

Zur Stereochemie ephedrinähnlicher Verbindungen

Die absolute Konfiguration der vier isomeren *cis*- und *trans*-6-Amino-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenole-(5)

von Günther Mohr^{*)}, August Wilhelm Frahm und Felix Zymalkowski

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität, D-53 Bonn

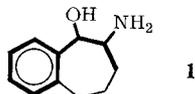
Eingegangen am 6. November 1971

(+)-(S)-Glutaminsäure wird unter Erhaltung ihrer absoluten Konfiguration in (+)-(6S)-6-Phthalimido-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenon-(5) (**6a**) umgewandelt, das seinerseits ebenfalls unter Retention aus (-)-(5R,6S)- oder (+)-(5S,6S)-6-Amino-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenol-(5) (**1a** bzw. **b**) herstellbar ist. Entsprechendes gilt für die Gewinnung von (-)-(6R)-6-Phthalimido-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenon-(5) (**6b**) aus (-)-(5R,6R)-6-Amino-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenol-(5) (**1c**). — Damit sind die absoluten Konfigurationen aller vier isomeren 6-Amino-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenole-(5) (**1a–d**) eindeutig festgelegt.

Stereochemistry of Ephedrine-like Compounds. — Absolute Configuration of the Four Isomeric cis- and trans-6-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenols-(5)

Maintaining its absolute configuration, (+)-(S)-glutamic acid is converted to (+)-(6S)-6-phthalimido-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenone-(5) (**6a**), which is also synthesized from (-)-(5R,6S)- or (+)-(5S,6S)-6-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenol-(5) (**1a** or **b**) under retention. The same mechanism is valid in the preparation of (-)-(6R)-6-phthalimido-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenone-(5) (**6b**) from (-)-(5R,6R)-6-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenol-(5) (**1c**). — The absolute configurations of all the four isomeric 6-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenols-(5) (**1a–d**) are thus unambiguously determined.

6-Amino-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenol-(5)¹⁾ (**1**) enthält das Strukturelement des Norephedrins. Mit seinem konformativ beweglichen 7-Ring nimmt es eine Zwischenstellung ein zwischen dem offenkettigen Alkaloid und dem früher beschriebenen 2-Amino-tetralol-(1)²⁾, das den handelsüblichen Sympathomimetika der Ephedrinreihe an Wirkungsstärke ebenbürtig ist, ihre Wirkungsdauer aber übertrifft.



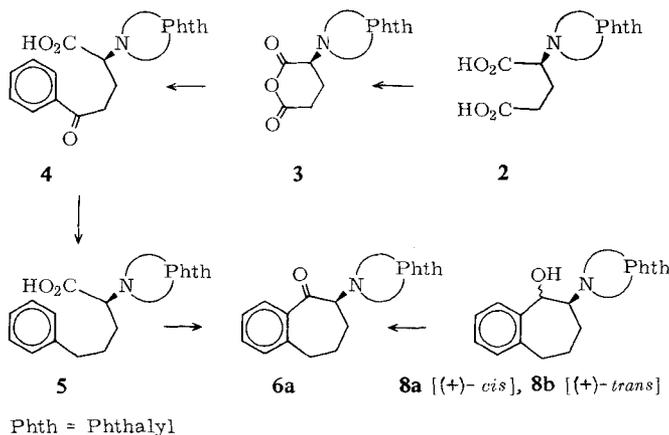
1

^{*)} G. Mohr, Auszüge aus der Dissertation, Univ. Bonn 1971.

¹⁾ T. Yuraphat, H. J. Rimek und F. Zymalkowski, Liebigs Ann. Chem. 738, 79 (1970).

²⁾ F. Zymalkowski und H. J. Rimek, Pharmazie 20, 333 (1965).

Zum Studium von Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung wurden deshalb die absoluten Konfigurationen der 4 Isomeren von **1** aufgeklärt, und zwar auf rein chemischem Wege³⁾. Als Bezugssubstanz mit bekannter absoluter Konfiguration diente dabei (+)-(S)-Glutaminsäure, als Relaisverbindung (+)-(6S)-6-Phthalimido-6.7.8.9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-(5) (**6a**).



Zur Umwandlung von (+)-(S)-Glutaminsäure in **6a** unter Erhaltung der Konfiguration wird die Amino-Gruppe zunächst durch Umsetzung mit *N*-Äthoxycarbonyl-phthalimid⁴⁾ geschützt. Die entstehende (–)-(S)-Phthalyl-glutaminsäure (**2**) wird anschließend nach zwei Verfahren in das Anhydrid **3** umgewandelt; entweder durch Erhitzen mit Acetanhydrid⁵⁾ oder mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in Aceton. Mit Acetanhydrid erhält man **3** in 90proz. Ausbeute optisch vollständig rein, während mit DCC Racemisierungen beobachtet werden.

In Analogie zur Synthese der 3-Phthalimido-3-benzoyl-propionsäure⁶⁾ aus *N*-Phthalyl-asparaginsäureanhydrid und Benzol war bei der Friedel-Crafts-Acylierung von Benzol mit *N*-Phthalyl-glutaminsäureanhydrid (**3**) die 4-Phthalimido-4-benzoylbuttersäure zu erwarten, wenn man die unterschiedliche Konformation der beiden Anhydride außer Acht läßt. Das Ergebnis der Reaktion zeigt jedoch, daß eine solche Vernachlässigung nicht zulässig ist. Für den Reaktionsverlauf scheint es bedeutsam zu sein, daß sich der Phthalimido-Rest im *N*-substituierten Asparaginsäureanhydrid

³⁾ Vergleiche dazu F. Zymalkowski und E. Dornhege, Liebigs Ann. Chem. **728**, 144 (1969).

⁴⁾ G. H. L. Nefkens, G. I. Tesser und R. J. F. Nivard, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **79**, 688 (1960); G. H. L. Nefkens, Nature [London] **185**, 309 (1960).

⁵⁾ F. E. King und D. A. A. Kidd, J. chem. Soc. [London] **1949**, 3315.

⁶⁾ S.-S. Cheng, S. Jonsson und F. T. Semeniuk, J. pharmac. Sci. **51**, 108 (1962) [C. A. **57**, 16471 (1962)].

im Bisektionalbereich des nahezu ebenen Fünfringes befindet, im *N*-substituierten Glutaminsäureanhydrid **3** dagegen in äquatorialer Stellung am sesselförmigen Sechsring.

Offensichtlich wird nun die Bildung des AlCl_3 -Komplexes am weniger basischen, d. h. am elektronisch bevorzugten Sauerstoff durch den äquatorialen Substituenten in Verbindung **3** so stark sterisch behindert, daß man als einziges Reaktionsprodukt in 80proz. Ausbeute die (–)-(2*S*)-2-Phthalimido-4-benzoyl-buttersäure (**4**) erhält. Bei Beachtung der im Versuchsteil beschriebenen experimentellen Daten bleibt die optische Aktivität erhalten; bei unvorsichtiger Reaktionsführung tritt vollständige Racemisierung ein.

Der schonendste Weg der Reduktion von **4** zu (–)-(2*S*)-2-Phthalimido-5-phenylvaleriansäure (**5**) ist die katalytische Hydrierung von **4** mit Palladium/Kohle in Eisessig unter Zusatz von Perchlorsäure, bei der ohne Angriff am Asymmetriezentrum über 90% **5** erhalten werden.

Das NMR-Spektrum von **4** läßt keine eindeutige Unterscheidung zwischen 2- oder 4-Phthalimido-4-benzoyl-buttersäure zu; vergleicht man jedoch das Spektrum von **4** mit dem seines Reduktionsprodukts **5**, so ist die Entscheidung zugunsten der 2-Phthalimido-4-benzoyl-buttersäure (**4**) zweifelsfrei.

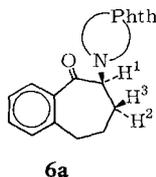
Das H^1 -Proton bildet in beiden Verbindungen **4** und **5** den X-Teil eines AA'X-Teilspektrums, und seine chemische Verschiebungen unterscheiden sich nur geringfügig. Beide Befunde sind nur möglich, wenn sich die Phthalimido-Gruppe in 2-Stellung befindet; stünde sie in 4-Stellung, so müßte das Proton am phthalimidosubstituierten Kohlenstoff in der reduzierten Verbindung auf Grund von 4 Nachbarprotonen ein komplizierteres Aufspaltungsmuster ergeben und durch den Wegfall der vicinalen Carbonyl-Gruppe nach höherem Feld verschoben sein.

Der schwierigste Schritt ist die cyclisierende Friedel-Crafts-Acylierung von **5** zu **6a**, weil bei verschiedenartigster Reaktionsführung entweder das Cyclisierungsprodukt racemisiert oder der Ausgangsstoff zurückerhalten wird. Stellt man jedoch zunächst aus der Säure **5** mit Phosphorpentachlorid das Säurechlorid her, destilliert Chlorwasserstoff und Phosphoroxychlorid i. Vak. ab und führt anschließend unter genau einzuhaltenden Bedingungen die Cyclisierung in Nitrobenzol durch, so entsteht (+)-(6*S*)-6-Phthalimido-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenon-(5) (**6a**) mit 32proz. Ausbeute.

Das NMR-Spektrum von Verbindung **6a** steht in Einklang mit ihrer Struktur. Gegenüber der Verbindung **5** sind nur noch Signale von vier Phenyl-Protonen zu finden, von denen eines durch den Anisotropieeffekt der Carbonyl-Gruppe des substituierten Suberons nach niederem Feld verschoben ist.

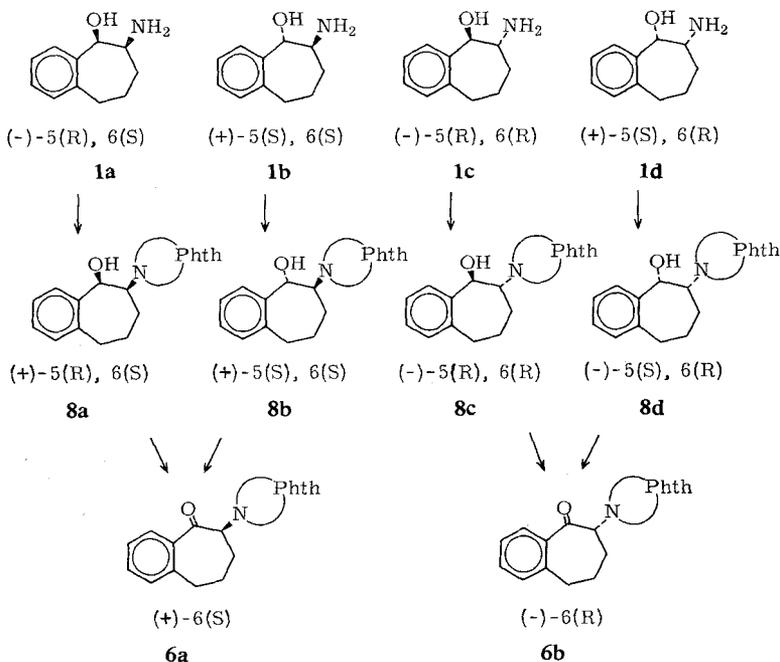
Interessant ist die Veränderung in der Signalgruppe des H^1 -Protons. Es spaltet zwar wiederum zum Quartett auf; die Kopplungskonstanten sind jedoch gegenüber Verbindung **4** und **5** stark verändert:

Verbindung	$J_{1,2}$ (Hz)	$J_{1,3}$ (Hz)
4	6	9
5	7,5	8
6a	2,5	12,0



H^1 und H^3 bilden danach einen Dihedralwinkel von annähernd 180° . Damit wäre auch die äquatoriale Stellung der Phthalimido-Gruppe bewiesen.

Da die stereoselektive Hydrierung von **6a** zu den entsprechenden 2-Phthalimido-benzosuberolen-(1) **8a** und **8b** mit *cis*- bzw. *trans*-Konfiguration weder katalytisch noch mit NaBH_4 gelingt, weil entweder gar nichts oder zu viel passiert, muß die Korrelation auf andere Weise hergestellt werden. Dazu werden zunächst die racemischen 2-Amino-benzosuberole-(1) in ihre Enantiomeren aufgespalten; anschließend wird nacheinander einzeln phthalyliert und oxydiert.



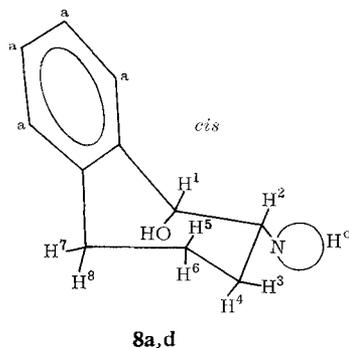
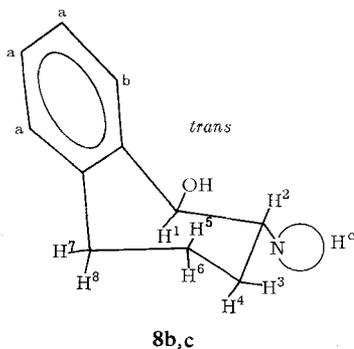
Die Racemat-Trennung in der *trans*-Reihe gelingt über die diastereomeren Tartrate. In der *cis*-Reihe läßt sich weder mit natürlicher Weinsäure noch mit D-(+)-Campher-sulfonsäure-(10) eines der beiden Enantiomeren anreichern. Dibenzoyl-L-(+)-weinsäure hat nur einen verschwindend geringen Effekt; die regenerierte Base zeigt eine

Drehung von $[\alpha]_D^{25} = -3.1^\circ$ ($c = 3.2$, Chloroform). Die eigentliche Trennung gelingt durch Umkristallisation dieser nur schwach aktiven Base aus Essigester. Sie ergibt ein Kristallisat mit der Drehung $[\alpha]_D^{25} = -24.0^\circ$ ($c = 5.8$, Chloroform), während sich aus der Mutterlauge das Enantiomer mit einer optischen Aktivität von $[\alpha]_D^{25} = +19.8^\circ$ ($c = 3.7$, Chloroform) gewinnen läßt. Diese Enantiomeren-Trennung nach dem „Schaukelverfahren“ ist schwer reproduzierbar; bisher ist sie uns trotz mehrfacher Versuche nur zweimal gelungen.

Wenn man die 6-Amino-6.7.8.9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenole-(5) (**1a–c**) mit *N*-Äthoxycarbonyl-phthalimid umsetzt, kann die Amino-Gruppe wiederum unter Erhaltung der optischen Aktivität geschützt werden. Am optisch reinsten wird aus der (–)-*cis*-Verbindung **1a** das Phthalyl-Derivat **8a** mit $[\alpha]_D^{25} = +34.8^\circ$ ($c = 1.6$, Chloroform) und aus der (–)-*trans*-Verbindung **1c** das Phthalylderivat **8c** mit $[\alpha]_D^{25} = -124.5^\circ$ gewonnen.

Die 2-Phthalimido-suberole-(1) **8a–d** zeigen im NMR-Spektrum folgende Verschiebungs- und Kopplungsparameter:

<i>trans</i> -Derivate 8b und c			<i>cis</i> -Derivate 8a und d		
Proton	δ [ppm]	J [Hz]	Proton	δ [ppm]	J [Hz]
H ¹	5.58 (d)	$J_{1,2} = 9.8$	H ¹	4.95 (d)	$J_{1,2} = 1.5$
H ²	4.13 (o)	$J_{2,3} = 3.5$	H ²	4.55 (o)	$J_{2,3} = 3.0$
H ^{3,4,5,6}	1.25–2.53 (m)	$J_{2,4} = 11.5$	H ⁴	3.5	$J_{2,4} = 13.0$
H ^{7,8}	2.75 (m)		H ^{3,5,6}	≈ 1.8 (m)	
3 H ^a	7.15 (m)		H ^{7,8}	≈ 2.75 (m)	
H ^b	7.63		4 H ^a	7.17	
4 H ^c	7.73 (m)		4 H ^c	7.83 (m)	



Die Konfigurationen aller Verbindungen sind eindeutig aus den Kopplungskonstanten zu bestimmen. Die *trans*-Kopplungskonstante ist gegenüber der des freien Aminoalkohols um 2 Hz gewachsen. In den entsprechenden *cis*-Verbindungen stimmen die Werte von **8** mit denen von **1** überein.

Die *trans*-Phthalimido-suberole **8b** und **8c** liegen in der Sesselform vor. Hydroxy- und Phthalimido-Gruppe sind beide „quasi“-äquatorial angeordnet.

Der Konformationsbeweis stützt sich auf folgende Argumente: 1) Die Protonen H^1 und H^2 müssen auf Grund der Größe der Kopplungskonstanten ($J_{1,2} = 9.8$ Hz) di-axial stehen. Daraus folgt, daß die Substituenten an denselben C-Atomen äquatorial angeordnet sind.

2) Eines der Signale der vier Phenyl-Protonen ist nach niederem Feld ($\delta H^b = 7.63$) verschoben. Das ist nur möglich auf Grund des Feldeffektes der äquatorialen OH-Gruppe.

3) Das H^2 -Proton bildet als M-Teil eines AA'MX-Teilspektrums ein Oktett. Da die daraus entnommene Kopplungskonstante $J_{2,4}$ größer als $J_{1,2}$ ist, muß der Dihedralwinkel zwischen den Protonen H^2 und H^4 in diesem Fall ebenfalls größer sein als der zwischen H^1 und H^2 . Diese Bedingung ist in der Sesselform des Cycloheptenringes erfüllt, nicht jedoch in der flexiblen Twist-Form.

Die Konformation des *cis*-Phthalimido-suberols **8a** unterscheidet sich nur durch die „quasi“-axiale Stellung der Hydroxy-Gruppe von der der *trans*-Verbindungen. Diese Behauptung wird durch drei NMR-spektroskopische Befunde bewiesen: 1) Die 4 Phenyl-Protonen zeigen ein Singulett. Das ist nur möglich, wenn in äquatorialer Stellung an C-5 keine Hydroxy-Gruppe sitzt.

2) Die Größe der Kopplungskonstanten $J_{1,2}$ beträgt 1.5 Hz, die einer *e,a*-Stellung der Protonen H^1 und H^2 entspricht. Damit ist auch die äquatoriale Stellung der Phthalimido-Gruppe festgelegt.

3) Aus der Signalgruppe von H^2 (Pseudo-Oktett) ist die Kopplungskonstante $J_{2,4}$ mit 13 Hz zu entnehmen, die einer fast idealen Antistellung der Protonen H^2 und H^4 entspricht. Diese ist wiederum nur in der Sesselform möglich.

Die Verbindungen **8a**–**c** gehen nun durch Chromsäureoxydation nach Bowers⁷⁾ in die Ketone **6** über, wobei aus der (+)-*cis*-Phthalyl-Verbindung **8a** das rechtsdrehende Keton **6a** entsteht, aus dem (–)-*trans*-Isomeren **8c** das linksdrehende Keton **6b**. Analog wird die (+)-*trans*-Phthalyl-Verbindung **8b** zu **6a** oxydiert. Damit sind automatisch die absoluten Konfigurationen aller vier isomeren 6-Amino-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenole-(5) eindeutig festgelegt.

Für das aus **5b** bzw. **8a** synthetisierte **6a** (Schmp. 112–113°) wird eine spezif. Drehung von $[\alpha]_D^{25} = +14.4^\circ$ bzw. $+14.0^\circ$ gefunden. Das durch Oxydation aus **8c** gewonnene **6b** (Schmp.

⁷⁾ A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones und A. J. Lemin, J. chem. Soc. [London] **1953**, 2548, und zwar S. 2555.

107–108°) zeigt den höheren Drehwert $[\alpha]_D^{25} = -18.0^\circ$. Diese scheinbare Diskrepanz findet ihre Erklärung darin, daß **6a** und **6b** das Racemat **6** bilden, welches bei 135–137° schmilzt, und daß weder **6a** noch **6b** bereits optisch völlig rein sind.

In der Tabelle sind für verschiedene optische Reinheitsgrade die zugehörigen Schmelzpunkte angegeben:

Verbindung	$[\alpha]_D$	Schmp.
6	$\pm 0^\circ$	135–137°
6a	$+ 2.0^\circ$	134–135°
6a	$+ 5.0^\circ$	130–131°
6a	$+ 7.2^\circ$	125–127°
6a	$+14.0^\circ$	112–113°
6a	$+14.4^\circ$	112–113°
6b	-18.0°	107–108°

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die *Schmelzpunkte* wurden mit dem Heizmikroskop nach Opfer-Schaum ermittelt und nicht korrigiert. — Die *IR-Spektren* wurden mit dem Beckman-Spektrometer IR 8, die NMR-Spektren mit dem Varian-Spektrometer A 60 A aufgenommen (Tetramethylsilan als innerer Standard, wenn nicht anders angegeben). — Die *Elementaranalysen* wurden von der Fa. A. Bernhardt, Elbach, ausgeführt.

*L-N-Phthalyl-glutaminsäure*⁸⁾ (**2**). — Dargestellt nach Lit.⁴⁾ in 61 proz. Ausbeute. Schmp. 166–168°, $[\alpha]_D^{25} = -48.0^\circ$ ($c = 2.6$, Dioxan).

L-N-Phthalyl-glutaminsäureanhydrid (**3**). — a) Die Lösung von 37.5 g (0.135 Mol) *L-N-Phthalyl-glutaminsäure* (**2**) in 100 ml *Acetanhydrid* wird 5 Min. unter Rückfluß gekocht und dann i. Vak. eingeeengt. Die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausbeute 33.5 g (96%); Schmp. 208–210°, $[\alpha]_D^{25} = -42.9^\circ$ ($c = 1.0$, Dioxan).

b) 22 g (0.080 Mol) *L-N-Phthalyl-glutaminsäure* (**2**) werden in 200 ml Aceton gelöst. Zu dieser Lösung werden 18 g (0.088 Mol) *Dicyclohexylcarbodiimid* in 15 ml Aceton gegeben. Es fällt sofort Dicyclohexylharnstoff (DCH) aus. Der Ansatz wird 12 Stdn. stehengelassen, dann das DCH abfiltriert und zweimal mit 50 ml Aceton gewaschen. Die Acetonfiltrate werden i. Vak. eingedampft. Es bleibt ein weißes mikrokristallines Pulver zurück. Ausbeute 18 g (90%); Schmp. 205–208°, $[\alpha]_D^{25} = -32^\circ$ ($c = 1.25$, Dioxan).

(–)-(2*S*)-2-*Phthalimido-4-benzoyl-buttersäure* (**4**). — Zu 38.4 g (0.288 Mol) $AlCl_3$ in 650 ml trockenem Benzol werden unter heftigem Rühren portionsweise 32 g (0.123 Mol) *L-N-Phthalyl-glutaminsäureanhydrid* (**3**) gegeben. Der Ansatz wird 1 Stde. bei 20° gehalten und während der nächsten Stde. langsam auf 80° erwärmt. Bei dieser Temperatur wird weitere 3 Stdn. gerührt. Nach dem Abkühlen wird durch Aufgießen auf 300 g Eis und 30 g konz. Salzsäure zersetzt. Die abgeschiedenen Kristalle werden nach 30 Min. abgesaugt und

⁸⁾ J. W. Clark-Lewis und J. S. Fruton, J. biol. Chem. **207**, 477 (1954).

aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute 33.3 g (80%); Schmp. 177–179°, $[\alpha]_D^{25} = -72.4^\circ$ ($c = 0.88$, Äthanol). — Zur Analyse wurde viermal aus Eisessig und einmal aus Wasser/Äthanol umkristallisiert.

$C_{19}H_{15}NO_5$ (337.3) Ber. C 67.65 H 4.48 N 4.10 Gef. C 67.50 H 4.33 N 4.26

(-)-(2*S*)-2-Phthalimido-5-phenyl-valeriansäure (5). — 15.0 g (0.046 Mol) (-)-(2*S*)-2-Phthalimido-4-benzoyl-buttersäure (4) in 1.3 l Eisessig werden mit 3 ml 60proz. Perchlorsäure sowie 2 g 10proz. Pd/C versetzt und in einem 2-l-Dreihalskolben mit Rührmotor bei 70° hydriert. Nach 45 Min. ist die Hydrierung beendet. Es wird vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat i. Vak. auf 50 ml eingengt. Bei Wasserzugabe scheidet sich ein Öl ab, das durch Kühlen zur Kristallisation gebracht wird. Ausbeute 13.3 g (93%); Schmp. 101–103°, $[\alpha]_D^{25} = -45.3^\circ$ ($c = 0.83$, Äthanol). — Zur Analyse wurde viermal aus Eisessig und einmal aus Äthanol/Wasser umkristallisiert.

$C_{19}H_{17}NO_4$ (323.3) Ber. C 70.58 H 5.31 N 4.33 Gef. C 70.47 H 5.27 N 4.41

(+)-(6*S*)-6-Phthalimido-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenon-(5) (6a). — In einem 250-ml-Dreihalskolben (Rührer, Rückflußkühler, $CaCl_2$ -Rohr) werden 2.08 g (0.01 Mol) PCl_5 in 30 ml trockenem Benzol vorgelegt und vorsichtig mit 3.00 g (9.3 mMol) (-)-(2*S*)-2-Phthalimido-5-phenyl-valeriansäure (5) versetzt. Nachdem eine klare Lösung entstanden ist, wird das $POCl_3$ i. Vak. entfernt. Das zurückbleibende Säurechlorid wird in 20 ml Nitrobenzol aufgenommen und mit einer Lösung von 2.67 g (0.02 Mol) $AlCl_3$ in 20 ml Nitrobenzol versetzt. Nach sechstägiger Reaktionszeit bei 0° wird mit 50 g Eis und 7 ml konz. Salzsäure hydrolysiert, das Nitrobenzol durch Wasserdampfdestillation entfernt und der Rückstand in Benzol aufgenommen. Anschließend wird mehrmals mit $NaHCO_3$ -Lösung ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Benzol i. Vak. abgedampft. Der ölige Rückstand wird durch Reiben zur Kristallisation gebracht und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 0.90 g (32%); Schmp. 112–113°, $[\alpha]_D^{25} = +14.4^\circ$ ($c = 2.0$, Chloroform). — Zur Analyse wurde viermal aus Äthanol umkristallisiert.

$C_{19}H_{15}NO_3$ (305.3) Ber. C 74.74 H 4.95 N 4.59 Gef. C 74.64 H 5.10 N 4.67

(-)-(5*R*,6*S*)-6-Amino-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenol-(5) (1a). — 7.5 g (0.042 Mol) *D,L*-cis-Amino-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenol-(5), dargestellt nach Lit.^{1),} werden mit 15.2 g (0.042 Mol) Dibenzoyl-*L*-(+)-weinsäure und 450 ml Äthanol/Wasser zur Kristallisation gebracht. Nach dreimaligem Umkristallisieren wird das Tartrat mit 2*n* NaOH alkalisch gemacht und die Base dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird das Methylenchlorid i. Vak. abgezogen. Ausbeute 1.3 g; $[\alpha]_D^{25} = -3.1^\circ$ ($c = 3.2$, Chloroform). — 0.60 g der so erhaltenen Base werden aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 0.29 g; Schmp. 132–133°, $[\alpha]_D^{25} = -24.0^\circ$ ($c = 5.8$, Chloroform).

(+)-(5*S*,6*R*)-6-Amino-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenol-(5) (1d). — Aus der Essigester-Mutterlauge von 1a (voranstehende Vorschrift) werden 0.30 g 1d gewonnen; $[\alpha]_D^{25} = +19.8^\circ$ ($c = 3.7$, Chloroform).

(+)-(5*S*,6*S*)-6-Amino-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenol-(5) (1b). — 19.5 g (0.11 Mol) *D,L*-trans-6-Amino-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenol-(5), dargestellt nach Lit.^{1),} werden mit 16.5 g (0.11 Mol) (+)-(*R,R*)-Weinsäure und 70 ml Wasser zur Kristallisation

gebracht. Nach neunmaliger Umkristallisation aus Wasser wird das Tartrat mit Natronlauge alkalisch gemacht und die Base dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchloridlösung wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i. Vak. eingedampft. Ausbeute 4.7 g; Schmp. 144–146°, $[\alpha]_D^{25} = +37.3^\circ$ ($c = 1.0$, Äthanol).

(–)-(5*R*,6*R*)-6-Amino-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenol-(5) (**1c**). – Aus den mit Natronlauge alkalisch gemachten Mutterlaugen von **1b** (voranstehende Vorschrift) werden durch Extraktion mit Methylenchlorid 7.0 g Base gewonnen. Diese werden mit 5.9 g (–)-(S,S)-Weinsäure und 30 ml Wasser zur Kristallisation gebracht. Nach dreimaligem Umkristallisieren des Tartrats werden analog **1b** 3.5 g **1c** erhalten; Schmp. 127–128°, $[\alpha]_D^{25} = -116.1^\circ$ ($c = 2.0$, Chloroform).

Darstellung der 6-Phthalimido-6.7.8.9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenole-(5) (8a–c). – *Allgemeine Arbeitsvorschrift:* 1.00 g (5.6 mMol) 6-Amino-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenol-(5) und 1.22 g (5.6 mMol) *N*-Äthoxycarbonyl-phthalimid werden nach Zusatz von 1 Tropfen Triäthylamin 1 Stde. in 10 ml Dimethylformamid gerührt. Die Lösung wird in 100 ml Wasser gegeben; nach 30 min. Stehenlassen werden die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

(+)-(5*R*,6*S*)-6-Phthalimido-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenol-(5) (**8a**) aus **1a**: Ausbeute 58% d. Th.; Schmp. 201–203°, $[\alpha]_D^{25} = +34.8^\circ$ ($c = 1.6$, Chloroform). – Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert.

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (307.3) Ber. C 74.25 H 5.57 N 4.56 Gef. C 74.06 H 5.65 N 4.39

(+)-(5*S*,6*S*)-6-Phthalimido-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenol-(5) (**8b**) aus **1b**: Ausbeute 80% d. Th.; Schmp. 178–180°, $[\alpha]_D^{25} = +53.0^\circ$ ($c = 1.3$, Chloroform).

(–)-(5*R*,6*R*)-6-Phthalimido-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenol-(5) (**8c**) aus **1c**: Ausbeute 81% d. Th.; Schmp. 208–209°, $[\alpha]_D^{25} = -124.5^\circ$ ($c = 1.7$, Chloroform).

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (307.3) Ber. C 74.25 H 5.57 N 4.56 Gef. C 74.19 H 5.64 N 4.38

Die nachstehenden Verbindungen werden nach Lit.⁷⁾ dargestellt:

(+)-(6*S*)-6-Phthalimido-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenon-(5) (**6a**) aus **8a**: Ausbeute 44% d. Th.; Schmp. 112–113°, $[\alpha]_D^{25} = +14.0^\circ$ ($c = 1.0$, Chloroform).

(+)-(6*S*)-6-Phthalimido-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenon-(5) (**6a**) aus **8b**: Ausbeute 56% d. Th.; Schmp. 125–127°, $[\alpha]_D^{25} = +7.2^\circ$ ($c = 2.7$, Chloroform).

(–)-(6*R*)-6-Phthalimido-6.7.8.9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptenon-(5) (**6b**) aus **8c**: Ausbeute 60% d. Th.; Schmp. 107–108°, $[\alpha]_D^{25} = -18.0^\circ$ ($c = 1.7$, Chloroform).