die gebildeten Kristalle gaben nach Filtrieren und Trocknen 4,08 g *S*-(–)-**3**-HCl vom Smp. 158–160°, $[\alpha]_D^{25} - 7,7^\circ$. Zur Analyse wurde aus 25 ml Acetonitril umkristallisiert: Smp. 160–161°; Ausbeute 3,75 g (35% berechnet auf **3**). Misch-Smp. mit **3**-HCl: 140–145°, mit *R*-(+)-**3**-HCl: 153–155°; $[\alpha]_D^{25} - 8,0^\circ$; DC.: Rf 0,66. IR. (KBr): identisch mit dem Spektrum von **3**-HCl; NMR. $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: δ 3,75 (6- CH_3O), 3,78 (3',5'-di- CH_3O), 4,31 (Methin), 4,85, 5,05 (2 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,65 (2'-H und 6'-H), 6,79, 6,86 (5-H und 8-H), 7,37 (2 C_6H_5) und 9,3 ($^+\text{NH}_2$); λ_{max} : infl. 230 (20400), 282 (3920), infl. 291 nm ($\epsilon = 3000$). ORD. ($c = 0,359$, Methanol): $[\phi]_{700} - 49^\circ$, $[\phi]_{589} - 59^\circ$, $[\phi]_{294} + 1230^\circ$, $[\phi]_{274} + 328^\circ$, $[\phi]_{246} + 3280^\circ$, $[\phi]_{228} - 24600^\circ$; CD. ($c = 0,359$, Methanol): $[\theta]_{300} 0$, $[\theta]_{283} + 1300$, $[\theta]_{264} + 541$, $[\theta]_{240} + 24920$, $[\theta]_{226} 0$.

$\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NO}_5$, HCl (576,15) Ber. C 71,03 H 6,73% Gef. C 71,34 H 6,53%

Die freie *S*-(–)-**3**-Base, aus dem Hydrochlorid auf die gleiche Weise wie die *R*-(+)-**3**-Base dargestellt, wurde als hellgelbes, viskoses Öl erhalten: $n_D^{25} 1,5855$; $[\alpha]_D^{25} - 13,0^\circ$. NMR. (CDCl_3) : δ 3,85 (3',5'-di- CH_3O), 3,93 (6- CH_3O), 5,02, 5,08 (2 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,47 (2'-H und 6'-H), 6,65 (5-H und 8-H) und 7,40 (2 C_6H_5); λ_{max} : infl. 230 (21800), 280 (4740), infl. 290 nm ($\epsilon = 3720$); ORD. ($c = 0,135$, Methanol): $[\phi]_{700} - 69^\circ$, $[\phi]_{589} - 88^\circ$, $[\phi]_{294} + 2240^\circ$, $[\phi]_{270} + 200^\circ$, $[\phi]_{244} + 8000^\circ$, $[\phi]_{223} - 22000^\circ$; CD. ($c = 0,135$, Methanol): $[\theta]_{305} 0$, $[\theta]_{284} + 1188$, $[\theta]_{267} + 396$, $[\theta]_{240} + 18480$.

$\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ (539,64) Ber. C 75,66 H 6,91% Gef. C 75,67 H 6,99%

1 *R*-(–)-7-Hydroxy-6-methoxy-2-methyl-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydrochlorid [*R*-(–)-**1**-HCl] aus *R*-(+)-**3**-HCl. Eine wässrige Lösung von 4,6 g

(7,98 mMol) *R*-(+)-**3**-HCl wurde mit konz. Ammoniumhydroxid alkalisch gemacht, mit Essigester extrahiert und die organische Phase eingedampft. Das erhaltene Öl (4,3 g) wurde in 200 ml Methanol gelöst, mit 2 g 37-proz. Formaldehyd versetzt und in Gegenwart von 2 g frisch hergestelltem RANEY-Nickel bei Zimmertemp. und 3 atm. reduziert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde der Katalysator abfiltriert und mit 75 ml Methanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden zu 200 ml eingeeengt und nochmals in Gegenwart von 2 g frischem RANEY-Nickel reduziert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml Äthanol gelöst, mit 10 ml 20-proz. alkoholischer Salzsäure versetzt und die Mischung über Nacht bei Zimmertemp. stehengelassen. Die gebildeten Kristalle gaben nach Filtrieren und Trocknen 2,5 g (77%) *R*-(-)-**1**-HCl vom Smp. 220–222°, $[\alpha]_D^{25} - 32,0^\circ$. Zur Analyse wurde aus Äthanol-Äther umkristallisiert: Smp. 220–222°, Misch-Smp. mit **1**-HCl⁵⁾ 165–220°; $[\alpha]_D^{25} - 32,0^\circ$; DC.: Rf 0,33. IR. (KBr): 3380, 3090 (breit und von gleicher Intensität, Phenol), 2590 (Amin-Salz), 1610, 1518 (aromatisch), 1280, 1255, 1225 und 1120 cm^{-1} (Äther und Phenol); IR. (Pyridin): identisch mit dem Pyridin-Spektrum von **1**-HCl [1]; NMR. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 2,74 (NCH₃), 3,77 (3 CH₃O), 4,15 (Methin), 6,55 (2'-H und 6'-H), 6,62, 6,79 (5-H und 8-H), 9,10 (7-OH) und 11,25 (NH⁺); λ_{max} : infl. 239 (15100), 283 (5150) und infl. 294 nm ($\epsilon = 3500$). ORD. ($c = 0,410$, Methanol): $[\phi]_{700} - 92^\circ$, $[\phi]_{589} - 136^\circ$, $[\phi]_{298} - 2750^\circ$, $[\phi]_{286} - 2250^\circ$, $[\phi]_{278} - 3000^\circ$, $[\phi]_{264} - 2250^\circ$, $[\phi]_{241} - 12000^\circ$, $[\phi]_{226} + 13000^\circ$; CD. ($c = 0,410$, Methanol): $[\theta]_{310} 0$, $[\theta]_{282} - 1980$, $[\theta]_{258} - 660$, $[\theta]_{237} - 21780$, $[\theta]_{220} 0$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5$, HCl (409,89) Ber. C 61,53 H 6,89% Gef. C 61,65 H 7,01%

Eine Probe von *R*-(-)-**1**-HCl wurde in Wasser gelöst, mit konz. Ammoniumhydroxid alkalisch gemacht und mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde eingedampft, der Rückstand gab nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroleumäther *R*-(-)-**1**-Base⁶⁾ vom Smp. 62–63°; $[\alpha]_D^{25} - 27,0^\circ$; DC.: Rf 0,33. IR. (CHCl_3): identisch mit dem Spektrum von **1**-Base [1]; NMR. (CDCl_3): δ 2,48 (NCH₃), 3,87 (tri-CH₃O), 4,75 (di-OH), 6,41 (2'-H und 6'-H), 6,55 (5-H) und 6,67 (8-H); λ_{max} : infl. 230 (14800), 283 (5120), infl. 294 nm ($\epsilon = 3500$). ORD. ($c = 0,373$, Methanol): $[\phi]_{700} - 58^\circ$, $[\phi]_{589} - 94^\circ$, $[\phi]_{295} - 2800^\circ$, $[\phi]_{286} - 1400^\circ$, $[\phi]_{279} - 2000^\circ$, $[\phi]_{270} - 1200^\circ$, $[\phi]_{242} - 8200^\circ$, $[\phi]_{226} + 5000^\circ$; CD. ($c = 0,373$, Methanol): $[\theta]_{306} 0$, $[\theta]_{292} - 2112$, $[\theta]_{286} - 1056$, $[\theta]_{278} - 2376$, $[\theta]_{256} - 660$, $[\theta]_{237} - 14190$, $[\theta] - 11220$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (373,43) Ber. C 67,54 H 7,29% Gef. C 67,26 H 7,53%

1 *S*-(+)-7-Hydroxy-6-methoxy-2-methyl-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydrochlorid (*S*-(+)-**1**-HCl) aus *S*-(-)-**3**-HCl. 4,4 g (7,6 mMol) *S*-(-)-**3**-HCl wurden auf die gleiche Weise wie für die Darstellung von *R*-(-)-**1**-HCl beschrieben in *S*-(+)-**1**-HCl übergeführt. Nach Kristallisieren aus Äthanol-Äther wurden 2,5 g (80%) *S*-(+)-**1**-HCl vom Smp. 220–222° erhalten; Misch-Smp. mit *R*-(-)-**1**-HCl: 209–210°⁷⁾, mit **1**-HCl⁵⁾: 165–220°; $[\alpha]_D^{25} + 32,5^\circ$; DC.: Rf 0,33. IR. (KBr): identisch mit dem KBr-Spektrum von *R*-(-)-**1**-HCl; IR. (Pyridin): identisch mit den Pyridin-Spektren von *R*-(-)-**1**-HCl; NMR. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 2,75 (NCH₃), 3,77 (3 CH₃O), 4,15 (Methin), 6,56 (2'-H und 6'-H), 6,62, 6,79 (5-H und 8-H), 7,98 (4'-OH), 9,10 (7-OH) und 11,3 (NH⁺); λ_{max} : infl. 230 (14300), 283 (4800) und infl. 293 nm ($\epsilon = 3300$). ORD. ($c = 0,410$, Methanol): $[\phi]_{700} + 82^\circ$, $[\phi]_{589} + 130^\circ$, $[\phi]_{295} + 3000^\circ$, $[\phi]_{285} + 2250^\circ$, $[\phi]_{277} + 3000^\circ$, $[\phi]_{265} + 2250^\circ$, $[\phi]_{242} + 12000^\circ$, $[\phi]_{226} - 13000^\circ$; CD. ($c = 0,410$, Methanol): $[\theta]_{310} 0$, $[\theta]_{282} + 1980$, $[\theta]_{260} + 660$, $[\theta]_{237} + 21780$, $[\theta]_{222} 0$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5$, HCl (409,89) Ber. C 61,53 H 6,89% Gef. C 61,39 H 6,81%

Eine Probe von *S*-(+)-**1**-HCl wurde auf die gleiche Weise wie für die Darstellung von *R*-(-)-**1**-Base beschrieben in *S*-(+)-**1**-Base übergeführt. Nach Kristallisieren aus Äther-Petroleumäther wurden Kristalle⁶⁾ vom Smp. 62–63° erhalten. Misch-Smp. mit *R*-(-)-**1**-Base: 55–56°; $[\alpha]_D^{25} + 27,0^\circ$; DC.: Rf 0,33. IR. (CHCl_3): identisch mit dem Spektrum von **1**-Base [1]; NMR. (CDCl_3): δ 2,48 (NCH₃), 3,87 (tri-CH₃O), 4,42 (di-OH), 6,41 (2'-H und 6'-H), 6,55 (5-H) und 6,67 (8-H); λ_{max} : infl. 230 (14400), 283 (5150), infl. 294 nm ($\epsilon = 3400$). ORD. ($c = 0,373$, Methanol): $[\phi]_{700} + 64^\circ$, $[\phi]_{589} + 94^\circ$, $[\phi]_{296} + 2800^\circ$, $[\phi]_{286} + 1400^\circ$, $[\phi]_{280} + 2000^\circ$, $[\phi]_{269} + 1200^\circ$, $[\phi]_{242} + 8200^\circ$,

⁵⁾ *Rac.*-**1**-HCl sintert bei 165° und schmilzt bei 172–174° [1].

⁶⁾ Die Kristalle werden an der Luft gummiartig und verfärbt.

⁷⁾ Kristallisieren einer Mischung von *S*-(+)-**1**-HCl und *R*-(-)-**1**-HCl im Verhältnis 1:1 aus Äthanol gab Smp. 174–175° (sintert 165°). Misch-Smp. mit **1**-HCl: 174–175° (sintert 165°).

$[\phi]_{227}^{25} - 5000^\circ$; CD. ($c = 0,373$, Methanol): $[\theta]_{306}^0$, $[\theta]_{202}^{25} + 2112$, $[\theta]_{286}^{25} + 1056$, $[\theta]_{278}^{25} + 2376$, $[\theta]_{257}^{25} + 660$, $[\theta]_{239}^{25} + 14190$, $[\theta]_{220}^{25} + 11220$.

$C_{21}H_{27}NO_5$ (373,43) Ber. C 67,54 H 7,29% Gef. C 67,27 H 7,61%

1 *S*-(+)-6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydrobromid-monohydrat (*S*-(+)-5-HBr) aus *S*-(+)-1-HCl. Eine Lösung von 700 mg (1,7 mMol) *S*-(+)-1-HCl in 20 ml Methanol, das einen Überschuss von Diazomethan in Äther⁸⁾ enthielt, wurde 2 Std. bei 4° und 17 Std. bei 25° stehengelassen. Nach Abdampfen der flüchtigen Anteile bei 40° im Stickstoffstrom wurde der Rückstand in verd. Ammoniumhydroxid suspendiert und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde durch eine basische Aluminiumoxid-Kolonnen filtriert, das Filtrat mit methanolischem Bromwasserstoff angesäuert und eingedampft. Der Rückstand gab nach zweimaligem Kristallisieren aus Äthanol-Äther 500 mg (61%) *S*-(+)-5-HBr vom Smp. 170–171°; $[\alpha]_D^{25} + 12,8^\circ$; DC.: Rf 0,85. NMR. ($(CD_3)_2SO$): δ 2,87 (NCH_3), 3,33 (H_2O), 3,62 (4'-OH), 3,77 (4- CH_3O), 4,30 (Methin), 6,57 (2'-H und 6'-H), 6,69, 6,84 (5-H und 8-H), 10,6 (NH+); λ_{max} : infl. 230 (16400), 282 (4020) und infl. 292 nm ($\epsilon = 3000$). ORD. ($c = 0,196$, Methanol): $[\phi]_{700}^{25} + 42^\circ$, $[\phi]_{589}^{25} + 65^\circ$, $[\phi]_{293}^{25} + 2442^\circ$, $[\phi]_{280}^{25} + 1912^\circ$, $[\phi]_{242}^{25} + 16575^\circ$; CD. ($c = 0,196$, Methanol): $[\theta]_{300}^0$, $[\theta]_{280}^{25} + 1688$, $[\theta]_{264}^{25} + 1013$, $[\theta]_{239}^{25} + 42200$, $[\theta]_{223}^{25} 0$.

$C_{23}H_{31}NO_5 \cdot HBr \cdot H_2O$ (500,44) Ber. C 55,45 H 6,86% Gef. C 55,79 H 6,84%

Eine Probe von *S*-(+)-5-HBr wurde auf die übliche Weise in die *Base* übergeführt. Das erhaltene Öl wurde destilliert: Sdp. 220–225°/0,07 Torr; $[\alpha]_D^{25} + 4,8^\circ$. NMR. ($CDCl_3$): δ 2,45 (NCH_3), 3,77, 3,81 (2 CH_3O), 3,79 (3 CH_3O), 6,37 (2'-H und 6'-H), 6,53, 6,55 (5-H und 8-H); λ_{max} : infl. 230 (15050), 281 (3780) und infl. 292 nm ($\epsilon = 2930$). ORD.- und CD.-Kurven: siehe Fig.1.

$C_{23}H_{31}NO_5$ (401,49) Ber. C 68,80 H 7,78 N 3,49% Gef. C 68,47 H 8,07 N 3,54%

1 *R*-(−)-3,4-Dimethoxy-2-methyl-1-phenäthyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydrobromid (*R*-(−)-4-HBr). Eine Lösung von 1 g (2,4 mMol) 1 *R*-(+)-3,4-Dimethoxy-2-methyl-1-(2,4,5-trichlorphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin vom Smp. 104–105° und $[\alpha]_D^{25} + 21,4^\circ$ (Lit. [2]; Smp. 105–106°, $[\alpha]_D^{25} + 21,6^\circ$) in 200 ml 0,5-proz. alkoholischem Kaliumhydroxid wurde in Gegenwart von 0,8 g 10-proz. Palladium/Kohle bei 50° und 3 atm. reduziert. Nach Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser suspendiert, mit Essigester extrahiert und der Extrakt eingedampft. Der Rückstand wurde in Aceton gelöst, mit methanolischem Bromwasserstoff angesäuert und eingedampft. Der Rückstand gab nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther 700 mg (75%) *R*-(−)-4-HBr vom Smp. 168–169°, $[\alpha]_D^{25} - 15,2^\circ$ (Lit. [2]; Smp. 169–171°, $[\alpha]_D^{25} - 15,7^\circ$); DC.: Rf 0,70. NMR. ($(CD_3)_2SO$): δ 2,87 (NCH_3), 3,77 (2 CH_3O), 4,40 (Methin), 6,80, 6,90 (5-H und 8-H), 7,30 (H aromatisch), 10,0 (NH+); λ_{max} : 231 (8600), 285 (3500) und infl. 291 nm ($\epsilon = 3100$). ORD. ($c = 0,196$, Methanol): $[\phi]_{700}^{25} - 43^\circ$, $[\phi]_{589}^{25} - 57^\circ$, $[\phi]_{292}^{25} - 2700^\circ$, $[\phi]_{280}^{25} - 1600^\circ$, $[\phi]_{241}^{25} - 16000^\circ$, $[\phi]_{217}^{25} + 28000^\circ$; CD. ($c = 0,196$, Methanol): $[\theta]_{300}^0$, $[\theta]_{285}^{25} - 2500$, $[\theta]_{260}^{25} - 790$, $[\theta]_{233}^{25} - 35640$, $[\theta]_{218}^{25} 0$.

$C_{20}H_{25}NO_2 \cdot HBr$ (392,35) Ber. C 61,22 H 6,68 N 3,57% Gef. C 61,16 H 6,56 N 3,52%

Eine Probe von *R*-(−)-4-HBr wurde in die *freie Base* übergeführt: Sdp. 170–173°/0,07 Torr, $[\alpha]_D^{25} - 7,6^\circ$ (Lit. [2]; Sdp. 155–165°/0,05 Torr, $[\alpha]_D^{25} - 7,6^\circ$), NMR. ($CDCl_3$): δ 2,44 (NCH_3), 3,78, 3,80 (2 CH_3O), 6,52, 6,54 (5-H und 8-H), 7,18 (H aromatisch); λ_{max} : infl. 230 (9150), 283 (4180) und infl. 291 nm ($\epsilon = 3420$). ORD.- und CD.-Kurven: siehe Fig.1.

$C_{20}H_{25}NO_2$ (311,41) Ber. C 77,14 H 8,09% Gef. C 77,40 H 7,98%

Zweiter Teil.

Synthese der Multifloramin-Antipoden [*R*-(−)-7 und *S*-(+)-7] (Schema II)

9'*a* *R*-(−)-1', 2', 3', 8', 9', 9'*a*-Hexahydro-6'-hydroxy-3, 5, 5'-trimethoxy-1'-methyl-spiro[cyclohexa-2,5-dien-1,7'-7'-H-benzo[de]chinolin]-4-on [*R*-(−)-6] aus *R*-(−)-1. Eine Mischung von 2,4 g (5,85 mMol) *R*-(−)-1 und 4,2 g (15,5 mMol) fein zerriebenem Eisenchlorid-hexahydrat in 60 ml Wasser wurde unter Stickstoff bei Zimmertemperatur 17 Std. gerührt. Die entstandene grüne Lösung wurde mit 75 ml 1N Natriumhydrogencarbonat auf pH 8 eingestellt und dreimal mit je 150 ml

⁸⁾ Frisch hergestellt aus 20 g Nitrosomethylharnstoff [7].

Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 150 ml 1N Natriumcarbonat gewaschen und eingedampft. Das entstandene rote Öl wurde in 100 ml Acetonitril gelöst, durch eine kurze Kolonne von 30 g Florisil, das mit 2 ml konz. Ammoniumhydroxid desaktiviert wurde, filtriert und eingedampft. Der Rückstand gab, nach Kristallisieren aus Acetonitril-Äther-Petroleumäther, 1,3 g (60%) *R*-(–)-**6** in Form von weissen Nadeln, Smp. 243–244°; $[\alpha]_D^{25} = -49,3^\circ$. Zur Analyse wurde aus Acetonitril-Äther umkristallisiert: Smp. 243–244°; $[\alpha]_D^{25} = -49,5^\circ$; DC.: Rf 0,37. IR. (CHCl_3): 3530 (OH), 1660 (C=O), 1650, 1620 (C=C), 1290 und 1120 cm^{-1} (COC); NMR. (CDCl_3): δ 2,48 (NCH_3), 3,60, 3,67, 3,81 (3 CH_3O), 5,88 (1 H aromatisch, Dublett, $J = 2$ Hz), 6,03 (1 H aromatisch, Dublett, $J = 2$ Hz) und 6,57 (1 H aromatisch, Singlett); λ_{max} : 210 (40400), infl. 232 (11500), 275 nm ($\epsilon = 13800$). ORD. ($c = 0,372$, Methanol): $[\phi]_{700} = -124^\circ$, $[\phi]_{589} = -180^\circ$, $[\phi]_{363} = -1950^\circ$, $[\phi]_{299} + 17000^\circ$, $[\phi]_{276} = 20000^\circ$, $[\phi]_{246} = 500^\circ$, $[\phi]_{226} = 13000^\circ$; CD. ($c = 0,372$, Methanol): $[\theta]_{400} 0$, $[\theta]_{336} = -5940$, $[\theta]_{291} + 25740$, $[\theta]_{256} = 9900$, $[\theta]_{240} = 660$, $[\theta]_{222} = -48840$; Massenspektrum: m/e 371 (M^+), 370, 356, 339, 328, 312, 296, 280 und 270.

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (371,42) Ber. C 67,90 H 6,78 N 3,77% Gef. C 67,87 H 6,74 N 3,79%

9'*a* S-(+)-1', 2', 3', 8', 9', 9'*a*-Hexahydro-6'-hydroxy-3, 5, 5'-trimethoxy-1'-methyl-spiro[cyclohexa-2,5-dien-1, 7'-7'-H-benzo[de]chinolin]-4-on [S-(+)-**6**] aus S-(+)-**1**, 1,1 g (2,78 mMol) S-(+)-**1** wurden auf die gleiche Weise wie für die Darstellung von *R*-(–)-**6** beschrieben in S-(+)-**6** übergeführt. Nach Kristallisieren aus Acetonitril-Äther-Petroleumäther wurden 600 mg (60%) weisse Nadeln erhalten. Smp. 241–242°, Misch-Smp. mit *R*-(–)-**6**: 180–181°⁹⁾; $[\alpha]_D^{25} + 50,0^\circ$; DC.: Rf 0,37. IR., UV., NMR. und Massenspektrum waren, innerhalb der Fehlergrenze, identisch mit den Spektren von *R*-(–)-**6**; ORD. und CD. gaben, innerhalb der Fehlergrenze, exakte Spiegelbilder der *R*-(–)-**6**-Kurven.

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (371,42) Ber. C 67,90 H 6,78 N 3,77% Gef. C 67,97 H 6,71 N 4,01%

6*a* R-(–)-4, 5, 6, 6*a*, 7, 8-Hexahydro-1, 11-dihydroxy-2, 10, 12-trimethoxy-6-methyl-benzo[6, 7]-cyclohept[1, 2, 3-*ij*]isochinolin [R-(–)-**7**] aus R-(–)-**6**, 600 mg (1,62 mMol) *R*-(–)-**6** wurden unter Rühren portionenweise innerhalb $\frac{3}{4}$ Std. in 10 ml konz. Schwefelsäure bei 4° unter Stickstoff eingetragen und die Mischung eine weitere Stunde bei Zimmertemp. gerührt. Die erhaltene tiefrote Lösung wurde langsam auf 50 g Eis gegossen, mit einer Mischung von 50 ml 15-proz. Natriumhydroxid und 250 ml 1N Natriumhydrogencarbonat auf pH 8 eingestellt und viermal mit je 25 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten hellgelben Extrakte wurden mit 75 ml 1N Natriumhydrogencarbonat gewaschen und eingedampft. Der Rückstand gab, nach zweimaligem Kristallisieren aus Acetonitril, 490 mg (82%) *R*-(–)-**7** als weisse Nadeln. Smp. 215–216°; Misch-Smp. mit natürlichem¹⁰⁾ Multifloramin: 212–214°; $[\alpha]_D^{25} = -111,5^\circ$; DC.: Rf 0,45¹¹⁾; DC. (Äthanol-Essigsäure-Wasser 90:5:10): Rf 0,32¹¹⁾. IR. (CHCl_3): 3535 (OH), 1615, 1600, 1500 (aromatisch), 1190 und 1120 cm^{-1} (COC); NMR. (CDCl_3): δ 2,40 (NCH_3), 3,58, 3,92, 3,92 (3 CH_3O) und 6,65, 6,70 (2 H aromatisch); λ_{max} : 216 (45300), 257 (11500), 293 nm ($\epsilon = 7200$). ORD.-Kurve: s. Fig. 2; CD.-Kurve: s. Fig. 3. Massenspektrum: m/e 371 (M^+), 354, 338, 324, 310, 296 und 281.

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (371,42) Ber. C 67,90 H 6,78 N 3,77% Gef. C 67,94 H 6,74 N 3,91%

6*a* S-(+)-4, 5, 6, 6*a*, 7, 8-Hexahydro-1, 11-dihydroxy-2, 10, 12-trimethoxy-6-methyl-benzo[6, 7]-cyclohept[1, 2, 3-*ij*]isochinolin [S-(+)-**7**] aus S-(+)-**6**, 500 mg (1,35 mMol) S-(+)-**6** wurden auf die gleiche Art wie für die Darstellung von *R*-(–)-**7** beschrieben in S-(+)-**7** übergeführt. Nach zweimaligem Kristallisieren aus Acetonitril wurden 370 mg (74%) weisse Nadeln erhalten, Smp. 214 bis 215°, Misch-Smp. mit *R*-(–)-**7**: 189–190°; $[\alpha]_D^{25} + 112,0^\circ$; DC.: Rf 0,45. IR., UV., NMR. und Massenspektrum identisch, innerhalb der Fehlergrenze, mit denjenigen von *R*-(–)-**7**; ORD.-Kurve: s. Fig. 2; CD.-Kurve: s. Fig. 3.

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (371,42) Ber. C 67,90 H 6,78 N 3,77% Gef. C 67,81 H 6,87 N 3,76%

6*a* R-(–)-4, 5, 6, 6*a*, 7, 8-Hexahydro-1, 2, 10, 11, 12-pentamethoxy-6-methyl-benzo[6, 7]-cyclohept[1, 2, 3-*ij*]isochinolin-hydrochlorid [R-(–)-**8**] aus R-(–)-**7**. Eine Lösung von 700 mg (1,9 mMol) *R*-

⁹⁾ Smp. von *vac.*-**6**: 176–178° [5].

¹⁰⁾ Wir danken Herrn Prof. A.R. BATTERSBY, University of Liverpool, Liverpool, England, für die Überlassung einer Probe natürlichen Multifloramins vom Smp. 209–212° und $[\alpha]_D = -108^\circ$ (CHCl_3).

¹¹⁾ Eine Mischung mit natürlichem¹⁰⁾ Multifloramin zeigte den gleichen Rf-Wert.

(–)-**7** in 20 ml Methanol wurde mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung⁸⁾ versetzt, 2 Std. bei 4° und 18 Std. bei 25° stehengelassen. Nach Abdampfen der flüchtigen Anteile bei 40° im Stickstoffstrom wurde der Rückstand in Wasser suspendiert, mit Essigester extrahiert und der Extrakt eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 ml Aceton gelöst, mit 3 ml 30-proz. alkoholischer Salzsäure in 20 ml Essigester versetzt und die Mischung über Nacht bei Zimmertemp. stehengelassen. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus Aceton-Essigester umgelöst. Man erhielt 380 mg (47%) *R*-(–)-**8** in Form weisser Nadeln, Smp. 213–214°; $[\alpha]_D^{25} - 69,0^\circ$; DC.: Rf 0,92. IR. (KBr): 3540–3520 (H₂O), 2600–2240 (Amin-Salz), 1590, 1490 (aromatisch), 1240 und 1065 cm⁻¹ (Äther); NMR. ((CD₃)₂SO): δ 2,69 (+NCH₃), 3,44, 3,46, 3,72, 3,79 (5 CH₃O), 6,77, 6,93 (2 H aromatisch); λ_{max} : 218 (43000), 258 (13100) und infl. 295 nm ($\epsilon = 3500$). ORD. ($c = 0,438$, Methanol): $[\phi]_{700} - 254^\circ$, $[\phi]_{589} - 307^\circ$, $[\phi]_{299} + 13640^\circ$, $[\phi]_{292} + 12120^\circ$, $[\phi]_{275} + 32300^\circ$, $[\phi]_{243} - 86250^\circ$, $[\phi]_{239} - 83430^\circ$, $[\phi]_{231} - 90500^\circ$, $[\phi]_{220} - 22620^\circ$; CD. ($c = 0,438$, Methanol): $[\Theta]_{314} 0$, $[\Theta]_{293} + 14330$, $[\Theta]_{288} + 12330$, $[\Theta]_{261} + 106600$, $[\Theta]_{223} - 113320$, $[\Theta]_{212} - 66660$, $[\Theta]_{208} - 103320$.

C₂₃H₂₉NO₅·HCl, 1/3 H₂O Ber. C 62,50 H 6,99 N 3,17 H₂O 1,36%
(441,97) Gef. „ 62,41 „ 6,91 „ 3,18 „ 1,34%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. F. SCHEIDL) ausgeführt. Die UV.-Spektren und die ORD.- und CD.-Kurven wurden von Dr. V. TOOME, die NMR.-Spektren von Dr. T. WILLIAMS, die IR.-Spektren von Herrn S. TRAIMAN und die Massenspektren von Dr. W. BENZ aufgenommen. Wir danken Dr. A. I. RACHLIN für wertvolle Diskussionsbeiträge.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. BROSSI, J. VAN BURIK & S. TEITEL, *Helv.* **51**, 1965 (1968).
- [2] A. RHEINER, JR. & A. BROSSI, *Experientia* **20**, 488 (1964).
- [3] R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, *Experientia* **12**, 81 (1956).
- [4] A. R. BATTERSBY, R. B. BRADBURY, R. B. HERBERT, M. H. G. MUNRO & R. RAMAGE, *Chem. Commun.* **1967**, 450.
- [5] T. KAMETANI, F. SATOH, H. YAGI & K. FUKUMOTO, *J. org. Chemistry* **33**, 690 (1968).
- [6] A. F. BEECHAM, N. K. HART, S. R. JOHNS & J. A. LAMBERTON, *Austral. J. Chemistry* **21**, 2829 (1968).
- [7] F. ARNDT, «Organic Synthesis», Coll. Vol. II, John Wiley and Sons, Inc., New York (N. Y.) 1943, S. 165.

77. Die Struktur des Anhydro-isocalebassin-methyläthers; säurekatalysierte Umlagerungen des Curare-Alkaloids C-Calebassin

60. Mitteilung über Calebassen-Alkaloide [1]

von K. W. Gemmell, J. Monteath Robertson und G. A. Sim,
und Karl Bernauer, A. Guggisberg, M. Hesse, H. Schmid und P. Karrer

Department of Chemistry, University of Glasgow, und
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(19. II. 69)

Summary. Treatment of the Calebash alkaloid C-calebassine (**1**), C₄₀H₄₈N₄O₂⁺⁺·2X⁻, with hot mineral acid yielded the anhydro-isocalebassine acid adduct **3H**, with the formula C₄₀H₄₇N₄O⁺⁺⁺·3X⁻·H₂O. This was converted into anhydro-isocalebassine methyl ether salts (**4**) C₄₁H₄₈N₄O⁺⁺·2X⁻·H₂O with alkaline dimethyl sulphate. A total X-ray analysis of the orthorhombic diiodide led to formula **4**. The conversion of C-calebassine (**1**) into **4** involves a radical change in the central part of the molecule.

The structure of the acid adduct **3H** can be deduced from the structure of **4**.