

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 13. Mitteilung: M. VISCONTINI & E. MÖHLMANN, *Helv.* **42**, 1679 (1959).
 [2] E. L. PATTERSON, H. P. BROQUIST, A. M. ALBRECHT, H. M. VON SALTZA & E. L. R. STOKSTAD, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 3167 (1955); **78**, 5868, 5871 (1956).
 [3] H. S. FORREST & H. K. MITCHELL, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 4865 (1955).
 [4] M. VISCONTINI, M. SCHOELLER, E. LOESER, P. KARRER & E. HADORN, *Helv.* **38**, 397 (1955); M. VISCONTINI, *Ind. chim. belge* **1960**, 1181.
 [5] M. VISCONTINI, E. LOESER & P. KARRER, *Helv.* **41**, 440 (1958).
 [6] H. REMBOLD & H. METZGER, *Chem. Ber.* **96**, 1395 (1963); B. GREEN & H. REMBOLD, *ibid.* **99**, 2162 (1966).
 [7] M. VISCONTINI & R. PROVENZALE, *Helv.* **51**, 1495 (1968).
 [8] K. J. M. ANDREWS, W. F. BARBER & B. P. TONG, *Chem. Comm.* **1968**, 120.
 [9] H. ZINNER, K. WESSELY & H. KRISTEN, *Chem. Ber.* **92**, 1623 (1959).

132. Homoberbine, eine neue Klasse heterocyclischer Verbindungen

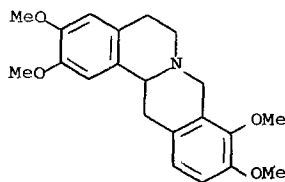
von A. Brossi und S. Teitel

Chemische Forschungsabteilung der HOFFMANN-LA ROCHE INC.,
Nutley, New Jersey, USA

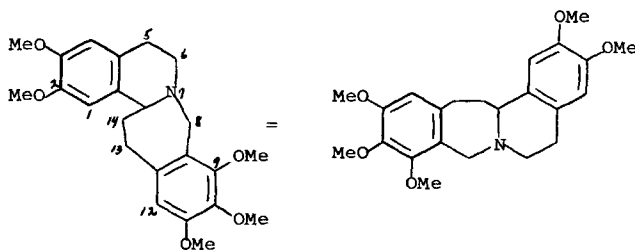
(13. V. 69)

Summary. A number of rac. and optically active homoberbines have been synthesized from substituted 1-phenethyltetrahydroisoquinolines and formaldehyde by an acid catalyzed cyclization. These homoberbines represent a new class of heterocyclic compounds which are isomeric with the homoaporphine alkaloids.

Es kommt immer häufiger vor, dass Verbindungen, die zuerst im Laboratorium synthetisiert wurden, später in der Natur aufgefunden werden. Dies könnte auch für gewisse tetracyclische Hexahydro-isochinobenzazepine zutreffen, für die wir wegen ihrer chemischen Verwandtschaft mit den Berbinen (z.B. Tetrahydropalmatin) den Trivialnamen Homoberbine gewählt haben. Über die Darstellung, Struktur und Eigenschaften des unten abgebildeten Homoberbins **5** und verwandter Homoberbine haben wir kürzlich zusammen mit SHAMMA *et al.* summarisch berichtet [1].



Tetrahydropalmatin

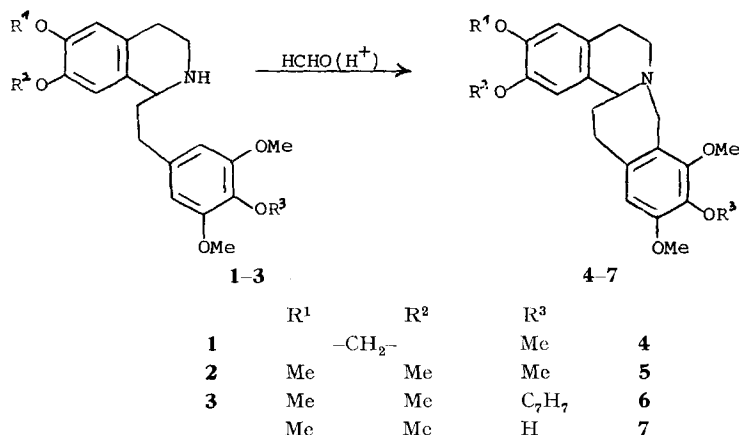


5

In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir die Darstellung und Eigenschaften der von unserer Arbeitsgruppe synthetisierten rac. Homoberbine **4–7** und der später dargestellten optisch aktiven Homoberbine **5, 11** und **12** im Detail.

Die als Ausgangsmaterialien benötigten rac. Tetrahydroisochinoline **1–3** (Formelschema I) können leicht aus den entsprechend substituierten und kürzlich beschriebenen 3,4-Dihydro-isochinolininen [2] durch Reduktion mit Natriumborhydrid gewonnen werden. Cyclisierung dieser sek. Tetrahydro-isochinoline **1–3** in Form ihrer Hydrochloride oder Hydrobromide mit wässriger Formaldehydlösung ergibt die Homoberbine **4–6** (Formelschema I).

Formelschema I

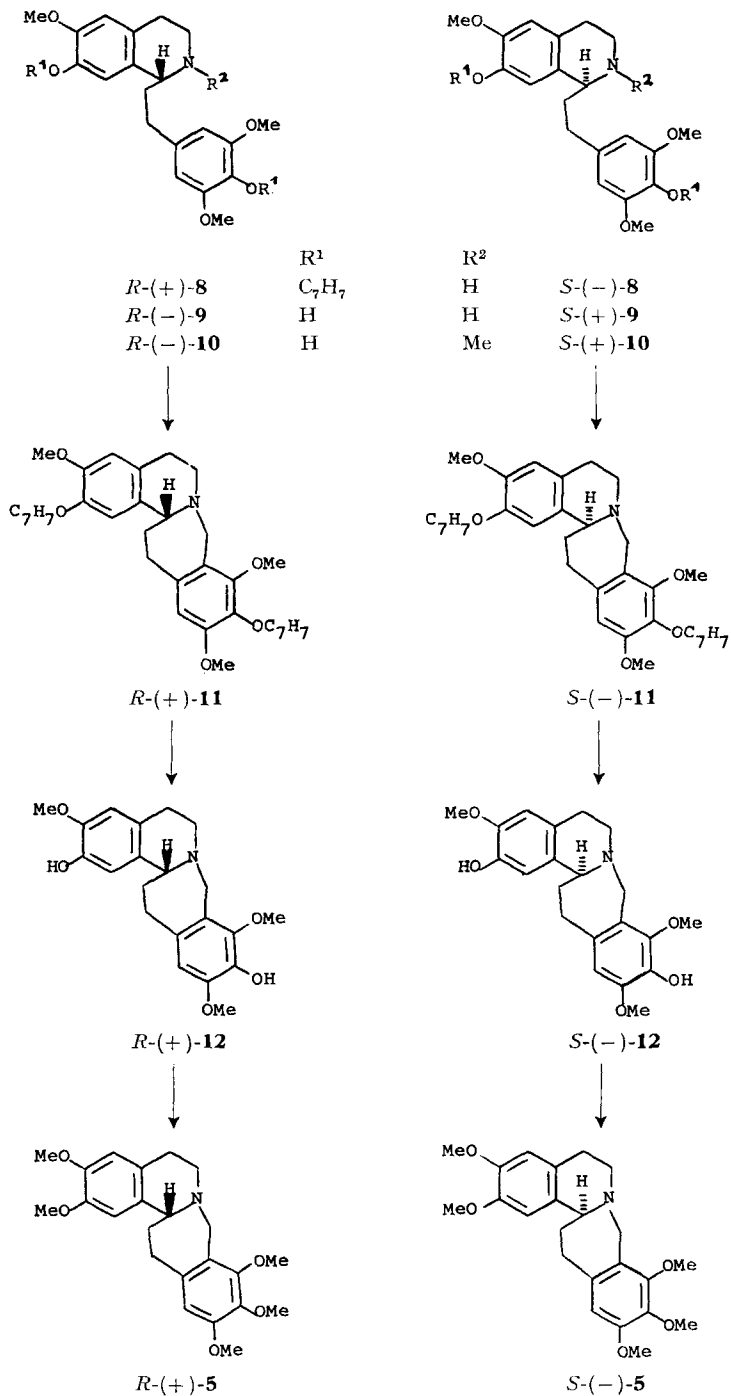


Die freien Homoberbine können durch Chromatographie der basischen Anteile leicht in kristalliner Form gewonnen und in kristalline Hydrochloride übergeführt werden. Das monophenolische Homoberbin **7** kann sowohl durch säurekatalysierte Debenzylierung des Monobenzyläthers **6** als auch durch partielle säurekatalysierte Demethylierung des Pentamethyläthers **5** erhalten werden¹⁾. Die meisten der von uns dargestellten Homoberbine können von ihren Tetrahydroisochinolinvorstufen leicht mittels dünnenschichtchromatographischer Verfahren unterschieden werden. Es hat sich im Verlaufe unserer Untersuchungen gezeigt, dass die Cyclisierung der benzyloxy-substituierten Tetrahydro-isochinoline **3**, (+)- und (–)-**8**²⁾ mit Formaldehyd in Essigsäure als Lösungsmittel und unter Einsatz der freien Base weit besser gelingt als bei Verwendung von Wasser als Lösungsmittel und unter Einsatz der Hydrochloride³⁾.

Zur Darstellung der optisch aktiven Homoberbine **5**, **11** und **12**, die alle in Form beider optischen Antipoden dargestellt wurden (Formelschema II), haben wir auf die

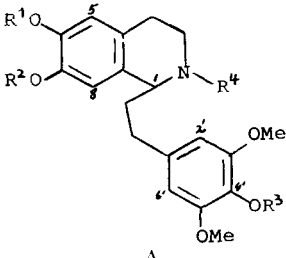
- ¹⁾ Die partielle Demethylierung von **5** zum Monophenol **7** in 20-proz. Salzsäure ist ein weiteres Beispiel, welches auf die extrem leichte Spaltbarkeit der mittleren dreier benachbarter aromatischer Methyläthergruppen bei der Behandlung mit Mineralsäure hinweist. Ein erstes Beispiel wurde bereits beschrieben [2], und neuere Befunde deuten darauf hin, dass dies eine sehr zweckmässige allgemeine Methode zur Darstellung 1,3-dimethoxy-2-hydroxy-substituierter Aromaten darstellt.
- ²⁾ Das Vorzeichen (+) oder (–) bezieht sich auf das spez. Drehungsvermögen der Substanz (siehe Tabelle II).
- ³⁾ Die kürzlich von KAMETANI *et al.* bekanntgegebenen Befunde [3] über gute Ausbeuten bei der Cyclisierung von 1-benzylsubstituierten Tetrahydro-isochinolininen zu Berbinen unter Verwendung von Ameisensäure als Lösungsmittel ergänzen unsere oben erwähnten Erfahrungen sinnvoll.

Formelschema II

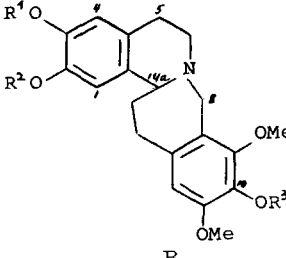


beiden bekannten optisch aktiven Tetrahydro-isochinoline (+)- bzw. (–)-**8** zurückgegriffen [4]. Die kat. Debenzylierung von (+)-**8** liefert das Diphenol (–)-**9** in Form des negativ drehenden Hydrochlorids. Die reduktive N-Methylierung dieses Diphenols ergab das N-Methyl-tetrahydro-isochinolin (–)-**10** von bekannter absoluter Konfiguration [4] in Form seines Hydrochlorids. Auf Grund dieser Verknüpfung kommen den von (+)-**8** ableitbaren Verbindungen (–)-**9**, (–)-**10**, (+)-**11**, (+)-**12** und (+)-**5**²⁾ die im Formelschema II abgebildeten *R*-Konfigurationen am asymmetrischen Kohlenstoffatom zu. Die von (–)-**8** ableitbaren Antipoden besitzen deshalb *eo ipso* die spiegelbildlichen *S*-Konfigurationen. Die spezifischen Drehungen und Schmelzpunkte der dargestellten optisch aktiven Homoberbine bzw. ihrer Hydrochloride sind in Tabelle II aufgeführt, und ihr dünnsschichtchromatographisches Verhalten ist in Tabelle I wiedergegeben. Die ORD.- bzw. CD.-Kurven der zwei Schlüsselvertreter (+)-**12** (isomer mit Multifloramin [4]) und (–)-**9** als Hydrochlorid, die in 0,1*N* Salzsäure gemessen wurden, sind in Fig. 1 und Fig. 2 abgebildet. Die ORD.-Kurve von (–)-**9** zeigt, wie für 1-substituierte Tetrahydro-isochinolin-derivate erwartet, einen negativen COTTON-Effekt im Bereich von 290 nm, wogegen der COTTON-Effekt von (+)-**12**, das die gleiche absolute Konfiguration besitzt, in diesem Bereich eine positive Schulter aufzuweisen

Tabelle I. *Dünnsschichtchromatographisches Verhalten der Tetrahydro-isochinoline (A) und Homoberbine (B)*



A



B

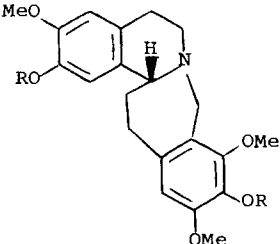
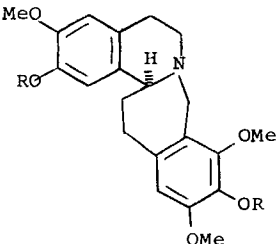
Verbindung	Struktur	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rf-Werte *) System	
						1	2
1	A	–CH ₂ –		Me	H	0,60	0,48
2	A	Me	Me	Me	H	0,43	0,28
3	A	Me	Me	C ₇ H ₇	H	0,55	0,34
4	B	–CH ₂ –		Me	–	0,80	0,87
5	B	Me	Me	Me	–	0,72	0,53
6	B	Me	Me	C ₇ H ₇	–	0,77	0,67
7	B	Me	Me	H	–	0,60	0,40
8	A	Me	C ₇ H ₇	C ₇ H ₇	H	0,52	0,32
9	A	Me	H	H	H	0,13	0,01
10	A	Me	H	H	Me	0,31	schmiert
11	B	Me	C ₇ H ₇	C ₇ H ₇	–	0,84	0,82
12	B	Me	H	H	–	0,42	0,21

*) Für die Dünnsschichtchromatographie wurde Silicagel G verwendet. Entwickelt (bis zu 15 cm) entweder mit System 1 (Essigester:Methanol:konz. NH₄OH, 100:10:1) oder mit System 2 (Essigester:Benzol:konz. NH₄OH, 50:50:1) und mit DRAGENDORFF's Reagenz identifiziert.

scheint. Die CD.-Kurven der beiden Verbindungen sind charakteristischer, da sich die Absorptionsbanden weniger überschneiden. Beide Kurven zeigen ähnliche COTTON-Effekte im Spektralbereich von 270–300 nm.

Da N-Demethylierung und nachfolgende Cyclisierung eines sek.amins mit Formaldehyd biologische Reaktionsfolgen darstellen und da (–)-**10**²) ein wichtiges

Tabelle II. Konfiguration und spezifische Drehung der optisch aktiven Homoberbine

		R-Konfiguration			S-Konfiguration
Verbindung	R	Konfiguration	Smp., °C	[α] _D ²⁵ Lösungsmittel ^{a)}	
5	Me	R	228–230 ^{b)}	+ 113,0° (MeOH)	
5	Me	S	228–229 ^{b)}	– 112,5° (MeOH)	
11	C ₇ H ₇	R	110–112	+ 148,0° (MeOH)	
11	C ₇ H ₇	S	110–111	– 148,0° (MeOH)	
12	H	R	192–193	+ 122,6° (CHCl ₃)	
12	H	S	192–193	– 123,2° (CHCl ₃)	

a) Bestimmt als 1-proz. Lösung.

b) Als Hydrochlorid.

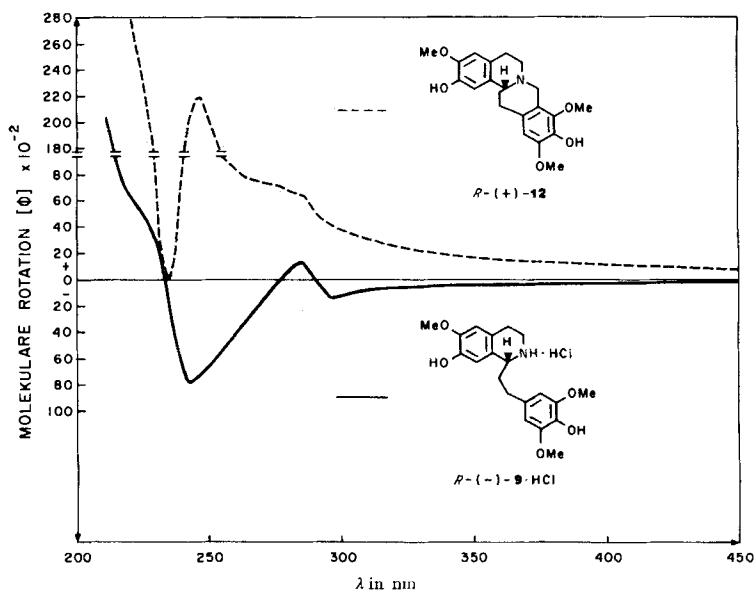


Fig. 1. ORD.-Kurven von R-(–)-**9** · HCl und R-(+)-**12** (c = 0,130, 0,1N HCl)

Zwischenprodukt in der Biosynthese des Alkaloids Multifloramin darstellt [5], gewinnt die oben erwähnte Hypothese, dass Homoberbine möglicherweise Naturstoffe darstellen, an Wahrscheinlichkeit.

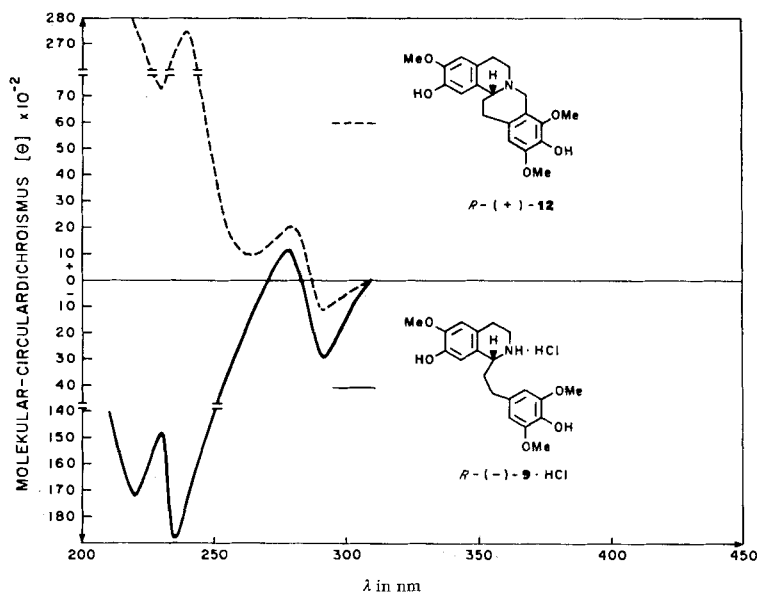


Fig. 2. CD-Kurven von R-(-)-9·HCl und R-(+)-12 ($c=0,130, 0,1 \text{ N HCl}$)

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden mit einem THOMAS-HOOVER-Schmelzpunktapparat bestimmt und sind korrigiert. Die UV.-Spektren wurden mit einem CARY-Spektrophotometer, Modell 14M, in Äthanol bestimmt. Die NMR.-Spektren wurden mit einem VARIAN A-60A oder JEOL C-60H (VARIAN HA-100 für R-(+)-12 und S-(-)-12) Spektrometer bestimmt und, sofern nicht anders angegeben, in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ mit Tetramethylsilan als interner Referenz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen entsprechen der Numerierung in Formel A oder B (Tabelle I). Die Massenspektren wurden mit einem CEC-21-110-Spektrometer mit Direkteinführung aufgenommen. Die Rotationsdispersion und der Circular dichroismus wurden mit einem Jasco Recording Spektropolarimeter Modell ORD/CD/UV-5 bestimmt. Alle $[\alpha]_D$ -Werte wurden – wenn nicht anders angegeben – in 1-proz. methanolischer Lösung bestimmt. Der für Kristallisationen verwendete Petroläther hatte einen Sdp. von 30–60°. Extrakte in organischen Lösungsmitteln wurden mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

rac.-6, 7-Methylenedioxy-1-(3,4,5-trimethoxyphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid (1·HCl). Eine Lösung von 7,5 g (18,5 mMol) 6,7-Methylenedioxy-1-(3,4,5-trimethoxyphenäthyl)-3,4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid [2] in 150 ml Methanol wurde mit 3,7 g (100 mMol) Natriumborhydrid innerhalb 1 Std. versetzt. Das trübe Gemisch wurde 2 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, eingedampft und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Der organische Extrakt wurde mit äthanolischer Salzsäure angesäuert und eingedampft. Der feste Rückstand gab, nach Kristallisieren aus Äthanol-Äther, 6,8 g (90%) 1·HCl vom Smp. 226–228°. Eine Probe, aus Methanol-Äther unkristallisiert, zeigte einen Smp. von 226–228°; NMR.: δ 3,63 (4'-CH₃O Singlett), 3,77 (3',5'-di-CH₃O Singlett), 4,37 (C-1), 5,99 (-OCH₂O- Singlett), 6,67 (C-2', C-6'), 6,75, 6,87 (C-5, C-8), 10,0 (+NH₂); λ_{max} Infl. 230 ($\epsilon = 10600$), 292 ($\epsilon = 4600$) nm.

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ (407,88) Ber. C 61,83 H 6,43% Gef. C 61,94 H 6,29%

rac.-6, 7-Dimethoxy-1-(3,4,5-trimethoxyphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrobromid ($2 \cdot \text{HBr}$). Reaktion von 8 g (17,2 mMol) 6,7-Dimethoxy-1-(3,4,5-trimethoxyphenäthyl)-3,4-dihydro-isochinolin-hydrobromid [2] und 3 g (81 mMol) Natriumborhydrid in 150 ml Methanol, wie für die Darstellung von **1** beschrieben, gab 7 g (87%) $2 \cdot \text{HBr}$ vom Smp. 170–172° (aus Äthanol-Äther); NMR.: δ 3,66, 3,77, 3,77, 3,79, 3,79 (penta- CH_3O), 4,45 (C-1), 6,65 (C-2', C-6'), 6,83 (C-5, C-8); λ_{max} Infl. 230 ($\epsilon = 15200$), 280 ($\epsilon = 3720$) nm.

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_5 \cdot \text{HBr}$ (468,38) Ber. C 56,41 H 6,46% Gef. C 56,65 H 6,40%

rac.-6, 7-Dimethoxy-1-(4-benzyloxy-3,5-dimethoxyphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid ($3 \cdot \text{HCl}$). Reaktion von 3,5 g (7 mMol) 6,7-Dimethoxy-1-(4-benzyloxy-3,5-dimethoxyphenäthyl)-3,4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid [2] und 1,8 g (50 mMol) Natriumborhydrid in 100 ml Methanol, wie für die Darstellung von **1** beschrieben, gab 3,1 g (89%) $3 \cdot \text{HCl}$ vom Smp. 182 bis 184° (aus Äthanol-Äther); λ_{max} Infl. 230 ($\epsilon = 19000$), 280 ($\epsilon = 4050$) nm.

$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ (500,01) Ber. C 67,24 H 6,85% Gef. C 67,11 H 6,83%

rac.-2,3-Methylenedioxy-9,10,11-trimethoxy-5,6,8,13,14,14a-hexahydro-isochino[2,1-b][2]benzazepin (**4**). Eine Mischung von 1,23 g (2,5 mMol) $1 \cdot \text{HCl}$ und 1 ml 37-proz. Formaldehyd in 10 ml Wasser wurde 3 Std. auf 95° erhitzt. Die Lösung wurde gekühlt, mit 30 ml Essigester versetzt und mit 10-proz. Natriumhydroxid alkalisch gemacht. Der Essigesterextrakt wurde eingedampft, der Rückstand in Benzol gelöst und die Lösung durch eine kurze Kolonne von 20 g Aluminiumoxid (Aktivitätsgrad II) filtriert. Nach Eindampfen des Filtrats und Kristallisieren des Rückstands aus Äther-Petroläther wurden 450 mg (40%) **4** vom Smp. 113–115° erhalten; NMR.: δ 3,72, 3,76, 3,76 (tri- CH_3O Singlette), 3,80, 4,33 (C-8 Dublette, $J_{\text{gem}} = 15$ cps), 5,88 (– OCH_2O –Singlett), 6,52, 6,61, 6,65 (aromatische Singlette); λ_{max} Infl. 230 ($\epsilon = 13600$), 289 ($\epsilon = 5600$) nm; Massenspektrum: m/e 383 (M^+), 368, 354, 352, 208, 193, 190, 176 und 165.

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (383,43) Ber. C 68,91 H 6,57% Gef. C 68,79 H 6,42%

Eine Probe von **4** wurde in das Hydrochlorid übergeführt: Smp. 241–243° (aus Äthanol-Äther); NMR.: δ 3,77, 3,82, 3,90 (tri- CH_3O Singlette), 4,20–4,80 (C-8, C-14a), 5,97 (– OCH_2O –Singlett), 6,68, 6,78, 6,85 (aromatische Singlette).

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ (419,89) Ber. C 62,90 H 5,90% Gef. C 62,93 H 6,24%

rac.-2,3,9,10,11-Pentamethoxy-5,6,8,13,14,14a-hexahydro-isochino[2,1-b][2]benzazepin (**5**). Eine Mischung von 23,4 g (50 mMol) $2 \cdot \text{HBr}$ und 20 ml 37-proz. Formaldehyd in 60 ml Wasser wurde 4 Std. auf 95° erhitzt. Die erhaltene Lösung wurde gekühlt, mit 10-proz. Natriumhydroxid auf pH 11 gebracht und mit 300 ml Benzol extrahiert. Der Benzolextrakt wurde eingedampft. Der Rückstand gab, nach Kristallisieren aus 100 ml Äther, 13,5 g (68%) **5** vom Smp. 147–149°. Eine analytische Probe, aus Äther umkristallisiert, zeigte einen Smp. von 148–150°; NMR.: δ 3,70, 3,73, 3,73, 3,77, 3,77 (penta- CH_3O), 3,82, 4,36 (C-8 Dublette, $J_{\text{gem}} = 15$ cps), 6,58, 6,62, 6,67 (aromatische Singlette); λ_{max} Infl. 230 ($\epsilon = 14000$), 282 ($\epsilon = 4150$) nm; Massenspektrum: 398 ($M-1$), 384, 370, 368 und 208.

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ (399,47) Ber. C 69,15 H 7,32% Gef. C 69,06 H 7,21%

Eine Probe von **5** wurde in das Hydrochlorid übergeführt: Smp. 215–217° (aus Äthanol-Äther); NMR.: δ 3,70, 3,75, 3,75, 3,80, 3,88 (penta- CH_3O), 4,20–4,80 (C-8, C-14a), 6,70, 6,78, 6,85 (aromatische Singlette).

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (453,94) Ber. C 61,28 H 7,10 N 3,08%
Gef. „ 61,50 „ 6,81 „ 3,05%

rac.-10-Benzyloxy-2,3,9,11-tetramethoxy-5,6,8,13,14,14a-hexahydro-isochino[2,1-b][2]benzazepin (**6**). Eine Lösung von 8 g (17,3 mMol) **3** und 40 ml 37-proz. Formaldehyd in 150 ml Essigsäure wurde 3 Std. auf 95° erhitzt, gekühlt und eingedampft. Der Rückstand wurde in Essigester gelöst, mit 2-proz. Natriumhydroxid gewaschen und eingedampft. Nach zweimaligem Kristallisieren aus Petroläther wurden 6,9 g (84%) **6** vom Smp. 121–123° erhalten; NMR.: δ 3,70, 3,72, 3,78, 3,78 (tetra- CH_3O Singlette), 3,90, 4,33 (C-8, $J_{\text{gem}} = 15$ cps), 4,95 (CH_2O), 6,60, 6,68, 6,68 (aromatische Singlette), 7,44 (Phenyl); λ_{max} Infl. 230 ($\epsilon = 21000$), 283 ($\epsilon = 5750$) nm.

$\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_5$ (475,56) Ber. C 73,24 H 7,00% Gef. C 73,30 H 7,12%

Das Hydrochlorid, in der üblichen Weise dargestellt, kristallisierte aus Äthanol-Äther: Smp. 253–255°.

$\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ (521,03) Ber. C 66,84 H 6,77% Gef. C 66,50 H 6,77%

rac.-10-Hydroxy-2, 3, 9, 11-tetramethoxy-5, 6, 8, 13, 14, 14a-hexahydro-isochino[2, 1-b][2]benzazepin-hydrochlorid ($7 \cdot \text{HCl}$) aus **6** oder **5**. – a) *Darstellung aus 6*. Eine Lösung von 6,2 g (13 mMol) **6** in 100 ml 20-proz. alkoholischer Salzsäure wurde 3 Std. unter Rückfluss erhitzt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther verrieben und gab, nach zweimaligem Kristallisieren aus Äthanol-Äther, 4,1 g (72%) $7 \cdot \text{HCl}$ vom Smp. 183–185°; NMR.: δ 3,75, 3,80, 3,83, 3,87 (tetra- CH_3O Singlette), 4,40–5,00 (C-8, C-14a), 6,73, 6,73, 6,87 (aromatische Singlette), 8,66 (OH), 11,94 (+NH).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (439,90) Ber. C 66,06 H 6,87% Gef. C 66,00 H 6,92%

Eine Probe von $7 \cdot \text{HCl}$ wurde mit Ammoniumhydroxid neutralisiert und die freie Base aus Äther kristallisiert: Smp. 201–203°, λ_{max} Infl. 230 ($\epsilon = 15700$), 282 ($\epsilon = 6250$) nm.

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (385,44) Ber. C 68,55 H 7,06% Gef. C 68,88 H 6,96%

b) *Darstellung aus 5*. Eine Lösung von 900 mg (2 mMol) **5** in 20 ml 20-proz. Salzsäure wurde 2 Std. unter Rückfluss erhitzt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde unter Stickstoff in 5 ml Wasser gelöst, mit 10 ml 15-proz. Natriumhydroxid alkalisch gemacht und viermal mit je 25 ml Benzol-Äther (1:1) extrahiert. Die vereinigten Extrakte gaben, nach Eindampfen, 400 mg (45%) kristallines **5**. Die alkalische wässrige Schicht wurde sogleich mit 6N Salzsäure auf pH 7,5 eingestellt und dreimal mit je 30 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit äthanolischer Salzsäure angesäuert und eingedampft. Der Rückstand gab, nach Kristallisieren aus Äthanol-Äther, 310 mg (64% berechnet auf zurückgewonnenes **5**) $7 \cdot \text{HCl}$ vom Smp. 183–185°, identisch (Misch-Smp., DC. und NMR.) mit $7 \cdot \text{HCl}$, dargestellt aus **6**.

1 R-(–)-1-(3,5-Dimethoxy-4-hydroxyphenäthyl)-7-hydroxy-6-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-hydrochlorid (R-(–)- $9 \cdot \text{HCl}$). Eine Lösung von 1,5 g (2,6 mMol) R-(+)- $8 \cdot \text{HCl}$ [4] in 200 ml Äthanol wurde in Gegenwart von 0,5 g 10-proz. Palladium/Kohle bei Zimmertemperatur und 3 atm hydriert bis die Wasserstoffaufnahme beendet war. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Filtrats gab der Rückstand nach zweimaligem Kristallisieren aus Acetonitril, das eine Spur Methanol enthielt, 0,75 g (73%) R-(–)- $9 \cdot \text{HCl}$ vom Smp. 235–237°; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -10,6^\circ$; NMR.: δ 3,72 (tri- CH_3O), 4,25 (C-1), 6,55 (C-2', C-6'), 6,62, 6,70 (C-5, C-8), 8,80 (+ NH_2); λ_{max} Infl. 230 ($\epsilon = 14900$), 283 ($\epsilon = 5050$) nm; ORD.: siehe Figur 1; CD.: siehe Figur 2; Massenspektrum: m/e 359 (M^+), 344, 342, 327, 205, 204, 192, 178, 167 und 163.

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ (395,87) Ber. C 60,67 H 6,62 N 3,54% Gef. C 60,85 H 6,86 N 3,65%

1 S-(+)-1-(3,5-Dimethoxy-4-hydroxyphenäthyl)-7-hydroxy-6-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-hydrochlorid (S-(+)- $9 \cdot \text{HCl}$). Gleich wie für die Darstellung von R-(–)- $9 \cdot \text{HCl}$ angegeben behandelt, gaben 2 g (3,5 mMol) S-(–)- $8 \cdot \text{HCl}$ [4] nach Kristallisieren aus Acetonitril, das eine Spur Methanol enthielt, 1 g (73%) S-(+)- $9 \cdot \text{HCl}$ vom Smp. 236–237°, Misch-Smp. mit R-(–)- $9 \cdot \text{HCl}$: 204–207°; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10,6^\circ$; NMR., UV. und Massenspektrum waren, innerhalb der Fehlergrenze, identisch mit den Spektren von R-(–)- $9 \cdot \text{HCl}$; ORD.: Spiegelbild der ORD. von R-(–)- $9 \cdot \text{HCl}$ (siehe Figur 1); CD.: Spiegelbild des CD. von R-(–)- $9 \cdot \text{HCl}$ (siehe Figur 2).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ (395,87) Ber. C 60,67 H 6,62% Gef. C 60,40 H 6,61%

1 R-(–)-1-(3,5-Dimethoxy-4-hydroxyphenäthyl)-7-hydroxy-6-methoxy-2-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-hydrochlorid (R-(–)- $10 \cdot \text{HCl}$). Eine Mischung von 396 mg (1 mMol) R-(–)- $9 \cdot \text{HCl}$, 54 mg (1 mMol) Natriummethoxid und 1 ml 37-proz. Formaldehyd in 50 ml Methanol wurde in Gegenwart von 250 mg RANEY-Nickel bei Zimmertemperatur und 3 atm reduziert bis die Wasserstoffaufnahme beendet war. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat mit methanolischer Salzsäure angesäuert und eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Essigester und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt, der organische Extrakt abgetrennt und eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst, mit methanolischer Salzsäure angesäuert, eingedampft und gab, nach Kristallisieren aus Acetonitril, 2,75 mg (67%) R-(–)- $10 \cdot \text{HCl}$ vom Smp. 221–223°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -32,3^\circ$ (Lit. [4]: Smp. 220–222°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -32,0^\circ$).

1 S-(+)-1-(3,5-Dimethoxy-4-hydroxyphenäthyl)-7-hydroxy-6-methoxy-2-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-hydrochlorid (S-(+)- $10 \cdot \text{HCl}$). Gleich wie für die Darstellung von R-(–)- $10 \cdot \text{HCl}$ angegeben behandelt, gaben 600 mg (1,5 mMol) S-(+)- $9 \cdot \text{HCl}$ nach Kristallisieren aus Acetonitril-Äther 400 mg (65%) S-(+)- $10 \cdot \text{HCl}$ vom Smp. 222–223°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +32,0^\circ$ (Lit. [4]: Smp. 220–222°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +32,5^\circ$).

14aR-(+)-2, 10-Dibenzoyloxy-3, 9, 11-trimethoxy-5, 6, 8, 13, 14, 14a-hexahydro-isochino[2, 1-b]-[2]benzazepin (*R*-(+)-**11**). Eine Lösung von 3 g (5,6 mMol) *R*-(+)-**8** [3] und 15 ml 37-proz. Formaldehyd in 25 ml Essigsäure wurde 3 Std. auf 95° erhitzt, gekühlt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst, mit 2-proz. Natriumhydroxid gewaschen, durch eine kurze Säule von 20 g Aluminiumoxid (Aktivitätsgrad II) filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äther-Petroläther und dann aus Äther kristallisiert und gab 1,8 g (59%) *R*-(+)-**11** vom Smp. 110–112°; $[\alpha]_D^{25} = +148,0^\circ$; NMR.: δ 3,77, 3,83, 3,83 (tri-CH₃O), 3,87, 4,30 (C-8, $J_{gem} = 15$ cps), 4,93, 5,03 (di-CH₂O), 6,60, 6,63, 6,77 (aromatisch), 3,7 (2 Phenyle); λ_{max} Infl. 230 ($\epsilon = 21500$), 282 ($\epsilon = 5460$) nm; ORD. ($c = 0,333$, Methanol) $[\phi]_{700} = +590^\circ$, $[\phi]_{589} = +820^\circ$, $[\phi]_{291} = +9900^\circ$, $[\phi]_{284} = +8215^\circ$, $[\phi]_{246} = +37125^\circ$, $[\phi]_{236} = +11550^\circ$, $[\phi]_{220} = +61050^\circ$; CD. ($c = 0,333$, Methanol) $[\theta]_{300} = 0$, $[\theta]_{276} = +2530$, $[\theta]_{263} = +1540$, $[\theta]_{242} = +30800$, $[\theta]_{233} = +5500$, $[\theta]_{220} = +99000$.

C₃₅H₃₇NO₅ (551,65) Ber. C 76,20 H 6,76% Gef. C 76,42 H 6,92%

14aS-(-)-2, 10-Dibenzoyloxy-3, 9, 11-trimethoxy-5, 6, 8, 13, 14, 14a-hexahydro-isochino[2, 1-b]-[2]benzazepin (*S*-(-)-**11**). Gleich wie für die Darstellung von *R*-(+)-**11** angegeben behandelt, gaben 3 g (5,6 mMol) *S*-(-)-**8** [3] nach Kristallisieren aus Äther 2,4 g (78%) *S*-(-)-**11** vom Smp. 110–111°; Misch-Smp. mit *R*-(+)-**11**: 100–102°; $[\alpha]_D^{25} = -148,0^\circ$; NMR. (CDCl₃): δ 3,78, 3,79, 3,87 (tri-CH₃O), 3,97, 4,53 (C-8, $J_{gem} = 15$ cps), 5,02, 5,10 (di-CH₂O), 6,47, 6,57, 6,57 (aromatisch), 7,35 (2 Phenyle); λ_{max} Infl. 230 ($\epsilon = 21700$), 282 ($\epsilon = 5550$) nm; ORD. und CD. gaben, innerhalb der Fehlergrenze, exakte Spiegelbilder der *R*-(+)-**11**-Kurven.

C₃₅H₃₇NO₅ (551,65) Ber. C 76,20 H 6,76% Gef. C 76,28 H 6,72%

14aR-(+)-2, 10-Dihydroxy-3, 9, 11-trimethoxy-5, 6, 8, 13, 14, 14a-hexahydro-isochino[2, 1-b]-[2]benzazepin (*R*-(+)-**12**). Eine Mischung von 1,4 g (2,5 mMol) *R*-(+)-**11**, 10 ml konz. Salzsäure und 10 ml Benzol wurde bei Zimmertemperatur unter Stickstoff 20 Std. gerührt und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Essigester und Wasser verteilt und mit Ammoniumhydroxid alkalisch gemacht. Der organische Extrakt wurde abgetrennt und eingedampft. Der Rückstand gab nach Kristallisieren aus Acetonitril 0,75 g (80%) *R*-(+)-**12** vom Smp. 192–193°; $[\alpha]_D^{25} = +122,6^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃); NMR.: δ 3,70, 3,70, 3,74 (tri-CH₃O), 3,84, 4,28 (C-8, $J_{gem} = 15$ cps), 6,49, 6,54, 6,54 (aromatisch); λ_{max} Infl. 230 ($\epsilon = 14500$), 282 ($\epsilon = 6550$) nm; ORD.: siehe Figur 1; CD.: siehe Figur 2; Massenspektrum: m/e 371 (*M*⁺), 356, 340, 194, 178, 163 und 151.

C₂₁H₂₅NO₅ (371,42) Ber. C 67,90 H 6,78% Gef. C 68,18 H 6,99%

14aS-(-)-2, 10-Dihydroxy-3, 9, 11-trimethoxy-5, 6, 8, 13, 14, 14a-hexahydro-isochino[2, 1-b]-[2]benzazepin (*S*-(-)-**12**). Gleich wie für die Darstellung von *R*-(+)-**12** angegeben behandelt, gaben 1,4 g (2,5 mMol) *S*-(-)-**11**, nach Kristallisieren aus Äther, 0,8 g (85%) *S*-(-)-**12** vom Smp. 192 bis 193°; Misch-Smp. mit *R*-(+)-**12**: 169–170°; $[\alpha]_D^{25} = -123,2^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃); NMR., UV. und Massenspektrum identisch, innerhalb der Fehlergrenze, mit den Spektren von *R*-(+)-**12**; ORD.: Spiegelbild der ORD. von *R*-(+)-**12** (siehe Figur 1); CD.: Spiegelbild des CD. von *R*-(+)-**12** (siehe Figur 2).

C₂₁H₂₅NO₅ (371,42) Ber. C 67,90 H 6,78 N 3,77% Gef. C 68,13 H 7,07 N 3,76%

14aR-(+)-2, 3, 9, 10, 11-Pentamethoxy-5, 6, 8, 13, 14, 14a-hexahydro-isochino[2, 1-b]-[2]benzazepin-hydrochlorid (*R*-(+)-**5**·HCl). Eine Lösung von 300 mg (0,81 mMol) *R*-(+)-**12** in einer Mischung von 30 ml Benzol und 30 ml Methanol wurde mit einem Überschuss von Diazomethan in Äther (frisch bereitet aus 12 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt. Die Mischung wurde 2 Std. bei 4° und 17 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen und die flüchtigen Anteile in einem Stickstoffstrom abgedampft. Der Rückstand wurde in Wasser suspendiert, mit Essigester extrahiert und der Extrakt mit äthanolischer Salzsäure angesäuert und eingedampft. Der Rückstand gab, nach zweimaligem Kristallisieren aus Methanol-Äther, 220 mg (63%) *R*-(+)-**5**·HCl vom Smp. 228–230°, Misch-Smp. mit **5**·HCl 215–217°; $[\alpha]_D^{25} = +113,0^\circ$; NMR., UV. und Massenspektrum identisch, innerhalb der Fehlergrenze, mit den Spektren von **5**·HCl; ORD. ($c = 0,476$, Methanol) $[\phi]_{700} = +320^\circ$, $[\phi]_{589} = +468^\circ$, $[\phi]_{285} = +8190^\circ$, $[\phi]_{274} = +7280^\circ$, $[\phi]_{246} = +28665^\circ$, $[\phi]_{235} = -18200^\circ$; CD. ($c = 0,476$, Methanol) $[\theta]_{300} = 0$, $[\theta]_{279} = +3020$, $[\theta]_{266} = 0$, $[\theta]_{241} = +39860$, $[\theta]_{231} = -4230$.

C₂₃H₂₉NO₅·HCl (435,93) Ber. C 63,38 H 6,94% Gef. C 63,64 H 7,02%

14a*S*-(–)-2, 3, 9, 10, 11-Pentamethoxy-5, 6, 8, 13, 14, 14a-hexahydro-isochino[2, 1-b][2]benzazepin-hydrochlorid (*S*-(–)-5·HCl). Gleich wie für die Darstellung von *R*-(+)-5·HCl angegeben behandelt, gaben 300 mg (0,81 mMol) *S*-(–)-**12**, nach Kristallisieren aus Methanol-Äther, 200 mg (57%) *S*-(–)-5·HCl vom Smp. 228–229°; Misch-Smp. mit *R*-(+)-5·HCl: 222–223°; $[\alpha]_D^{25} = -112,5^\circ$; NMR., UV. und Massenspektrum waren, innerhalb der Fehlergrenze, identisch mit den Spektren von *R*-(+)-5·HCl; ORD. und CD. gaben, innerhalb der Fehlergrenze, exakte Spiegelbilder der *R*-(+)-5·HCl-Kurven.

$C_{23}H_{29}NO_5 \cdot HCl$ (435,93) Ber. C 63,38 H 6,94 N 3,21% Gef. C 63,02 H 7,30 N 3,13%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. F. SCHEIDL) ausgeführt. Die UV.-Spektren und die ORD.- und CD.-Kurven wurden in unserer physikochemischen Abteilung (Leitung Dr. P. BOMMER) von Dr. V. TOOME, die NMR.-Spektren von Dr. T. WILLIAMS und die Massenspektren von Dr. W. BENZ aufgenommen. Schliesslich danken wir Herrn J. O'BRIEN und J. VAN BURIK für technische Hilfe und Dr. A. I. RACHLIN für Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. BROSSI, A. I. RACHLIN, S. TEITEL, M. SHAMMA & M. J. HILLMAN, *Experientia* **24**, 766 (1968).
- [2] A. BROSSI, J. VAN BURIK & S. TEITEL, *Helv.* **51**, 1965 (1968).
- [3] T. KAMETANI, T. TERUI, H. AGUI & K. FUKUMOTO, *J. heterocycl. Chemistry* **5**, 753 (1968).
- [4] A. BROSSI, J. O'BRIEN & S. TEITEL, *Helv.* **52**, 678 (1969).
- [5] A. R. BATTERSBY, R. B. BRADBURY, R. B. HERBERT, M. H. G. MUNRO & R. RAMAGE, *Chem. Comm.* **1967**, 450.

133. α -Santonin: Photochemie in protischen Lösungsmitteln und Pyrolyse

von K. Schaffner-Sabba¹⁾

Department of Chemistry, Imperial College, London S.W. 7

(13. V. 69)

Summary. In protic media of the type R–OH and R–COOH irradiation of α -santonin yields addition products of the isophotosantonin-lactone type **3** apart from lumisantonin (**2**) and in some cases its photoproducts. The amount of **3** depends on the acidity of the solvent up to a limiting value, above which exoanhydro-isophotosantonin-lactone (**5**) is also formed.

Under pyrolytic conditions α -santonin is in equilibrium with pyrosantonin (**14**), the structure of which is discussed.

Einleitung. – Das primäre Photoprodukt von α -Santonin (**1**) in aprotischen Lösungsmitteln ist Lumisantonin (**2**). Für diese schon seit einiger Zeit bekannte Reaktion [2–4] sind verschiedene Mechanismen vorgeschlagen worden [5–8]. In protischen Lösungsmitteln vom Typus R–OH oder R–COOH ist die Photochemie von α -Santonin weniger eingehend untersucht worden. Hier können nebst Lumisantonin (**2**) Additionsprodukte vom Typus **3** und **4** auftreten [3] [4].

Die von Lumisantonin abgeleitete Reaktionssequenz, welche zu Verbindungen vom Typus **4** führt, wurde kürzlich von CHAPMAN und Mitarbeitern aufgeklärt [9] (s. Formelschema 2), während die Reihenfolge der Reaktionen zu Produkten vom Typus **3** noch unklar ist. Die bisher beschriebenen Resultate widersprechen sich in

¹⁾ Jetzige Adresse: Departement Forschung Pharma, J. R. GEIGY AG, 4000 Basel 21. Für frühere Arbeiten dieses Autors s. [1].