

*Lajos Szabó, Katalin Honty, László Töke, István Tóth und Csaba Szántay*

Untersuchungen über Verbindungen mit Berban-Gerüst, I

## Synthese von Dimethoxy-despирrolo-yohimbin und Dimethoxy-despирrolo- $\beta$ -yohimbin

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest, Ungarn

(Eingegangen am 3. Mai 1972)



Ausgehend von 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isoquinolin wurde auf zwei alternativen Wegen — über den Diester **4a** und über den Nitrilester **4d** — das *normal*-Berban-Gerüst aufgebaut; es wurden die Yohimbin-Analoga **7b** und **8b** hergestellt. Im Laufe der Untersuchungen wurde auch die Konfiguration der Zwischenprodukte geklärt.

Investigation on the Chemistry of Berbans, I

### Synthesis of Dimethoxy-despирrolo-yohimbine and Dimethoxy-despирrolo- $\beta$ -yohimbine

Starting from 6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline, the *normal*-berban skeleton has been built up in two alternative ways, *via* the diester **4a** and the nitrile ester **4d**. Yohimbine analogues **7b** and **8b** have been prepared. The stereochemistry of the intermediates was elucidated.



Verbindungen mit Berban-Gerüst<sup>1)</sup>, die auch Methoxy- oder Methylenedioxy-Gruppen enthalten und sich auch als „Despирrolo-Indol-Alkaloid“-Derivate auffassen lassen<sup>2)</sup>, können als hydrierte Derivate der in der Natur sehr verbreiteten protoberberinartigen Alkaloid<sup>3)</sup> angesehen werden. Daher benutzen wir bei der Synthese der Alkalioide mit Indolo-chinolizidin-Gerüst die leichter zugänglichen und leichter umsetzbaren Verbindungen mit Benzo-chinolizidin-Gerüst bzw. Berban-Gerüst häufig als Modellverbindungen. Im Laufe dieser Arbeit wurden Verbindungen mit interessanten Strukturen hergestellt und deren Stereochemie untersucht. Die Veröffentlichung der erzielten Ergebnisse ist auch deshalb begründet, weil unter den Berbanen zahlreiche Derivate mit wertvoller biologischer Wirkung zu finden sind<sup>4)</sup>.

### A. Aufbau von **7b** und **8b** über den Diester **4a**

Über die Totalsynthese des zur sog. *normal*-Reihe gehörenden (+)-Yohimbins und (–)- $\beta$ -Yohimbins wurde bereits ausführlich berichtet<sup>5)</sup>, und in Form einer vorläufigen Mitteilung wurde auch auf die Herstellung der für den Aufbau des Berban-Gerüsts erforderlichen Zwischenprodukte hingewiesen<sup>6)</sup>.

<sup>1)</sup> J. O. Jilek, J. Pomykaček und M. Protiva, Collect. czechoslov. chem. Commun. **26**, 1145 (1961).

<sup>2)</sup> G. Muller und A. Allais, Naturwissenschaften **47**, 82 (1960).

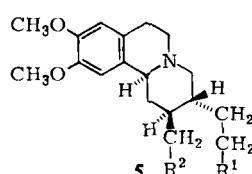
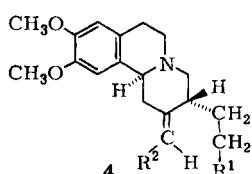
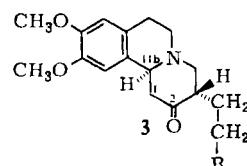
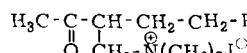
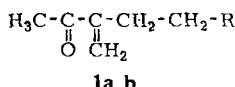
<sup>3)</sup> P. W. Jeffs, in The Alkaloids, Chemistry and Physiology, Bd. IX, S. 41. Edited by R. H. F. Manske, Academic Press, New York, London 1967.

<sup>4)</sup> J. Jirkovsky und M. Protiva, Collect. czechoslov. chem. Commun. **28**, 2577 (1963).

<sup>5)</sup> Cs. Szántay, L. Töke und K. Honty, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 1665; L. Töke, K. Honty und Cs. Szántay, Chem. Ber. **102**, 3248 (1969).

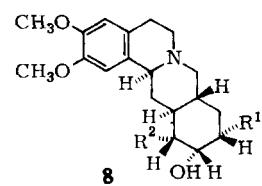
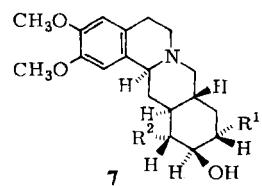
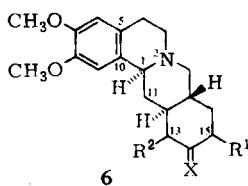
<sup>6)</sup> L. Szabó, L. Töke, K. Honty und Cs. Szántay, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 2975.

Läßt man 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin mit dem ungesättigten Keton **1a** oder mit dem quartären Salz **2a** reagieren, gelangt man — ähnlich wie in der Indolreihe<sup>5)</sup> — zum Ketoester **3a**. Dessen Struktur wird einerseits durch die auf die *trans*-Verknüpfung der Ringe B/C hinweisenden *Bohlmann*-Banden im IR-Spektrum, andererseits durch den Umstand gesichert, daß der Stoff nach dem Sieden in methanolischer Lösung mit Natriummethylat unverändert zurückgewonnen wird, also die thermodynamisch stabilere Konfiguration darstellt. Die Derivate **3c**—**e** wurden aus **3a** durch Umesterung, Amidierung bzw. durch Hydrolyse hergestellt.



	1-3	R
a		$\text{CO}_2\text{CH}_3$
b		CN
c		$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
d		$\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
e		$\text{CO}_2\text{H}$

	4, 5	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
a		$\text{CO}_2\text{CH}_3$	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
b		$\text{CO}_2\text{CH}_3$	$\text{CO}_2\text{CH}_3$
c		CN	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
d		$\text{CO}_2\text{CH}_3$	CN



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X
a	$\text{CO}_2\text{CH}_3$	H	O
b	H	$\text{CO}_2\text{CH}_3$	O
c	CN	H	O
d	H	CN	O
e	H	H	O
f	H	H	$\text{H}_2$

	7, 8	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
a		$\text{CO}_2\text{CH}_3$	H
b		H	$\text{CO}_2\text{CH}_3$
c		$\text{CONH}_2$	H
d		CN	H
e		H	CN
f		H	$\text{CO}_2\text{H}$
g		H	$\text{CONH}_2$

Um den D-Ring aufzubauen, wurde **3a** mit Äthoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran bei 150° umgesetzt, wobei mit vorzüglicher Ausbeute der ungesättigte Ester **4a** und in ähnlicher Weise auch **4b** gewonnen wurden. Unter diesen Bedingungen wird das chirale Kohlenstoffatom neben der Keto-Gruppe in der Regel nicht epimerisiert<sup>7)</sup>. Neben einer geringen Menge des Epimeren aus der *epi-allo*-Reihe führte die katalytische Hydrierung von **4a** zum Ester **5a**, der durch Sieden in Methanol in Gegenwart von Natriummethylat in den entsprechenden Dimethylester (**5b**) übergeführt wurde. Das letztere Material wurde auch bei katalytischer Hydrierung von **4b** als Hauptprodukt erhalten.

Der D-Ring des Berban-Gerüsts wurde durch *Dieckmann*-Kondensation des Diesters in Benzol in Gegenwart von Natriummethylat aufgebaut. Als Ergebnis der Reaktion wurden zwei Ester, **6a** und **6b**, isoliert, wobei das Verhältnis von der angewandten Basenmenge abhing. War die Menge des Natriummethylats das 3fache des Äquivalents oder darüber, so konnte lediglich das thermodynamisch stabilere **6a** mit einer Ausbeute von 80% isoliert werden. Das unter kinetischer Steuerung entstandene **6b** wurde bei der Anwendung von 1.2 Äquivalent der Base in einer Menge von 15% gewonnen.

Die isomere Strukturbeschaffenheit von **6a** und **6b** wurde durch deren salzaure Hydrolyse und Decarboxylierung nachgewiesen, wobei aus beiden Verbindungen das Keton **6e** erhalten wurde. Anschließende *Wolff-Kishner*-Reduktion führte zum Berban **6f**, dessen Zugehörigkeit zur *normal*-Reihe durch seine Spektraldaten eindeutig bestätigt wird.

Die bei der *Dieckmann*-Kondensation in bedeutender Menge sich bildende Verbindung **6a** stellt in festem Zustand ein Gemisch von Keto-Enol-Formen dar. In seinem IR-Spektrum ist das Estercarbonyl (1740/cm) auch in Chelat-Form (1660/cm) zu finden; seine wäßrig-alkoholische Lösung gibt mit Eisen(III)-chlorid eine lebhafte Farbreaktion, und bei Basenzusatz ist im UV-Spektrum eine charakteristische „bathochrome“ Verschiebung zu verzeichnen. Dagegen enolisiert die Verbindung **6b** überhaupt nicht. Im Vergleich mit den bei der Indol-Reihe gemachten Erfahrungen<sup>5)</sup> wird durch den die Enolisierung hindernden sog. „*peri*-Effekt“ die angegebene Struktur bestätigt.

Unabhängig davon wollten wir auch den eindeutigen chemischen Beweis für die Lage der Estergruppen führen. Dazu wurde das Keton zum Alkohol reduziert. Die weitere Untersuchung der Ketoester **6a**, **b** wird nämlich durch den Umstand erschwert, daß sie leicht hydrolysiieren und decarboxylieren und daß im basischen Medium wegen der reversiblen *Dieckmann*-Reaktion der Platzwechsel der Estergruppen nicht ausgeschlossen werden kann.

Durch Reduktion von **6a** mit Natriumboranat erhält man die Alkohole **7a** und **8a** etwa im Verhältnis 10 : 1. Die axiale Lage der OH-Gruppe in **8a** wird durch die Eliminierung des Wassers bei Einwirkung von Natriummethylat unter Bildung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters belegt, während **7a** unter ähnlichen Bedingungen stabil ist. Im IR-Spektrum tritt die C—O(H)-Valenzschwingung bei 1005/cm auf, gegenüber der Schwingung bei 1030/cm in **7a**<sup>8)</sup>. Das Signal von 14-H wird im NMR-Spektrum

<sup>7)</sup> H. T. Openshaw und N. Whittaker, J. chem. Soc. [London] 1963, 1461.

<sup>8)</sup> E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal und G. A. Morrison, Conformational Analysis, S. 144, J. Wiley & Sons, Inc., New York 1965.

von **8a** bei  $\delta$  4.36 registriert, während es in **7a** etwa bei  $\delta$  3.72 zu finden ist<sup>9)</sup>. Der bei der Reduktion in größerer Menge anfallende Alkohol **7a** wurde zur besseren Identifizierung zum Säureamid **7c** umgesetzt.

Gleichzeitig wurde durch Reaktion von 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin mit dem quartären Salz **2b** das Ketonitril **3b** erhalten; durch *Wittig*-Reaktion mit Äthoxy-carbonylmethylen-triphenyl-phosphoran entstand daraus **4c**. Dessen katalytische Hydrierung führte zu **5c**, das in DMSO in Gegenwart von Kalium-tert.-butylat mit guter Ausbeute eindeutig **6c** ergab. Dieses liegt nach den IR-Spektren in festem Zustand vorwiegend in der Enolform vor.

Die Reduktion des Ketonitrils **6c** mit Natriumboranat führt – nach Ausweis der DC im Verhältnis von 5 : 1 – zu zwei Alkoholen. Der in überwiegender Menge anfallende Alkohol **7d** wurde in alkoholischem Medium mit Wasserstoffperoxid zum Säureamid **7c** umgesetzt, das sich mit dem früher aus dem Ester **7a** hergestellten **7c** als identisch erwies. Damit war die Struktur der Stellungsisomeren **6a, b** eindeutig geklärt und bewiesen. Daraus folgt, daß die bei der Reduktion von **6b** mit Natriumboranat gewonnene Verbindung **7b** als Dimethoxy-despyrrolo- $\beta$ -yohimbin, und **8b** als Dimethoxy-despyrrolo-yohimbin bezeichnet werden darf.

## B. Alternativer Aufbau des *normal*-Berban-Gerüsts über den Nitrilester **4d**

Da durch den Ringschluß des Diesters **5b** das für die Synthese des Despyrrolo-yohimbins erforderliche Keton **6b** nur in geringer Menge entsteht, haben wir auch eine Alternative zu jener Synthese geprüft.

Der Ketoester **3a** wurde in DMF mit dem Phosphono-acetonitril-Derivat **9** in Gegenwart von Kalium-tert.-butylat umgesetzt, wonach DC die Anwesenheit von vier Produkten (**4d**, **10**, **11**, **12**) anzeigen. Das Verhältnis der anfallenden neuen Stoffe zueinander lässt sich durch die Reaktionsbedingungen beeinflussen. Werden die Reagenzien in der geeigneten Zusammensetzung verwendet, so lässt sich aus dem Reaktionsgemisch **4d** mit einer Ausbeute von 71 % direkt kristallisieren. Die Verbindungen **10**, **11** und **12** in der Mutterlauge können durch fraktionierte Kristallisation der Hydrochloride oder mit Hilfe der präparativen DC getrennt werden.

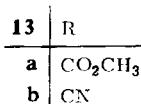
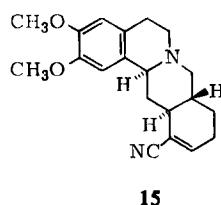
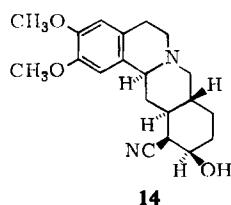
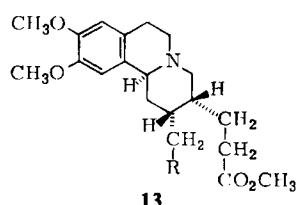
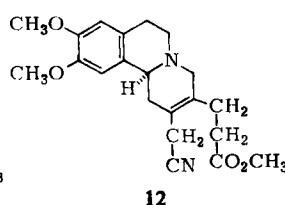
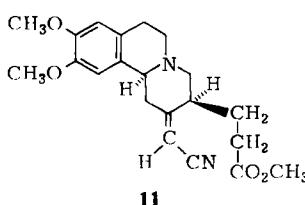
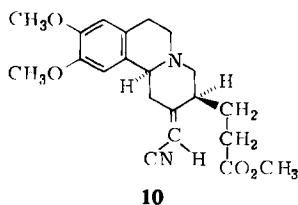
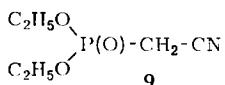
Die Struktur von **4d** wird dadurch bestätigt, daß sich aus ihm das unter A. beschriebene *normal*-Berban-Gerüst (**7f**) aufbauen lässt, und daß das IR-Spektrum auf die Anwesenheit eines  $\alpha$ . $\beta$ -ungesättigten Nitrilesters deutet. Nach unseren früheren Erfahrungen<sup>10)</sup> ist – bei Vorliegen eines äquatorialen Substituenten an C-3 des Benz[a]chinolizidin-Ringes – der Substituent der semicyclischen Doppelbindung an C-2 bestrebt, bezüglich des ersten Substituenten *trans*-Konfiguration (*E*, **4d**) anzunehmen. Das entsprechende *cis*-Isomere (*Z*) lässt sich nicht nachweisen.

Durch Reduktion und Umsetzung zum entsprechenden Diester gelangt man von den Nitrilen **10** sowie **11** gleichfalls zum *allo*-Berban-Gerüst<sup>11)</sup> mit auch auf anderem Wege nachgewiesener Struktur; das Kohlenstoffatom C-3 ist in **10** und **11** also im

<sup>9)</sup> J. D. Albright, L. A. Mitscher und L. Goldman, J. org. Chemistry **28**, 38 (1963).

<sup>10)</sup> Cs. Szántay, L. Töke und P. Kolonits, J. org. Chemistry **31**, 1447 (1966).

<sup>11)</sup> II. Mitteil.: L. Szabó, K. Honty, L. Töke und Cs. Szántay, Chem. Ber. **105**, 3231 (1972), nachstehend.



Verhältnis zu **4d** epimerisiert. Beide Derivate ergeben bei katalytischer Hydrierung den gleichen gesättigten Nitrilester, **10** und **11** können also lediglich geometrische Isomere sein.

Über die sterische Struktur der beiden Stoffe lassen sich aus dem NMR-Spektrum Schlüsse ziehen. In 11 macht sich auf das olefinische Proton der Entschirmungseffekt des aromatischen Ringes bemerkbar, daher erscheint sein Signal bei etwas höherem  $\delta$ -Wert (5.35) als in 10 (5.25). Da bei den Estern analogen Aufbaus 10, 11) eine Verschiebung ähnlicher Art und Größe des olefinischen Protons beobachtet wird, ist die in den Formeln angegebene Zuordnung der geometrischen Isomeren wahrscheinlich.

Aus dem IR-Spektrum des Derivats **12** läßt sich entnehmen, daß es kein konjugiertes Nitril enthält. Unter den bei der Reduktion von **10** und **11** angewandten Bedingungen kann es nicht hydriert werden.

Die katalytische Hydrierung von **4d** ergab erwartungsgemäß zwei Produkte: das 2.3-*trans*-disubstituierte, unter Ringschluß zur *normal*-Reihe führende **5d** und daneben das 2.3-*cis*-disubstituierte, in die *epi-allo*-Reihe führende **13b**. Sie konnten durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden. Aufmerksamkeit verdient der Umstand, daß bei der Reduktion des entsprechenden Diesters (**4a**, **4b**) unter ähnlichen Bedingungen das 2.3-*cis*-disubstituierte Produkt nur zu 5–10% nachgewiesen werden kann, während dieser Anteil bei der Reduktion von **4d** 25% erreichte. Diese Erscheinung läßt sich durch die unterschiedliche Raumerfüllung der Nitril- bzw. der Estergruppe erklären. Mit methanolischer Salzsäure wird der Nitrilester **5d** in den Diester **5b** übergeführt.

**5d** wurde in DMSO durch Dieckmann-Kondensation in Gegenwart von Kalium-tert.-butylat zu **6d** umgesetzt. Auch unter Anwendung des Triphenylmethylnatrium/Dioxan-Systems wurde eine günstige Ausbeute erzielt, das Natriummethylat/Benzol-System führte jedoch zu einem mageren Ergebnis. Gegenüber dem zur Tautomerie gänzlich unfähigen **6b** stellt **6d** schon in festem Zustand ein Gemisch der Keto-Enol-Formen dar, der „peri-Effekt“ ist also bei Nitrilen (wegen der geringen Raumfüllung der CN-Gruppe) nicht zu beobachten<sup>5)</sup>. Hydrolyse und Decarboxylierung zu **6e** bestätigen die Gerüststruktur von **6d**.

### C. Aufbau von **7b** und **8b** aus dem Ketonitril **6d**

Die Reduktion von **6d** mit Natriumboranat ergab statt des erwarteten Alkohol-epimeren vier Produkte (**7e**, **8e**, **14**, **15**). Das in größter Menge anfallende **7e** schied sich aus dem Reaktionsgemisch ab, und die Mutterlauge wurde durch fraktionierte Kristallisation bzw. auf chromatographischem Wege aufgearbeitet.

Die Struktur des in geringster Menge vorhandenen, sich durch Wassereliminierung bildenden, ungesättigten Nitrils (**15**) läßt sich eindeutig feststellen; die anderen Produkte stellen stereoisomere Nitrilalkohole dar.

**8e** wird in einem Kalium-tert.-butylat/Benzol-System zu **7e** isomerisiert; in Natriummethylat/Methanol neigt es zur Wasserabspaltung und setzt sich zu **15** um. Im IR-Spektrum tritt die C—O(H)-Schwingung bei 1005/cm auf; an Aluminium-oxid chromatographiert, hat es unter den Nitrilalkoholen den größten *R*<sub>F</sub>-Wert. Die äquatoriale C—O(H)-Schwingung von **7e** ist bei 1030/cm sichtbar, das Material neigt nicht zur Wassereliminierung, unter der Wirkung von Natriummethylat/Methanol wird eine zum Gleichgewicht führende Isomerisierung **7e** → **14** beobachtet.

Die Frequenz (1045/cm in CHCl<sub>3</sub>) der C—O(H)-Schwingung von **14** deutet auf äquatoriale Lage. Die Gleichgewichtslage der Epimerisierung zu **7e** unter basischen Bedingungen (14 : 7e = 1 : 2) sowie Literaturangaben<sup>12)</sup> sprechen für die Struktur **14**. Neben diesen Ausführungen wird auch durch die eindeutige Analogie zu Erfahrungen in der Indol-Reihe<sup>5)</sup> das Gesagte weitgehend bekräftigt.

Die Nitrilalkohole **7e** und **8e** ließen sich in nur zwei Schritten zu den Carbonsäuren **7f** und **8f** umsetzen. Im ersten Schritt wurden im Natriumhydroxid/Wasserstoffperoxid-System die Amide **7g** und **8g** gewonnen, sodann wurden die letzteren mit Säure hydrolysiert. Auf diese Weise ging die Amidbildung bei 50° in kurzer Zeit (30 bis 80 Min.) vor sich.

Daß bei der Hydrolyse am Kohlenstoffatom neben der Nitril-Gruppe keine wesentliche Epimerisierung erfolgte, wird dadurch bewiesen, daß sich aus dem entsprechenden Ester (**6b**) ebenfalls die obigen Stoffe erhalten ließen, während unter ähnlichen Bedingungen keine Epimerisierung äquatorial → axial neben der Estergruppe beobachtet wird.

Durch die Methylierung der Carbonsäuren **7f** und **8f** mit Diazomethan wurden 10,11-Dimethoxy-despирrolo-yohimbin (**8b**) und 10,11-Dimethoxy-despирrolo-β-yohimbin (**7b**) erhalten. Beide Stoffe erwiesen sich mit dem über den Diester **4a**

<sup>12)</sup> N. L. Allinger und E. L. Eliel, Topics in Stereochemistry, S. 204, J. Wiley & Sons, Inc., New York 1967.

hergestellten Produkt als identisch, die gewünschte Verbindung mit *normal*-Berban-Gerüst konnte also auf zwei alternativen Wegen synthetisiert werden. Die *allo*- und *epi-allo*-Berban-Gerüste sollen in der nächsten Veröffentlichung<sup>11)</sup> behandelt werden.

Herrn Dr. P. Kolonits danken wir für die Aufnahme der IR- und NMR-Spektren. Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir der *Ungarischen Akademie der Wissenschaften* und den *Pharmazeutischen und Chemischen Werken Chinoïn*.

### Beschreibung der Versuche

UV-Spektren wurden mit dem Unicam SP 700, IR-Spektren mit dem Perkin Elmer 221 bzw. Spektrometer 2000, NMR-Spektren mit dem Perkin Elmer R 12 (60 Mc) mit Tetramethylsilan als innerem Standard aufgenommen. Für die Dünnschichtchromatographie (DC) verwendete man inaktives Kieselgel G und Aluminiumoxid G (Merck), die Flecken wurden mit Jod entwickelt.

1. *5-Oxo-4-methylen-hexansäurenitril (1b) und Trimethyl-[2-acetyl-4-cyan-butyl]-ammoniumjodid (2b):* Zu einer Lösung von 4.50 g (40 mMol) 5-Oxo-hexansäurenitril<sup>13)</sup> in 7 ccm Methanol goß man Dimethylamin-hydrochlorid in 6 ccm 30proz. wäßr. Formaldehyd und ließ das Gemisch bei Raumtemperatur 48 Std. stehen. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft, das hochviskose Öl mit 20proz. Natronlauge alkalisiert (pH 9) und mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand (4.3 g) in 3 ccm Methanol gelöst und bei 0° mit 1.8 ccm (30 mMol) Methyljodid versetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle von **2b** wurden abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Methanol/Äther umgelöst: 4.50 g (36%). Schmp. 145–147°.

$C_{10}H_{11}N_2O_2J$  (310.2) Ber. C 38.72 H 6.17 J 40.91 N 9.03  
Gef. C 38.83 H 6.12 J 40.66 N 8.46

IR (KBr): CN 2245; CO 1715/cm.

Die Mutterlauge wurde i. Vak. eingedampft und das zurückbleibende Öl destilliert. Die Hauptfraktion ergab 1.00 g (20%) fast reines **1b**. Sdp.<sub>2</sub> 108°;  $n_D^{20}$  1.4388.

IR: CN 2260; CO 1715; C=C 1678/cm.

2.4-Dinitro-phenylhydrazone: Schmp. 155–157°.

$C_{13}H_{13}N_5O_4$  (303.3) Ber. C 51.48 H 4.32 N 23.01 Gef. C 51.21 H 4.22 N 22.94

2. 3-[9.10-Dimethoxy-2-oxo-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizinyl-(3a)]-propiionsäure-methylester (3a)

a) 17.00 g (64.0 mMol) 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid in 20 ccm Methanol wurden mit 12.00 g (76.0 mMol) **1a** 8 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde das zurückbleibende Öl in 40 ccm Wasser gelöst und mit 5proz.  $Na_2CO_3$ -Lösung alkalisiert (pH 7.5). Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert: 20.20 g (90%). Schmp. 129°.

$C_{19}H_{25}NO_5$  (347.4) Ber. C 65.79 H 7.25 N 4.03 Gef. C 66.03 H 7.34 N 4.07

IR (KBr):  $CO_2CH_3$  1735; CO 1705/cm.

b) 6.00 g (30.0 mMol) 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin in 25 ccm Methanol wurden mit 10.50 g (30.0 mMol) **2a** 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit 5 ccm Methanol, 3 ccm Wasser und wieder mit Methanol gewaschen: 9.00 g (92%).

<sup>13)</sup> F. N. Albertson, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3816 (1952).

3. 3-[9.10-Dimethoxy-2-oxo-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizinyl-(3a)]-propionsäurenitril (**3b**)

a) Die Lösung von 2.70 g (14.0 mMol) 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin in 27 ccm Methanol wurde mit 4.30 g (14.0 mMol) **2b** 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt, mit Methanol, mit Wasser und wieder mit Methanol gewaschen. Das aus Methanol umgelöste Produkt (3.30 g, 75%) schmolz bei 130–131°.

$C_{18}H_{22}N_2O_3$  (314.3) Ber. C 68.76 H 7.05 N 8.91 Gef. C 68.71 H 6.92 N 8.99

IR (KBr): CN 2250; CO 1710/cm.

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.68, 6.58 (2H-s, aromat. Protonen), 3.87, 3.84 (6H-s,  $OCH_3$ ).

b) Die Lösung von 16.00 g (84.0 mMol) 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin in 60 ccm Methanol wurde mit 10.30 g (84.0 mMol) **1b** und mit 1 ccm konz. Salzsäure 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Kühlen wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Nach Umlösen aus Methanol isolierte man 10.60 g (40%) **3b**.

4. 3-[9.10-Dimethoxy-2-oxo-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizinyl-(3a)]-propionsäure-äthylester (**3c**): 1.00 g (2.8 mMol) **3a** wurde in 60 ccm gesätt. HCl/Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht und die Lösung zur Trockene eingedampft. Den Rückstand nahm man in Wasser auf, alkalierte mit 5proz.  $Na_2CO_3$ -Lösung und saugte den Niederschlag ab: 0.70 g (67%). Schmp. 114–115° (Äthanol).

$C_{20}H_{27}NO_5$  (361.4) Ber. C 66.45 H 7.52 N 3.87 Gef. C 66.61 H 7.30 N 3.89

5. Das Diäthylamid **3d** wurde nach *Battersby* und *Turner*<sup>14)</sup> aus **3a** mit Diäthylamin dargestellt. Ausb. 53%. Schmp. 125–126° (Äthylacetat).

$C_{22}H_{32}N_2O_4$  (356.5) Ber. C 68.01 H 8.31 N 7.20 Gef. C 68.15 H 8.34 N 7.19

IR (KBr): CO 1710;  $CONR_2$  1630/cm.

6. Freie Säure **3e**: Man kochte die Lösung von 0.5 g (1.4 mMol) **3a** in 25 ccm 2n HCl 8 Stdn. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand in Wasser gelöst und bei pH 7 mit Chloroform extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels isolierte man 0.30 g (62%) **3e**, das nach Umlösen aus Äthanol bei 159–160° schmolz.

$C_{18}H_{23}NO_5 \cdot H_2O$  (351.5) Ber. C 61.53 H 7.47 N 3.98 Gef. C 61.05 H 7.56 N 4.02

IR (KBr): OH 3450; CO,  $CO_2H$  1720/cm (breit).

7. (*E*)-3-[9.10-Dimethoxy-2-(äthoxycarbonyl-methylen)-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizinyl-(3a)]-propionsäure-methylester (**4a**): Die Schmelze von 1.80 g (5.2 mMol) **3a** mit 2.30 g (6.6 mMol) Äthoxycarbonylmethylen-triphenyl-phosphoran wurde 3 Stdn. unter Stickstoff bei 150° gehalten. Nach Abkühlen wurde das zurückbleibende Öl aus 4 ccm Äthanol umkristallisiert: 1.35 g (83%). Schmp. 128–129° (Äthanol).

$C_{23}H_{31}NO_6$  (417.5) Ber. C 66.16 H 7.48 N 3.35 Gef. C 66.05 H 7.47 N 3.67

IR (KBr):  $CO_2CH_3$  1738;  $CO_2C_2H_5$  konj. 1710;  $C=C$  1642/cm.

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.88 (1H-s, 11-H), 6.64 (1H-s, 8-H), 5.74 (1H-s, olefin. H), 4.52 (1H-q, 1-H,  $J_{a,\ddot{a}}$  3.2,  $J_{gem}$  = 13.3 Hz), 4.25, 1.33 (2H-q,  $J$  = 7 Hz, 3H-t,  $CO_2C_2H_5$ ), 3.92, 3.87 (6H-s,  $OCH_3$ ), 3.72 (3H-s,  $CO_2CH_3$ ).

<sup>14)</sup> A. R. Battersby und J. C. Turner, J. chem. Soc. [London] 1960, 717.

<sup>15)</sup> Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG (Erf. W. Stilz und H. Pommer), Dtsch. Bundes-Pat. 1108208, C. A. 56, 11422 (1962).

8. (*E*)-3-[9,10-Dimethoxy-2-(methoxycarbonyl-methylen)-1,3,4,5,7,11ba-hexahydro-2H-benzo[*a*]chinolizinyl-(3*a*)]-propionsäure-methylester (**4b**)

a) Die Schmelze von 0.50 g (1.4 mMol) **3a** und 0.46 g (1.4 mMol) Methoxycarbonylmethylen-triphenyl-phosphoran wurde 3 Stdn. unter Stickstoff bei 150° gehalten. Nach Abkühlen wurde der Rückstand aus Methanol umkristallisiert: 0.38 g (68%). Schmp. 110–111°.

$C_{22}H_{29}NO_6$  (403.5) Ber. C 65.49 H 7.25 N 3.47 Gef. C 65.18 H 7.15 N 3.76

IR (KBr):  $CO_2CH_3$  1734;  $CO_2CH_3$  konj. 1718;  $C=C$  1640/cm.

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.86 (1H-s, 11-H), 6.61 (1H-s, 8-H), 5.72 (1H-s, olefin. H), 4.49 (1H-q, 1-H,  $J_{a,\ddot{a}}$  = 3.3,  $J_{\text{gem}}$  = 12.6 Hz), 3.91, 3.86 (6H-s,  $OCH_3$ ) 3.76, 3.71 (6H-s,  $CO_2CH_3$ ).

b) Die Lösung von 10.00 g (23.8 mMol) **4a** in 80 ccm gesätt. HCl/Methanol wurde 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 50 ccm Wasser gelöst, mit 5proz.  $NaHCO_3$ -Lösung alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert: 6.10 g (62%). Schmp. 110–111°.

9. (*E*)-[9,10-Dimethoxy-3*a*-(2-cyan-äthyl)-1,3,4,6,7,11ba-hexahydro-2H-benzo[*a*]chinolizinyliden-(2*)*]-essigsäure-äthylester (**4c**): Die Schmelze von 0.90 g (2.9 mMol) **3b** und 1.26 g (3.6 mMol) Äthoxycarbonylmethylen-triphenyl-phosphoran wurde 3 Stdn. unter Stickstoff bei 160° gehalten. Nach Abkühlen wurde der Rückstand mit 5 ccm Äther angewieben, filtriert und eingeeengt. Den Rückstand löste man in 10proz. Salzsäure, filtrierte, alkalisierte mit 10proz. Natronlauge und extrahierte mit Äther. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. wurde das zurückbleibende Öl aus Äthanol umkristallisiert: 0.52 g (47%). Schmp. 109–110°.

$C_{22}H_{28}N_2O_4$  (384.5) Ber. C 68.72 H 7.34 N 7.29 Gef. C 68.78 H 7.29 N 7.27

IR (KBr): CN 2248;  $CO_2C_2H_5$  konj. 1710;  $C=C$  1650/cm.

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.84 (1H-s, 11-H), 6.61 (1H-s, 8-H), 5.61 (1H-s, olefin. H), 4.33 (1H-q, 1-H,  $J_{a,\ddot{a}}$  = 3.5,  $J_{\text{gem}}$  = 13.2 Hz), 4.22, 1.31 (2H-q,  $J$  = 7, 3H-t,  $J$  = 7 Hz,  $CO_2C_2H_5$ ), 3.89, 3.84 (6H-s,  $OCH_3$ ).

10. 3-[9,10-Dimethoxy-2*β*-(äthoxycarbonyl-methyl)-1,3,4,6,7,11ba-hexahydro-2H-benzo[*a*]chinolizinyl-(3*a*)]-propionsäure-methylester (**5a**): 17.50 g (42.0 mMol) **4a** wurden in 450 ccm Methanol über 10proz. Palladium/Kohle (10.0 g) bei 40° hydriert. Nach Aufnahme der ber. Menge Wasserstoff (2 Stdn.) wurde die Lösung filtriert, i. Vak. eingedampft und das zurückbleibende Öl aus Petroläther umkristallisiert: 15.5 g (88%). Schmp. 81°.

$C_{23}H_{33}NO_6$  (419.5) Ber. C 65.85 H 7.93 N 3.34 Gef. C 66.02 H 7.89 N 3.62

IR (KBr):  $CO_2CH_3$ ,  $CO_2C_2H_5$  1740, 1730/cm.

11. 3-[9,10-Dimethoxy-2*β*-(methoxycarbonyl-methyl)-1,3,4,6,7,11ba-hexahydro-2H-benzo[*a*]chinolizinyl-(3*a*)]-propionsäure-methylester (**5b**) und 3-[9,10-Dimethoxy-2*α*-(methoxycarbonyl-methyl)-1,3,4,6,7,11ba-hexahydro-2H-benzo[*a*]chinolizinyl-(3*a*)]-propionsäure-methylester (**13a**)

a) 8.90 g (22.0 mMol) **4b** in 200 ccm Methanol wurden zu 5 g vorhydriertem Palladium/Kohle gegeben und bei Raumtemperatur hydriert. Die Hydrierung kam nach 2 Stdn. zum Stillstand. Die Lösung wurde filtriert und i. Vak. eingedampft. Durch Kristallisation aus 40 ccm Methanol wurden 5.60 g (62%) **5b** vom Schmp. 96–97° erhalten.

$C_{22}H_{31}NO_6$  (405.5) Ber. C 65.16 H 7.71 N 3.45 Gef. C 65.18 H 7.63 N 3.45

IR (KBr):  $CO_2CH_3$  1735, 1730/cm.

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.67, 6.60 (2H-s, aromat. H), 3.83 (6H-s,  $OCH_3$ ) 3.71, 3.68 (6H-s,  $CO_2CH_3$ ).

Die Mutterlauge von **5b** wurde mit gesätt. HCl/Methanol angesäuert (pH 2), mit 2–3 ccm Äther versetzt und bei 0° stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle von **13a**-Hydrochlorid wurden abgesaugt und mit Methanol/Äther (2 : 1.5) gewaschen: 0.77 g (8%). Schmp. 237 bis 238° (Methanol).

$C_{22}H_{32}NO_6]Cl$  (441.9) Ber. C 59.78 H 7.30 N 3.16 Gef. C 59.88 H 7.42 N 3.21

IR (KBr):  $CO_2CH_3$  1735/cm.

Die Lösung von 0.22 g (0.5 mMol) **13a**-Hydrochlorid in 3 ccm Wasser wurde mit 5proz.  $Na_2CO_3$ -Lösung bei 0° auf pH 8 gebracht und das ausgefallene Öl mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. unter Stickstoff erhielt man 0.13 g (65%) **13a** vom Schmp. 55–56°.

IR ( $CCl_4$ ): Bohlmann-Banden 2800–2760,  $CO_2CH_3$  1740/cm.

b) Die Suspension von 0.33 g (0.88 mMol) **5d** in 15 ccm gesätt. HCl/Methanol wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, sodann auf dem Wasserbad 10 Stdn. erwärmt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand in 2 ccm Eiswasser gelöst und bei pH 7 mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers wurde das zurückbleibende Öl (0.28 g) aus Petroläther umkristallisiert: 0.24 g (60%) **5b**. Schmp. 97°. **5b**-Hydrochlorid: Schmp. 204–206° (Methanol).

$C_{22}H_{32}NO_6]Cl$  (441.9) Ber. C 59.78 H 7.30 N 3.16 Gef. C 59.57 H 7.39 N 3.11

IR (KBr):  $CO_2CH_3$  1730/cm.

12. *9,10-Dimethoxy-3a-(2-cyan-äthyl)-1,3,4,6,7,11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizinyl-(2β)-essigsäure-äthylester* (**5c**): 1.00 g (2.6 mMol) **4c** wurde in 30 ccm Methanol über 10proz. Palladium/Kohle (1.0 g) hydriert (Aufnahme 1 Moläquiv. Wasserstoff). Nach Abfiltrieren wurde die Lösung i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert: 0.6 g (59%). Schmp. 109°.

$C_{22}H_{30}N_2O_4$  (386.5) Ber. C 68.37 H 7.82 N 7.25 Gef. C 68.33 H 7.59 N 7.49

IR (KBr): CN 2245;  $CO_2C_2H_5$  1720/cm.

13. *7,8-Dimethoxy-14-oxo-berban-carbonsäure-(15)-methylester* (**6a**) und *7,8-Dimethoxy-14-oxo-berban-carbonsäure-(13)-methylester* (**6b**): Man kochte 4.90 g (12.0 mMol) **5b** und 0.79 g (14.0 mMol) Natriummethylat in 45 ccm absol. Benzol 4 Stdn. unter Stickstoff. Das Gemisch wurde mit 1.3 ccm Eisessig versetzt und das Lösungsmittel i. Vak. abgetrieben. Der Rückstand wurde mit 100 ccm Wasser angerieben und mit 5proz.  $Na_2CO_3$ -Lösung alkalisiert. Das Gemisch von **6a** und **6b** wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 80 ccm Methanol umkristallisiert. Die ausgeschiedenen Kristalle von **6a** wurden abgesaugt, mit Methanol gewaschen und über  $P_2O_5$  bei 100° i. Vak. getrocknet: 2.40 g. Schmp. 183–185°.

$C_{21}H_{27}NO_5$  (373.4) Ber. C 67.54 H 7.29 N 3.75 Gef. C 67.56 H 7.35 N 3.87

IR (KBr):  $CO_2CH_3$  1740; CO 1715;  $CO_2CH_3$  konj. 1660; C=C 1630/cm.

UV (Äthanol):  $\lambda_{max}$  206 nm ( $\log \epsilon$  4.64), 234 (4.19), 256 (4.04). In 0.1 n NaOH:  $\lambda_{max}$  207 nm ( $\log \epsilon$  4.60), 281 (4.04).

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.67, 6.56 (2H-s, aromat. H), 3.85, 3.83 (6H-s,  $OCH_3$ ), 3.75 (3H-s,  $CO_2CH_3$ ).

**6a** gibt mit Eisen(III)-chlorid eine violette Färbung.

*Hydrochlorid*: Schmp. 205–206°. IR (KBr):  $CO_2CH_3$  1750; CO 1725;  $CO_2CH_3$  konj. 1660; C=C 1620/cm.

Die Mutterlauge von **6a** wurde eingedampft. Aus dem Rückstand (1.90 g) ließen sich durch präparative DC [Kieselgel  $PF_{254+366}$ ; Benzol/Methanol (9 : 1); Eluieren mit Äther/Aceton

(1 : 1)] weitere 0.80 g **6a** (Gesamtausb. 3.2 g, 69%, größerer  $R_F$ -Wert) und 0.67 g (15%) **6b** isolieren. Schmp. 174° (Methanol).

$C_{21}H_{27}NO_5$  (373.4) Ber. C 67.54 H 7.29 N 3.75 Gef. C 67.65 H 7.35 N 3.87

IR (KBr):  $CO_2CH_3$  1745; CO 1705/cm.

UV (Äthanol):  $\lambda_{max}$  207 nm (log  $\epsilon$  4.13), 285 (3.31). Das UV-Spektrum von **6b** in 0.1 n NaOH war unverändert.

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.61 (2H-s, aromat. H), 3.82 (9H-s,  $OCH_3$ ,  $CO_2CH_3$ ).

Hydrochlorid: Schmp. 204—205°. IR (KBr):  $CO_2CH_3$  1750; CO 1715/cm.

14. *7,8-Dimethoxy-14-oxo-berban-carbonitril-(15) (6c)*: 0.40 g (1.0 mMol) **5c** wurden mit 0.43 g (3.8 mMol) Kalium-tert.-butylat in 5 ccm DMSO 20 Stdn. unter Stickstoff bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Gemisch wurde mit 20 ccm Eiswasser, das 0.24 ccm Essigsäure enthielt, versetzt, sodann mit währ. Ammoniak alkalisiert (pH 7.5). Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt (0.34 g, 97%) wurde aus Methanol umkristallisiert. Zers.-P. 219° (beginnend von 210°).

$C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot 3H_2O$  (394.4) Ber. C 60.89 H 7.67 N 7.10 Gef. C 61.04 H 7.77 N 7.20

Das Kristallwasser wurde durch Erwärmen über  $P_2O_5$  bei 100° entfernt. Zers.-P. 227°.

$C_{20}H_{24}N_2O_3$  (340.5) Ber. C 70.54 H 7.10 N 8.29 Gef. C 70.21 H 7.23 N 8.41

IR (KBr):  $CN_{konj.}$  2220; CO 1722/cm (schwach).

15. *7,8-Dimethoxy-berbanon-(14) (6e)*

a) Die Lösung von 0.10 g (0.26 mMol) **6a** in 4 ccm 10proz. Salzsäure wurde auf dem Wasserbad 5 Stdn. erwärmt. Nach Abkühlung wurde mit 10 ccm Wasser verdünnt, mit 10proz. Natronlauge alkalisiert (pH 9), der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen: 0.08 g (92%). Schmp. 140—141° (Petroläther).

$C_{19}H_{25}NO_3$  (315.4) Ber. C 72.35 H 7.99 N 4.44 Gef. C 72.45 H 8.00 N 4.60

IR (KBr): CO 1710/cm.

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.70, 6.61 (2H-s, aromat. H), 3.86 (6H-s,  $OCH_3$ ).

b) Nach dem oben beschriebenen Verfahren erhielt man aus 0.10 g **6b** 75 mg (75%) **6e**.

16. *7,8-Dimethoxy-berban (6f)*: Die Lösung von 0.35 g (1.1 mMol) **6e** in 15 ccm Glykol wurde mit 1.95 g Kaliumhydroxid und 1.5 ccm (35 mMol) 75proz. währ. Hydrazin 5 Stdn. auf 190° erwärmt. Nach Abkühlung wurde das Gemisch mit 30 ccm Eiswasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen: 0.21 g (63%). Schmp. 126—127° (Hexan).

$C_{19}H_{27}NO_2$  (301.4) Ber. C 75.41 H 9.03 N 4.65 Gef. C 75.48 H 9.01 N 4.65

IR (KBr): Bohlmann-Banden 2820—2760/cm.

17. *14β-Hydroxy- (7a) und 14a-Hydroxy-7,8-dimethoxy-berban-carbonsäure-(15a)-methyl-ester (8a)*: Zu einer Suspension von 3.00 g (8.1 mMol) **6a** in 200 ccm Methanol gab man 2.70 g Natriumboranat und rührte 1.5 Stdn. bei 0°. Die Lösung wurde mit Essigsäure angesäuert und i. Vak. eingedampft. Den Rückstand versetzte man mit 20 ccm Wasser, alkaliisierte mit 5proz.  $NaHCO_3$ -Lösung und extrahierte mit Chloroform. Nach Abdampfen des Solvens wurde das zurückbleibende Öl (2.80 g) zweimal aus 10 ccm Methanol umkristallisiert. Nach Absaugen erhielt man 1.10 g **7a** vom Schmp. 182—183°.

$C_{21}H_{29}NO_5$  (375.4) Ber. C 67.18 H 7.79 N 3.73 Gef. C 66.78 H 7.77 N 3.93

IR (KBr):  $OH$  3420—3300;  $CO_2CH_3$  1720; C—O(H) 1030/cm.

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.75, 6.63 (2H-s, aromat. H), 3.88, 3.86 (6H-s,  $OCH_3$ ), 3.75 (3H-s,  $CO_2CH_3$ ).

Der Mutterlaugen-Rückstand wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie getrennt [Kieselgel PF<sub>254+366</sub>, Benzol/Methanol (85: 15)]. Die relativen *R<sub>F</sub>*-Werte sind **8a** > **7a** > Dialkohol. Nach Chromatographie erhielt man weitere 0.60 g **7a** (Gesamtausb. 1.70 g, 56%) und 0.21 g (7%) des Isomeren **8a**, das aus Methanol bei 174–175° schmolz.

$C_{21}H_{29}NO_5$  (375.4) Ber. C 67.18 H 7.79 N 3.73 Gef. C 66.90 H 7.71 N 3.52

IR (KBr): OH 3430; CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 1725; C—O(H) 1005/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.69, 6.56 (2H-s, aromat. H), 4.36 (1H-m, 14-H), 3.84 (6H-s, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (3H-s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Aus der dritten Zone wurden 0.15 g (5%) des Dialkohols (*14-Hydroxy-7.8-dimethoxy-15-hydroxymethyl-berban*) isoliert. Schmp. 192–193° (Methanol).

$C_{20}H_{29}NO_4$  (347.4) Ber. C 69.13 H 8.41 N 4.03 Gef. C 69.01 H 8.43 N 4.09

IR (KBr): OH 3420/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.70, 6.58 (2H-s, aromat. H), 3.86, 3.84 (6H-s, OCH<sub>3</sub>).

**18. 14β-Hydroxy-7.8-dimethoxy-berban-carbonsäure-(15a)-amid (7c)**

a) 100 mg (0.27 mMol) **7a** und 10 ccm mit Ammoniak gesätt. Methanol wurden im Bombenrohr 15 Stdn. auf 65° erwärmt. Nach Abkühlen wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und mit Methanol gewaschen: 0.89 g (92%). Schmp. 285–286° (Methanol).

$C_{20}H_{28}N_2O_4$  (360.4) Ber. C 66.64 H 7.83 N 7.77 Gef. C 66.30 H 7.75 N 7.73

IR (KBr): OH, NH<sub>2</sub> 3450, 3300, 3200; Amid I 1678; Amid II 1620/cm.

b) 63 mg (0.19 mMol) **7d** wurden mit 0.8 ccm Methanol, 0.3 ccm *n* NaOH und 0.17 ccm 30proz. Wasserstoffperoxid 80 Min. auf 50° erwärmt. Nach Abkühlen wurde die Lösung mit Natriumboratan versetzt und i. Vak. eingedampft. Den Rückstand versetzte man mit 1 ccm Wasser und saugte die ausgeschiedenen Kristalle ab. Nach Umlösen aus Methanol wurden 25 mg (37%) **7c** isoliert.

**19. 14β-Hydroxy- (7d) und 14a-Hydroxy-7.8-dimethoxy-berban-carbonitril-(15a) (8d):** Zu einer Lösung von 1.10 g (3.2 mMol) **6c** in 220 ccm Äthanol gab man 0.60 g Natriumboratan und rührte 4 Stdn. bei Raumtemperatur. Nach Ansäuern mit Essigsäure wurde die Lösung i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde mit 50 ccm Wasser versetzt, mit 5proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung alkalisiert, das ausgeschiedene Produkt abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Umlösen aus Methanol erhielt man 0.55 g des Isomeren **7d**. Zers.-P. 223–224°.

$C_{20}H_{26}N_2O_3$  (342.4) Ber. C 70.15 H 7.65 N 8.18 Gef. C 70.07 H 7.96 N 8.04

IR (KBr): OH 3300; CN 2260; C—O(H) 1032/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD): δ 6.75, 6.66 (2H-s, aromat. H), 3.88 (6H-s, OCH<sub>3</sub>).

Die wäsr. Mutterlauge wurde mit Chloroform extrahiert, und nach Abdampfen des Lösungsmittels wurden die Isomeren **7d** und **8d** durch präparative Dünnschichtchromatographie getrennt [Kieselgel PF<sub>254+366</sub>, Benzol/Methanol (14: 3)]. So erhielt man weitere 0.16 g **7d** (Gesamtausb. 0.71 g, 64%, größerer *R<sub>F</sub>*-Wert) und 0.15 g (13%) des Isomeren **8d**. Zers.-P. 220–221° (Methanol).

$C_{20}H_{26}N_2O_3$  (342.4) Ber. C 70.15 H 7.65 N 8.18 Gef. C 69.88 H 7.69 N 8.37

IR (KBr): OH 3400; CN 2260; C—O(H) 1005/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD): δ 6.72, 6.63 (2H-s, aromat. H), 4.05 (1H-m, 14-H), 3.88 (6H-s, OCH<sub>3</sub>).

**20. (E)-3-[9.10-Dimethoxy-2-cyanmethylen-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizinyl-(3a)]-propionsäure-methylester (4d), (E)- (10) und (Z)-3-[9.10-Dimethoxy-2-cyanmethylen-**

1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-benzo[*a*]chinolizinyl-(3 $\beta$ )-propionsäure-methylester (**11**) sowie 3-[9.10-Dimethoxy-2-cyanmethyl-1.4.6.7-tetrahydro-11bH-benzo[*a*]chinolizinyl-(3)]-propionsäure-methylester (**12**): 9.75 g (87.0 mMol) Kalium-tert.-butylat wurden mit 24 ccm (136 mMol) **3a** in 70 ccm DMF versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 0°, danach 8–10 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle von **4d** wurden abgesaugt und mit kaltem Methanol gewaschen: 7.30 g. Die Mutterlauge von **4d** (DMF) goß man in Eiswasser und erhielt weitere 1.70 g **4d** (Gesamtausb. 9.00 g, 71%), das nach Umlösen aus Methanol bei 142–143° schmolz.

$C_{21}H_{26}N_2O_4$  (370.4) Ber. C 68.09 H 7.07 N 7.56 Gef. C 68.12 H 7.11 N 7.57

IR (KBr): CN 2220, 2210;  $CO_2CH_3$  1735/cm. IR (CCl<sub>4</sub>): CN 2220;  $CO_2CH_3$  1745/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.73 (1H-s, 11-H), 6.62 (1H-s, 8-H), 5.17 (1H-s, olefin. H), 3.88, 3.85 (6H-s, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (3H-s,  $CO_2CH_3$ ).

*Hydrochlorid:* Schmp. 234–235°. IR (KBr): CN 2220,  $CO_2CH_3$  1725/cm.

Die wäbr. Mutterlauge wurde mit 4 × 50 ccm Äther extrahiert und das Lösungsmittel entfernt. Das zurückbleibende Öl (1.5 g, 12%) wurde mit 5 ccm Chlorwasserstoff enthaltendem Methanol versetzt und im Kühlschrank 2 Tage stehengelassen. Das ausgeschiedene Hydrochlorid von **10** wurde abgesaugt und die in der Mutterlauge zurückbleibenden Isomeren **11** und **12** wurden durch präparative DC getrennt. [Kieselgel PF<sub>254+366</sub>, Benzol/Methanol (15:1); die Reihenfolge der *R*<sub>F</sub>-Werte ist **11** > **4** > **10** > **12**.]

**10:** Schmp. 109–111° (Benzol/Petroläther).

$C_{21}H_{26}N_2O_4$  (370.4) Ber. C 68.09 H 7.07 N 7.56 Gef. C 68.43 H 7.52 N 7.97

IR (KBr): CN 2215;  $CO_2CH_3$  1742/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.62 (2H-s, aromat. H), 5.25 (1H-s, olefin. H), 3.85 (6H-s, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (3H-s,  $CO_2CH_3$ ).

*Hydrochlorid:* Schmp. 242–245°.

$C_{21}H_{27}N_2O_4Cl$  (406.9) Ber. C 62.03 H 6.69 N 6.91 Gef. C 62.35 H 6.82 N 6.83

IR (KBr): CN 2220, 2230;  $CO_2CH_3$  1735/cm.

**11:** Schmp. 112–113° (Äther/Petroläther).

$C_{21}H_{26}N_2O_4$  (370.4) Ber. C 68.09 H 7.07 N 7.56 Gef. C 67.86 H 7.09 N 7.82

IR (KBr): CN 2225;  $CO_2CH_3$  1720/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.62 (2H-s, aromat. H), 5.35 (1H-s, olefin. H), 3.87 (6H-s, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (3H-s,  $CO_2CH_3$ ).

**12:** Schmp. 106–109° (Äther/Petroläther).

$C_{21}H_{26}N_2O_4$  (370.4) Ber. C 68.09 H 7.07 N 7.56 Gef. C 67.86 H 7.12 N 7.85

IR (KBr): CN 2240,  $CO_2CH_3$  1738/cm.

21. 3-[9.10-Dimethoxy-2 $\beta$ -cyanmethyl-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[*a*]chinolizinyl-(3a)]-propionsäure-methylester (**5d**) und 3-[9.10-Dimethoxy-2 $\alpha$ -cyanmethyl-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[*a*]chinolizinyl-(3a)]-propionsäure-methylester (**13b**): 4.50 g (12.2 mMol) **4d** wurden in 250 ccm Methanol über 8proz. Palladium/Kohle hydriert (4–7 Stdn.). Aus dem Filtrat erhielt man nach Verdampfen des Lösungsmittels ein gelbes Öl, das aus einem 3:1-Gemisch von **5d** und **13b** bestand (4.0 g, 88%). Die Isomeren wurden durch fraktionierte

Kristallisation aus Methanol getrennt. Es wurden 2.22 g (40%) **5d** und 0.95 g (21%) **13b** isoliert. Zur Analyse wurde **5d** aus Dioxan umkristallisiert. Schmp. 132–135°.

$C_{21}H_{28}N_2O_4$  (372.4) Ber. C 67.72 H 7.58 N 7.52 Gef. C 67.54 H 7.69 N 7.38

IR (KBr): CN 2240;  $CO_2CH_3$  1735/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.70 (1H-s, 11-H), 6.60 (1H-s, 8-H), 3.85 (6H-s, OCH<sub>3</sub>), 3.68 (3H-s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

*Hydrochlorid:* Schmp. 215–217° (Methanol/Äther).

$C_{21}H_{29}N_2O_4Cl$  (408.9) Ber. C 61.67 H 7.14 N 6.85 Gef. C 61.50 H 7.09 N 6.65

IR (KBr): CN 2245;  $CO_2CH_3$  1745/cm.

Zur Analyse wurde **13b** aus Benzol/Petroläther umgelöst. Schmp. 115–118°.

$C_{21}H_{28}N_2O_4$  (372.4) Ber. C 67.72 H 7.58 N 7.52 Gef. C 67.29 H 7.49 N 7.64

IR (KBr): Bohlmann-Banden 2800–2760, CN 2250;  $CO_2CH_3$  1740/cm.

*Hydrochlorid:* Schmp. 215–220°.

$C_{21}H_{29}N_2O_4Cl$  (408.9) Ber. C 61.67 H 7.14 N 6.85 Gef. C 61.31 H 7.30 N 6.85

IR (KBr): CN 2248;  $CO_2CH_3$  1740/cm.

## 22. 7,8-Dimethoxy-14-oxo-berban-carbonitril-(13) (**6d**)

a) 2.00 g (5.4 mMol) **5d** wurden in 30 ccm absol. Dioxan unter Stickstoff mit 80 ccm einer äther. Lösung von Triphenylmethylnatrium (8.0 mMol) versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Nach Eindampfen zur Trockne wurde der Rückstand mit 3 ccm Äther angerieben und abgesaugt. Das Rohprodukt wurde in 3 ccm 15proz. Essigsäure suspendiert, der bei pH 7.5 abgeschiedene Niederschlag abgesaugt und mit kaltem Wasser (2 mal 1 ccm) gewaschen: 1.10 g (59%). Schmp. 212–214° (Benzol).

$C_{20}H_{24}N_2O_3$  (340.4) Ber. C 70.56 H 7.10 N 8.23 Gef. C 70.34 H 7.11 N 8.00

IR (KBr): CN 2245, 2200; CO 1730/cm.

UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  232 nm ( $\log \epsilon$  3.97), 282 (3.70), 286 (3.69). In 0.1n NaOH:  $\lambda_{\text{max}}$  270 nm ( $\log \epsilon$  4.24).

b) Die Lösung von 1.90 g (5.1 mMol) **5d** in 5 ccm absol. DMSO wurde mit 1.87 g (16.7 mMol) Kalium-tert.-butylat versetzt und bei Raumtemperatur 12 Stdn. stehengelassen. Die Lösung wurde mit 3 ccm Wasser verdünnt und das bei pH 7.5 abgeschiedene **6d** abgesaugt (1.10 g). Aus der Mutterlauge wurden weitere 0.50 g isoliert (Gesamtausb. 1.60 g, 84%). Nach Umlösen aus Dioxan/Wasser (10%) erhielt man 1.30 g (76%) **6d**.

23. 14-Hydroxy-7,8-dimethoxy-berban-carbonitril-(13)-Epimere (**7e**, **8e**, **14**): Zu einer Suspension von 2.25 g (6.6 mMol) **6d** in 40 ccm Äthanol gab man portionsweise 0.39 g (10.5 mMol) Natriumboratan und rührte unter Stickstoff 1 Stde. bei Raumtemperatur. Die Kristalle von **7e** saugte man ab, und kristallisierte aus 30 ccm Methanol um: 0.57 g. Schmp. 210–212° (Äthanol).

$C_{20}H_{26}N_2O_3$  (342.4) Ber. C 70.15 H 7.65 N 8.18 Gef. C 70.07 H 7.88 N 8.56

IR (KBr): OH 3420–3370; CN 2240; C—O(H) 1030/cm.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  208 nm ( $\log \epsilon$  3.98), 220 (Schulter), 281 (3.43), 290 (3.38).

Die vereinigten Mutterlaugen wurden mit Essigsäure angesäuert, sodann i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 15 ccm Wasser mit Ammoniak alkalisiert, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Gemisch der Isomeren **7e**, **8e** und **14** (1.61 g)

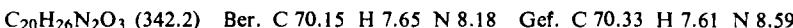
wurde durch Chromatographie getrennt ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , Brockmann, Akt.-St. II – III). Eluiert wurde mit a) Benzol, b) Benzol/Methanol (100 : 0.25), c) Benzol/Methanol (100 : 0.5), d) Benzol/Methanol (100 : 1).

a) 0.050 g (2%) **15**. Zers.-P. 154 – 155° (Methanol).



IR (KBr): CN 2220, C=C 1640/cm.

b) 0.43 g (19%) **8e**. Schmp. 180 – 183° (Äthanol).

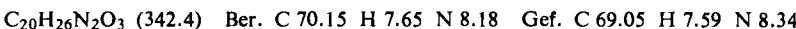


IR (KBr): OH 3300 – 3100 (breit); CN 2235; C – O(H) 1005/cm.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  210 nm (log  $\epsilon$  3.98), 220 (Schulter), 281 (3.52), 290 (3.46).

c) 0.46 g **7e** (Gesamtausb. 1.03 g, 55%).

d) 0.54 g (24%) **14**. Schmp. 223 – 225° (Äthanol).



IR (KBr): OH 3400 – 3170 (breit); CN 2230; C – O(H) 1055/cm. IR (CHCl<sub>3</sub>): OH 3580 bis 3400; CN 2240; C – O(H) 1045/cm.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  210 nm (log  $\epsilon$  3.98), 220 (Schulter), 281 (3.51), 290 (3.46).

Die Zusammensetzung des Gemisches von **7e**, **8e** und **14** wurde mittels DC [Aluminium-oxid G, Chloroform/Methanol (100 : 3)] bestimmt. Die Adsorbens-Streifen wurden mit Methanol eluiert und photometrisch untersucht. Die relativen *R<sub>F</sub>*-Werte sind **8e** > **7e** > **14**. Im Rohprodukt wurde das folgende Isomerenverhältnis bestimmt: **8e** 19%, **7e** 55%, **14** 24%.

*Isomerisierung von 7e:* 0.15 g (0.44 mMol) wurden mit 2*n* Natriummethylat/Methanol 9 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 2 ccm Eiswasser gelöst, mit 2*n* HCl auf pH 8 gestellt und mit Äther vollständig extrahiert. Das Rohprodukt (100 mg, 57%) wurde durch präparative DC getrennt [ $\text{Al}_2\text{O}_3$  PF<sub>254</sub>, Chloroform/Methanol (100 : 3)], **14** ist die stärker polare Verb.]. Es wurden 38.8 mg (26.1%) **7e** und 18.5 mg (12.4%) **14** erhalten.

**24. 14a-Hydroxy-7,8-dimethoxy-berban-carbonsäure-(13a)-amid (8g):** Die Lösung von 0.10 g (0.29 mMol) **8e** in 3 ccm Äthanol wurde mit 0.72 ccm *n* NaOH und 0.28 ccm 30proz. wäbr. Wasserstoffperoxid bei 0° versetzt, sodann 80 Min. erwärmt. Nach Abkühlung wurde die Lösung mit Natriumboranat versetzt und i. Vak. eingeengt. Nach Anreiben des Rückstands mit 0.3 ccm Wasser erhielt man 60 mg (56%) **8g** vom Schmp. 244 – 245° (Methanol/Äther).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1/4 \text{ H}_2\text{O}$  (365.0) Ber. C 65.81 H 7.87 N 7.68 Gef. C 65.73 H 7.57 N 7.69

IR (KBr): NH, OH 3450 – 3300; Amid I 1665; Amid II 1610; C – O(H) 1020/cm.

**25. 14β-Hydroxy-7,8-dimethoxy-berban-carbonsäure-(13a)-amid (7g):** Aus 70 mg (0.2 mMol) **7e** erhielt man nach der bei **8g** beschriebenen Aufarbeitung (2.5 ccm Methanol, 1.75 ccm *n* NaOH, 0.75 ccm 30proz. Wasserstoffperoxid) 40 mg (54%) **7g** vom Schmp. 255 – 257° (Methanol/Äther).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (378.5) Ber. C 63.47 H 7.99 N 7.44 Gef. C 63.38 H 7.59 N 7.66

IR (KBr): NH, OH 3440 – 3215; Amid I 1665; Amid II 1615; C – O(H) 1040/cm.

**26. 14β-Hydroxy-7,8-dimethoxy-berban-carbonsäure-(13a)-methylester (7b) und 14a-Hydroxy-7,8-dimethoxy-berban-carbonsäure-(13a)-methylester (8b)**

a) Eine Lösung von 0.20 g (0.54 mMol) **6b** in 15 ccm Methanol versetzte man bei 0° mit Natriumboranat (0.2 g), bis sich das Ausgangsmaterial nicht mehr nachweisen ließ (ca.

2 Stdn.). Die Lösung wurde mit Eisessig angesäuert, i. Vak. eingeengt, der Rückstand mit 10 ccm Wasser versetzt, mit 5proz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung alkaliert und mit Chloroform extrahiert. Nach Eindampfen i. Vak. wurde das Gemisch durch präparative Dünnschichtchromatographie getrennt [Aluminiumoxid  $\text{PF}_{254}$ , Chloroform/Methanol (50 : 0.75)].

1. Zone (größter  $R_F$ -Wert): Nach Umlösen aus Methanol erhielt man 10 mg (5%) **8b** vom Schmp. 140°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_5$  (375.4) Ber. C 67.18 H 7.80 N 3.73 Gef. C 67.19 H 7.78 N 3.52

IR (KBr): OH 3400–3180;  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  1730; C—O(H) 1005/cm.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.63, 6.59 (2H-s, aromat. H), 4.21 (1H-m, 14-H), 3.75, 3.83 (6H-s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.79 (3H-s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

2. Zone: Nach Umlösen aus Methanol isolierte man 70 mg (35%) **7b** vom Schmp. 170 bis 172°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_5$  (375.4) Ber. C 67.18 H 7.79 N 3.73 Gef. C 66.77 H 7.85 N 3.80

IR (KBr): OH 3480;  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  1710; C—O(H) 1035/cm.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.60 (2H-s, aromat. H), 3.83, 3.81 (6H-s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.78 (3H-s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

3. Zone (kleinster  $R_F$ -Wert): Es wurden 8 mg (4%) des Dialkohols *14-Hydroxy-7,8-dimethoxy-13-hydroxymethyl-berban* isoliert, das nach Umlösen aus Methanol bei 153° schmolz.

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_4$  (347.4) Ber. C 69.13 H 8.41 N 4.03 Gef. C 68.78 H 8.20 N 4.25

IR (KBr): OH 3500–3380/cm.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.68, 6.57 (2H-s, aromat. H), 3.85 (6H-s,  $\text{OCH}_3$ ).

b) 0.11 g (0.3 mMol) **8g** wurden in 12 ccm 15proz. Chlorwasserstoff 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen zur Trockne i. Vak. löste man den Rückstand in 2 ccm Methanol und versetzte mit überschüss. Diazomethan in Äther. Nach 24 Stdn. Aufbewahren der Lösung bei 0° wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand durch präparative DC gereinigt [Aluminiumoxid  $\text{PF}_{254}$ , Chloroform/Methanol (100 : 1)]. Aus dem Eluat isolierte man 65 mg (61%) farblose Kristalle, die mit **8b** identisch waren.

80 mg (0.21 mMol) **7g** wurden in 15 ccm 15proz. Chlorwasserstoff 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 32 mg (39 %) farblose Kristalle, deren Identität mit **7b** durch Misch-Schmp. und IR-Vergleich gesichert wurde.

[150/72]