

Lajos Szabó, Katalin Honty, László Töke und Csaba Szántay

Untersuchungen über Verbindungen mit Berban-Gerüst, II<sup>1)</sup>

## Aufbau des *allo*-Berban- und *epi-allo*-Berban-Gerüsts

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

(Eingegangen am 3. Mai 1972)

■  
Ausgehend vom Ketonitril **1c** wurde 10.11-Dimethoxy-despyrrolo-*allo*-yohimbin (**11b**) synthetisiert und die sterische Struktur der Zwischenprodukte geklärt. Es wurden auch 7.8-Dimethoxy-*allo*-berban (**8f**) und 7.8-Dimethoxy-*epi-allo*-berban (**9f**) hergestellt.

Investigation on the Chemistry of Berbans, II<sup>1)</sup>

Synthesis of the *Allo*-Berban- and *epi-allo*-Berban-Skeletons

Starting from the ketonitril **1c** 10.11-dimethoxy-despyrrolo-*allo*-yohimbine (**11b**) was synthesized and the structure of the intermediates elucidated. 7.8-Dimethoxy-*allo*-berban (**8f**) and 7.8-dimethoxy-*epi-allo*-berban (**9f**) were also obtained.

■  
Die Substanzen vom Despyrrolo-reserpin-Typ<sup>2)</sup> zeigen bemerkenswerte biologische Wirkung, ferner sind das Despyrrolo- $\alpha$ -yohimbin und das Despyrrolo-*allo*-yohimbin *allo*-Berban- bzw. *epi-allo*-Berban-Derivate mit ebenfalls hoher biologischer Aktivität. Der synthetische Zugang zu diesen beiden Ringsystemen ist daher ein reizvolles Problem.

### A. Aufbau des *allo*-Berban-Gerüsts

Die Wittig-Reaktion des Esters **1a** mit Äthoxycarbonylmethylen-triphenyl-phosphoran lieferte ohne Epimerisierung des Kohlenstoffatoms C-3 den ungesättigten Diester **3b**<sup>1)</sup>.

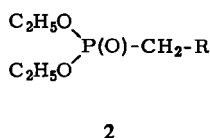
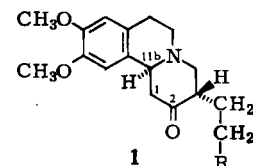
Die Kondensation läßt sich auch mit dem Phosphonsäurederivat **2a** oder in besserer Ausbeute mit **2b** in Dimethylformamid in Gegenwart von Kalium-tert.-butylat durchführen. Wir beobachteten bereits bei den Untersuchungen über die Emetinsynthese<sup>3)</sup>, daß unter Anwendung einer dem Keton äquivalenten Menge Base und einer überschüssigen Reagensmenge eine Epimerisierung des Kohlenstoffatoms C-3 kaum erfolgt, während sie im Falle eines Kalium-tert.-butylat-Überschusses von bedeutendem Ausmaß ist.

<sup>1)</sup> I. Mitteil.: L. Szabó, K. Honty, L. Töke, I. Tóth und Cs. Szántay, Chem. Ber. **105**, 3215 (1972), vorstehend.

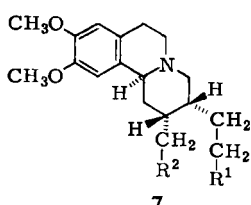
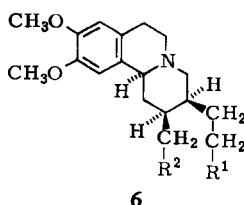
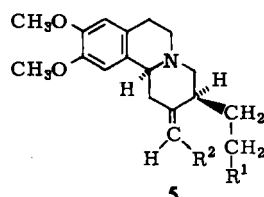
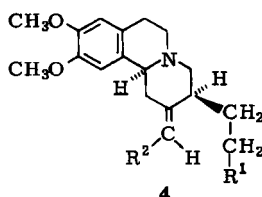
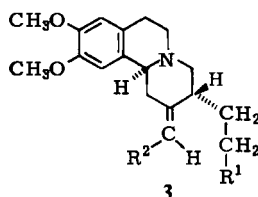
<sup>2)</sup> I. Jirkovsky und M. Protiva, Collect. czechoslov. chem. Commun. **28**, 2577 (1963).

<sup>3)</sup> <sup>3a)</sup> Cs. Szántay, L. Töke und P. Kolonits, J. org. Chemistry **31**, 1447 (1966); Magy. Kém. Foly. **73**, 293 (1967).; <sup>3b)</sup> P. Kolonits, Teil der Dissertat., Techn. Univ. Budapest, 1967.

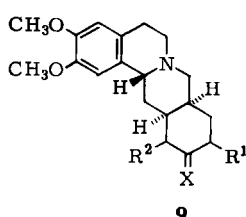
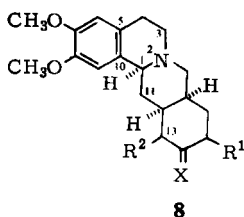
Bei der Reaktion des Ketons **1a** mit **2b** ohne Basenüberschuß wurde ungesättigter Ester in etwa 80proz. Ausbeute erhalten, der überwiegend aus **3b** und nur etwa bis zu einem Drittel aus dem Gemisch von **4b** und **5b** bestand. Da für den Aufbau des *allo*-Berban-Gerüsts diese beiden Verbindungen erforderlich sind, wurde — um die parallel zur Kondensation vor sich gehende Epimerisierung zu erhöhen — die Reaktion bei Basenüberschuß ausgeführt. Dabei sank jedoch die Gesamtausbeute auf 25%, und fast die Hälfte des erhaltenen Produkts war noch immer **3b**. Der Grund für die ungünstige Ausbeute ist wahrscheinlich im weiteren *Dieckmann*-Ringschluß bei Basenüberschuß zu suchen<sup>4)</sup>.



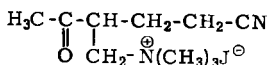
1, 2	R
a	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
b	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
c	CN



3-7	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
a	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
b	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
c	CN	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
d	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CN



8, 9	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X
a	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	O
b	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	O
c	CN	H	O
d	H	CN	O
e	H	H	O
f	H	H	H <sub>2</sub>



<sup>4)</sup> Cs. Szántay, K. Honty, L. Töke, A. Buzas und I. P. Jacquet, *Tetrahedron Letters* [London] **1971**, 4871.

Die katalytische Hydrierung der Produkte **4b** und **5b** führte zu demselben gemischten Ester **6b**, womit nachgewiesen ist, daß **4b** und **5b** geometrische Isomere sind. Die *cis*- bzw. *trans*-Position der Estergruppe an der Doppelbindung in Bezug auf den aromatischen Ring wurde — angelehnt an frühere Analogien<sup>3a)</sup> — mit Hilfe der NMR-Spektren wahrscheinlich gemacht.

Da die Kondensationsreaktion von **1a** das gewünschte Ergebnis nicht erbrachte, wurde das Verhalten des Keto-nitrils **1c** unter ähnlichen Bedingungen untersucht.

Durch Umsetzung von 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin mit dem quartären Salz **10** wurde das Keton **1c** in guter Ausbeute erhalten<sup>1)</sup>. Dessen Reaktion mit **2b** ergab eine viel günstigere Produktverteilung als die Reaktion von **1a** mit **2a**. Es bildeten sich zusammen 64% **4c** und **5c**, bei 20% nicht epimerisiertem **3c**.

Die sterische Struktur der Substanzen läßt sich mit Hilfe der NMR-Spektren mit hinreichender Sicherheit festlegen. Das aromatische Proton an C-11 erscheint bei **3c**<sup>1)</sup> und **4c** praktisch mit gleichen Verschiebungen ( $\delta$  6.84 bzw. 6.81), während das Signal im Spektrum von **5c**, wo der Entschirmungs-Effekt des Ester-Carbonyls nicht wirksam ist, an der gleichen Stelle auftritt wie das des aromatischen Protons 8-H ( $\delta$  6.61). Ferner veranlassen die beiden Methoxy-Gruppen im Spektrum von **5c** ein einziges, gemeinsames Singulett, während sie im Falle von **3c** und **4c** aufspalten (3 Hz).

Es sei erwähnt, daß das NMR-Signal bei ungefähr  $\delta$  3.8 in manchen Fällen irreführen kann. *Uskokovic* et al.<sup>5)</sup> haben einen Zusammenhang zwischen dem Signal des Protons an C-11b und der Konformation von Chinolizidin-Verbindungen festgestellt, und zwar erscheint das Quartett mit einer Verschiebung  $> \delta$  3.8, wenn es sich um ein *cis*-Chinolizidin-Gerüst handelt.

In allen unseren Verbindungen, bei denen das Estercarbonyl (*E*)-Konfiguration besitzt, findet sich zwar ein Signal (Quartett)  $> \delta$  3.8. Doch es handelt sich nicht um *cis*-Verbindungen (wie auch das Auftreten von *Bohlmann*-Banden klar zeigte), sondern um das äquatoriale Proton an C-1, das vom Carbonyl stark entschirmt ist. Solche Spektren sind uns schon früher begegnet<sup>3a,b)</sup>, sie sind auch mit Literaturangaben über Untersuchungen an isocyclischen Verbindungen<sup>6)</sup> in Übereinstimmung. In den NMR-Spektren von analogen Nitrilverbindungen z. B. **3d**, **4d** ist das Signal  $> \delta$  3.8 nicht anzutreffen<sup>1)</sup>.

Die katalytische Hydrierung von **4c** und **5c** führte in gleicher Weise zum gesättigten Nitrilester **6c**, Erwärmen mit methanolischer Schwefelsäure lieferte den Diester **6a**. Auch durch Methanolyse des vorstehend<sup>1)</sup> beschriebenen Nitrilesters oder durch Umesterung von **6b** mit Methanol/Natriummethylat wurde **6a** gewonnen.

Der *Dieckmann*-Ringschluß von **6a** führt zu zwei isomeren Ketoestern **8a** und **8b**. Im Gegensatz zur *normal*-Berbanreihe<sup>1)</sup> gibt das Auftreten oder Ausbleiben der Enolisierung bei diesen Verbindungen über die Lage der Estergruppe keinen Aufschluß, weil bei der Enolisierung kein „*peri*-Effekt“ zwischen den C—H-Bindungen des C-Ringes in Erscheinung tritt. Nach dem NMR-Spektrum ist es gerade **8b**, das in Deuteriochloroform fast gänzlich (etwa bis 92%) in der Enolform vorliegt, **8a** da-

<sup>5)</sup> M. Uskokovic, H. Bruderer, C. von Planta, T. Williams und A. Brossi, J. Amer. chem. Soc. **86**, 3364 (1964).

<sup>6)</sup> H. Hauth und D. Stauffacher, Helv. chim. Acta **54**, 1278 (1971).

gegen nur bis etwa 30% der Gesamtmenge. Durch diesen Unterschied zwischen den beiden Verbindungen werden auch ihre Löslichkeitseigenschaften entsprechend beeinflusst; bei fraktionierter Kristallisation in Benzol scheidet sich der Ester **8a** zuerst aus.

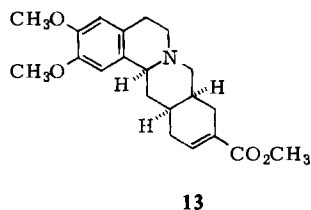
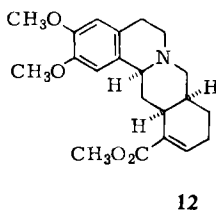
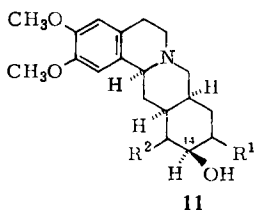
Sowohl **8a** als auch **8b** ließen sich durch Hydrolyse und darauffolgende Decarboxylierung zu derselben Verbindung, zum *allo*-Berbanon-Derivat **8e**, umwandeln. Auf die Lage der Ester-Gruppen wird auch aus den NMR-Spektren geschlossen. Im Spektrum von **8b** erscheint das aromatische Proton an C-9 infolge des Entschirmungseffekts der in seiner Nähe befindlichen Estergruppe mit größerer chemischer Verschiebung im Verhältnis zum aromatischen Proton an C-6, als das aromatische Proton an C-9 von **8a**.

Für die Struktur der Isomeren läßt sich ein eindeutiger Beweis lediglich dann führen, wenn diese — nach der bei den Verbindungen mit *normal*-Berban-Gerüst angewandten Methode<sup>1)</sup> — zu Alkoholen reduziert und mit den aus den entsprechenden Nitrilalkoholen erhaltenen Produkten verglichen werden.

Die Reduktion von **8a** mit Natriumboratanat ergab einen einzigen isolierbaren Alkohol (**11a**). Infolge der *cis*-Verknüpfung der Ringe C/D ist es sehr wahrscheinlich, daß sich das Borohydrid-Anion dem System von der konvexen Seite nähert<sup>7)</sup>, wodurch die entstehende OH-Gruppe in die  $\beta$ -Lage gezwungen wird. Die axiale ( $\beta$ ) Konfiguration der OH-Gruppe wird durch die IR- und NMR-Werte bestätigt.

Die C—O-Valenzschwingung tritt im IR-Spektrum bei 990/cm auf<sup>8)</sup>, das Proton an C-14, das die OH-Gruppe trägt erscheint im NMR-Spektrum bei  $\delta$  4.25<sup>9)</sup>. Daß es sich bei diesem Signal nicht um das des an C-1 gebundenen Protons handeln kann, wird durch den Umstand bewiesen, daß es nach Acetylierung der Hydroxyl-Gruppe bei  $\delta$  5.5 gefunden wird.

Die Reduktion mit Natriumboratanat des durch *Dieckmann*-Ringschluß von **6c** gewonnenen Ketonitrils **8c** erwies sich nicht als so stereoselektiv wie im Falle des



<b>11</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>a</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
<b>b</b>	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
<b>c</b>	CN	H
<b>d</b>	H	H

<sup>7)</sup> R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey und R. W. Kierstead, *Tetrahedron* [London] **2**, 1 (1958).

<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.

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

Ketoesters **8a**. Neben dem als Hauptprodukt (etwa 63%) erhaltenen  $\beta$ -Hydroxyl-Derivat **11c** wurde auch in geringer Menge (etwa 8%) ein epimeres Derivat isoliert. Es wurde nicht näher untersucht, ob letzteres sich von **11c** in der räumlichen Lage der Hydroxyl- oder der Nitril-Gruppe unterscheidet. Die große Mobilität der Nitril-Gruppe<sup>1)</sup> läßt jedoch letzteres vermuten.

Die Hydrolyse der Nitril-Gruppe und die Veresterung der entstandenen Carbonsäure mit Diazomethan ergaben das gleiche Produkt **11a** wie die Reduktion des Ketoesters **8a**. Damit war die Struktur von **8a** und **8b** eindeutig geklärt.

Die Reduktion von **8b** mit Natriumboratan lieferte ebenfalls einen einzigen Alkohol, für den die  $\beta$ -Position der Hydroxyl-Gruppe durch die Spektraldaten (IR: C—O(H) 1010/cm, NMR: 14-H  $\delta$  4.25, nach Acetylierung  $\delta$  5.5) wahrscheinlich gemacht wird, das entstandene **11b** also als Despyrrolo-*allo*-yohimbin gelten darf.

Die  $\beta$ -(axiale)-Position der Hydroxyl-Gruppe wird auch durch die Beobachtung bestätigt, daß sich sowohl **11a** als auch **11b** in Benzol, mit Kalium-*tert*.-butylat gekocht, durch Wasser-Eliminierung leicht in den entsprechenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester (**13**, **12**) umwandeln.

Um Dimethoxy-*allo*-berban (**8f**) herzustellen, genügt es, das nach dem *Dieckmann*-Ringschluß erhaltene Gemisch von **8a** und **8b** zu hydrolysieren und zu decarboxylieren. Die Reduktion mit Natriumboratan des so mit guter Ausbeute erhältlichen **8e** liefert ebenfalls einen einzigen Alkohol **11d**, für dessen Hydroxyl-Gruppe die  $\beta$ -Position durch Spektraldaten nahegelegt wird.

Nach den angeführten Beispielen scheint die sterische Lenkung der Annäherung bei Reduktion mit Natriumboratan in der *allo*-Berbanon-Reihe ziemlich allgemeingültig zu sein, und es wird auch mit analogen Indol-Derivaten ähnlich stehen.

Die *Wolff-Kishner* Reduktion von **8e** liefert Dimethoxy-*allo*-berban (**8f**). Unter den Versuchsbedingungen erfolgte jedoch auch die Spaltung der Methoxygruppe. Das dabei als Nebenprodukt entstandene Phenol ließ sich mit Diazomethan in **8f** umwandeln.

## B. Aufbau des *epi-allo*-Berban-Gerüsts

Als eine Möglichkeit, das *epi-allo*-Berban-Gerüst aufzubauen, empfiehlt sich partielle Oxydation in 1.2-Position der Verbindungen mit *allo*-Berban-Gerüst, und nachfolgend die Reduktion der C=N-Bindung. Diese Methode liefert jedoch in der Regel ein Gemisch von *allo*- und *epi-allo*-Verbindungen.

Der in unserer vorstehenden Mitteilung<sup>1)</sup> beschriebene *Dieckmann*-Ringschluß des zur *epi-allo*-Reihe führenden Nitrilesters **7d** ergab bei einer Ausbeute von etwa 80% das Produkt **9d** mit ausgeprägter Enolisierungstendenz. Aus einem geeigneten Solvens lassen sich sowohl die Keto- als auch die Enol-Form in kristallisierter Form isolieren. Letztere Substanz wandelt sich beim Stehenlassen langsam in die Keto-Form um, doch sind nach dem IR-Spektrum in Lösung (Chloroform) beide Formen als Gleichgewichtsgemisch im Verhältnis von nahezu 1 : 1 vorhanden. Die intensiven *Bohlmann*-Banden zeigen die B/C-*trans*-Ringverknüpfung an.

Da es nicht gelang, durch Hydrolyse und Decarboxylierung von **9d** reines *epi-allo*-Berbanon (**9e**) zu gewinnen, wurde ein anderer Weg versucht, um dieses herzustellen.

Das als Ausgangssubstanz verwendete Nitril **7d** wurde von seinem Epimeren-Paar aus der *normal*-Reihe<sup>1)</sup> nicht getrennt, sondern roh mit salzsaurem Methanol in den Diester **7a** umgewandelt. In dieser Form lassen sich die Hydrochloride der Epimeren gesondert kristallisieren.

Der *Dieckmann*-Ringschluß des Diesters **7a** ergab ein Gemisch von **9a** und **9b** im Verhältnis von annähernd 1 : 1. Direkte salzsaure Hydrolyse und Decarboxylierung führten zu einem Berbanon-Derivat, das weder mit dem Analogon aus der *normal*-Reihe<sup>1)</sup>, noch mit dem *allo*-Berbanon **8e** identisch war. Seine Zugehörigkeit zur *pseudo*-Reihe war wegen der *Bohlmann*-Banden im IR-Spektrum der Substanz unwahrscheinlich. Sowohl die Struktur der Ausgangssubstanz als auch die Syntheseschritte bestätigen, daß das Produkt (**9e**) Dimethoxy-*epi-allo*-berbanon ist. *Wolff-Kishner*-Reduktion des Ketons **9e** führte zum *epi-allo*-Berban-Derivat **9f**.

Im weiteren sollen die Reaktionen des C-Ringes der *allo*- und *epi-allo*-Berban-Derivate untersucht werden, um Substanzen vom Despyrrolo-reserpin-Typ zu gewinnen.

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 Chinoin*.

## Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden mit dem Unicam SP 700, die IR-Spektren mit dem Perkin Elmer 221 bzw. Spektromom 2000, die 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. (*E*)-3-[9.10-Dimethoxy-2-(methoxycarbonyl-methylen)-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[*a*]chinoliziny]-(3 $\alpha$ )]-propionsäure-methylester (**3a**), (*E*)- (**4a**) und (*Z*)-3-[9.10-Dimethoxy-2-(methoxycarbonyl-methylen)-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[*a*]chinoliziny]-(3 $\beta$ )]-propionsäure-methylester (**5a**): Die Lösung von 9.70 g (87.0 mMol) Kalium-tert.-butylat und 28.6 ccm (136.0 mMol) Diäthylphosphono-essigsäure-methylester<sup>10)</sup> (**2a**) in 25 ccm absol. DMF wurde bei 0° unter Stickstoff in eine Lösung von 11.8 g (34.0 mMol) **1a** in 25 ccm absol. DMF gegossen. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Stdn. stehengelassen, mit 100 ccm Eiswasser versetzt und mit Äther extrahiert. Nach Eindampfen des Solvens wurde der Rückstand aus Methanol umkristallisiert und das ausgeschiedene **3a** abgesaugt: 4.96 g (36%)<sup>1)</sup>.

Die Mutterlauge von **3a** wurde mit gesätt. HCl/Methanol angesäuert und das Isomeren-Gemisch der Hydrochloride von **3a**, **4a** und **5a** (1.85 g, 12%) durch fraktionierte Kristallisation getrennt. Aus Methanol/Äther isolierte man **4a**-Hydrochlorid. Die Base **5a** wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt [Kieselgel PF<sub>254+366</sub>, Chloroform/Methanol (150 : 8)]. Die Reihenfolge der *R<sub>F</sub>*-Werte ist: **5a** > **4a** > **3a**.

**4a**: Schmp. 113° (Methanol/Wasser).

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub> (403.4) Ber. C 65.49 H 7.25 N 3.47 Gef. C 65.58 H 7.25 N 3.73

IR (KBr): CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 1735, 1715, C=C 1650/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.86 (1 H-s, 11-H), 6.63 (1 H-s, 8-H), 5.76 (1 H-s, olefin. H), 4.45 (1 H-q, 1-H, *J*<sub>a,ä</sub> = 3.3, *J*<sub>gem</sub> = 13.2 Hz), 3.91, 3.87 (6 H-s, OCH<sub>3</sub>), 3.76, 3.68 (6 H-s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>10)</sup> A. J. *Speziale* und R. C. *Freeman*, J. org. Chemistry **23**, 1883 (1958).

**4a-Hydrochlorid:** Schmp. 223–224° (Methanol/Äther). IR (KBr):  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  1730, 1715,  $\text{C}=\text{C}$  1660/cm.

**5a:** Schmp. 82–83° (Petroläther).

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_6$  (403.4) Ber. C 65.49 H 7.25 N 3.47 Gef. C 65.48 H 7.40 N 3.57

IR (KBr):  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  1740, 1718,  $\text{C}=\text{C}$  1645/cm.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.70 (2H-s, arom. H), 5.9 (1H-s, olefin. H), 3.90 (6H-s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.75, 3.68 (6H-s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

**5a-Hydrochlorid:** Schmp. 195–198° (Methanol). IR (KBr):  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  1740, 1720,  $\text{C}=\text{C}$  1650/cm.

2. (*E*)-(4b) und (*Z*)-3-[9.10-Dimethoxy-2-(äthoxycarbonyl-methylen)-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[*a*]chinolizinyll-(3 $\beta$ )]-propionsäure-methylester (5b): Die Lösung von 3.47 g (10.0 mMol) **1a** in 25 ccm absol. Dimethylformamid (DMF) wurde in eine Lösung von 8.90 g (40.0 mMol) **2b** und 5.10 g (45.0 mMol) Kalium-tert.-butylat in 10 ccm DMF gegossen. Das Gemisch wurde 20 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen, sodann goß man in 300 ccm Eiswasser und extrahierte mit Äther. Die Ätherphase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand (2.9 g) wurde aus 5 ccm Äthanol umkristallisiert und das ausgeschiedene **3b** (0.40 g, 10%) abgesaugt<sup>1)</sup>. Die Mutterlauge von **3b** wurde mit 0.5 ccm Wasser verdünnt und das ausgeschiedene **5b** abgesaugt: 0.30 g (7%). Schmp. 101° (Äthanol).

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_6$  (417.5) Ber. C 66.16 H 7.48 N 3.35 Gef. C 66.28 H 7.42 N 3.57

IR (KBr):  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  1740;  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  1715;  $\text{C}=\text{C}$  1640/cm.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.68 (2H-s, arom. H), 5.91 (1H-s, olefin. H), 4.42, 1.30 (2H-q,  $J = 7$  Hz, 3H-t,  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ), 3.90 (6H-s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.67 (3H-s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

Die Mutterlauge von **5b** ließ man im Kühlschrank stehen und erhielt 0.32 (8%) **4b**. Schmp. 104° (Äthanol).

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_6$  (417.5) Ber. C 66.16 H 7.48 N 3.35 Gef. C 66.23 H 7.32 N 3.33

IR (KBr):  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  1730;  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  1710;  $\text{C}=\text{C}$  1640/cm.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.84 (1H-s, 11-H), 6.62 (1H-s, 8-H), 5.76 (1H-s, olefin. H), 4.46 (1H-q, 1-H,  $J = 3.3$  Hz), 4.22, 1.33 (2H-q,  $J = 7.1$  Hz, 3H-t,  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ), 3.90 und 3.86 (6H-s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.66 (3H-s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

3. (*E*)-(4c) und (*Z*)-[9.10-Dimethoxy-3 $\beta$ -(2-cyan-äthyl)-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[*a*]chinolizinylliden-(2)]-essigsäure-äthylester (5c): Die Lösung von 4.10 g (13.0 mMol) **1c** in 26 ccm absol. DMF wurde in eine Lösung von 6.10 g (27.0 mMol) **2b** und 3.15 g (28.5 mMol) Kalium-tert.-butylat in 12 ccm DMF gegossen. Das Gemisch wurde 20 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen, sodann goß man in 350 ccm Eiswasser und extrahierte mit Äther. Das in Äther unlösliche Material **4c** wurde abgesaugt (1.80 g). Schmp. 140–141° (Äthanol).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$  (384.5) Ber. C 68.72 H 7.34 N 7.29 Gef. C 68.61 H 7.41 N 7.33

IR (KBr): CN 2245;  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  1715;  $\text{C}=\text{C}$  1645/cm.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.81 (1H-s, 11-H), 6.59 (1H-s, 8-H), 5.86 (1H-s, olefin. H), 4.5 (1H-q, 1-H,  $J = 3.0$  Hz), 4.20, 1.31 (2H-q,  $J = 7$  Hz, 3H-t,  $J = 7$  Hz,  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ), 3.90 und 3.85 (6H-s,  $\text{OCH}_3$ ).

Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. wurde der Rückstand mit 4 ccm Dioxan angerieben und die unlöslichen Kristalle von **5c** wurden abgesaugt: 0.20 g (4%). Schmp. 131–132° (Äthanol).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$  (384.5) Ber. C 68.72 H 7.34 N 7.29 Gef. C 68.48 H 7.42 N 7.21

IR (KBr): CN 2245;  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  1715;  $\text{C}=\text{C}$  1640/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.61 (2H-s, aromat. H), 5.94 (1H-s, olefin. H), 4.18, 1.29 (2H-q,  $J = 7.0$  Hz, 3H-t,  $J = 7.0$  Hz, CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 3.85 (6H-s, OCH<sub>3</sub>).

Nach Entfernung des Dioxans wurde der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt weitere 1.20 g **4c** (Gesamtausb. 3.00 g, 60%).

Aus dem Rückstand der alkohol. Mutterlauge wurde durch präparative DC [Kieselgel PF<sub>254+366</sub>, Benzol/Methanol (14 : 2), Eluieren mit Äther] 1.0 g (20%) **3c** isoliert<sup>1)</sup>.

4. 3-[9.10-Dimethoxy-2 $\beta$ -(äthoxycarbonyl-methyl)-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinoliziny]-(3 $\beta$ )]-propionsäure-methylester (**6b**): 0.42 g (1.0 mMol) **4b** oder **5b** wurden in 20 ccm Methanol über 10proz. Palladium/Kohle hydriert. Nach Aufnahme der ber. Menge Wasserstoff (2 Stdn.) wurde die Lösung filtriert, i. Vak. eingedampft und der Rückstand (0.36 g, 86%) mit gesätt. HCl/Methanol behandelt. Das ausgeschiedene Salz (**6b**-HCl) wurde abgesaugt und aus Methanol/Äther umgelöst. Schmp. 179–180°.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>6</sub>]Cl (455.9) Ber. C 60.58 H 7.51 N 3.07 Gef. C 60.75 H 7.58 N 3.24

IR (KBr): Ester-CO 1735, 1730/cm.

5. [9.10-Dimethoxy-3 $\beta$ -(2-cyan-äthyl)-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinoliziny]-(2 $\beta$ )]-essigsäure-äthylester (**6c**): 20.00 g (52.0 mMol) **4c** oder **5c** wurden in 500 ccm Methanol über 14.0 g 10proz. Palladium/Kohle hydriert. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 13.60 g (67%) **6c**. Schmp. 110–111° (Äthanol).

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (386.5) Ber. C 68.37 H 7.82 N 7.25 Gef. C 68.43 H 7.59 N 7.49

IR (KBr): CN 2245; CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 1718/cm.

6. 3-[9.10-Dimethoxy-2 $\beta$ -cyanmethyl-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinoliziny]-(3 $\beta$ )]-propionsäure-methylester (**6d**): 0.16 g (0.43 mMol) **4d** wurden in 15 ccm Methanol über 10proz. Palladium/Kohle hydriert. Die Lösung wurde nach Abfiltrieren des Katalysators i. Vak. eingengt und das zurückgebliebene Öl (0.12 g) aus Methanol/Äther umkristallisiert: 80 mg (50%). Schmp. 110–112°.

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (372.4) Ber. C 67.72 H 7.58 N 7.52 Gef. C 67.56 H 7.54 N 8.08

IR (KBr): CN 2235; CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 1735/cm.

Katalytische Hydrierung von **5d** lieferte mit fast gleicher Ausbeute ebenfalls **6d**.

7. 3-[9.10-Dimethoxy-2 $\beta$ -(methoxycarbonyl-methyl)-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinoliziny]-(3 $\beta$ )]-propionsäure-methylester (**6a**)

a) 0.30 g (0.75 mMol) **4a** oder **5a** wurden in 10 ccm Methanol über 0.2 g 10proz. Palladium/Kohle hydriert. Nach Aufarbeitung wurden 0.20 g (66%) **6a** isoliert. Schmp. 63–64° (Petroläther).

C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub> (405.5) Ber. C 65.16 H 7.71 N 3.45 Gef. C 64.90 H 7.75 N 3.57

IR (KBr): CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 1740, 1730/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.67, 6.58 (2H-s, aromat. H), 3.83 (6H-s, OCH<sub>3</sub>), 3.72, 3.65 (6H-s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

b) 0.60 g (1.3 mMol) **6b** wurden in 10 ccm gesätt. HCl/Methanol 4 Stdn. gekocht. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand in 10 ccm Wasser gelöst, mit 5proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung alkalisiert (pH 8) und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert: 0.42 g (78%).

c) 8.60 g (22.0 mMol) **6c** wurden in einem Gemisch von 33 ccm Methanol und 11.3 ccm konz. Schwefelsäure 4 Stdn. gekocht. Man goß in 390 ccm Eiswasser, versetzte bis zur alkalischen Reaktion mit 10proz. Natronlauge und extrahierte mit Äther. Nach Eindampfen i. Vak. kristallisierten aus Petroläther 6.90 g (77%) **6a**.



d) 100 mg (0.26 mMol) **6d** wurden in 10 ccm gesätt. HCl/Methanol 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 60 mg (57%) **6a**.

8. 7.8-Dimethoxy-14-oxo-*allo-berban-carbonsäure*-(15)-methylester (**8a**) und -*carbonsäure*-(13)-methylester (**8b**): Man kochte 13.00 g (32.0 mMol) **6a** und 7.20 g (64.0 mMol) Kalium-tert.-butylat in 130 ccm Benzol 30 Min. unter Stickstoff. Das Gemisch wurde mit 3.9 ccm Eisessig versetzt und das Lösungsmittel i. Vak. abgetrieben. Der Rückstand wurde mit 200 ccm Wasser behandelt, mit 5proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung alkalisiert, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen (12.00 g). Umlösen aus 100 ccm Methanol lieferte 4.00 g **8a**. Schmp. 181–182° (Methanol).

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub> (373.4) Ber. C 67.54 H 7.29 N 3.75 Gef. C 67.60 H 7.35 N 3.74

IR (KBr): CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 1740; CO 1705; CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> konj. 1660; C=C 1610/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12.65 (1/3 H-s, enol. OH), 6.65, 6.60 (2H-s, arom. H), 3.85 (6H-s, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (3H-s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Aus der Mutterlauge von **8a** schieden sich über Nacht bei 0° farblose Nadeln von **8b**, die nach Umlösen aus Methanol bei 151–152° schmolzen (3.50 g).

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub> (373.4) Ber. C 67.54 H 7.29 N 3.75 Gef. C 67.26 H 7.23 N 3.82

IR (KBr): CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> konj. 1650; C=C 1610/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12.7 (1 H-s, enol. OH), 6.72, 6.60 (2H-s, arom. H), 3.85 (9H-s, OCH<sub>3</sub> und CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Aus dem Mutterlaugen-Rückstand ließen sich durch präparative DC [Kieselgel PF<sub>254+366</sub>; Benzol/Methanol (14:2); Eluieren mit Äther] weitere 1.50 g **8a** (Gesamtausb. 5.50 g, 45%; größerer R<sub>F</sub>-Wert) und 0.60 g **8b** (Gesamtausb. 4.10 g, 34%) isolieren.

9. 7.8-Dimethoxy-14-oxo-*allo-berban-carbonitril*-(15) (**8c**): Die Lösung von 2.75 g (7.1 mMol) **6c** und 1.49 g (13.2 mMol) Kalium-tert.-butylat in 14 ccm absol. DMSO wurde 3 Stdn. bei 80° unter Stickstoff erwärmt. Das ausgeschiedene Kalium-Salz wurde abgesaugt, in 10 ccm Wasser gelöst und mit verd. Essigsäure versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen: 1.30 g. Schmp. 203–204° (Äthanol).

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (340.5) Ber. C 70.54 H 7.10 N 8.29 Gef. C 70.51 H 7.14 N 8.11

IR (KBr): CN 2250; CO 1720/cm.

Die Mutterlauge (DMSO) wurde mit Eisessig versetzt und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde mit 10 ccm Wasser versetzt, mit 5proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung alkalisiert und der Niederschlag abgesaugt. Umlösen aus Äthanol lieferte weitere 0.30 g **8c** (Gesamtausb. 1.60 g, 66%).

#### 10. 7.8-Dimethoxy-*allo-berbanon*-(14) (**8e**)

a) Die Lösung von 0.20 g (0.53 mMol) **8a** in 5 ccm 2*n* HCl wurde 3 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abkühlen wurde mit 10proz. Natronlauge alkalisiert, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 0.13 g (77%). Schmp. 130–131° (Petroläther).

C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (315.4) Ber. C 72.35 H 7.99 N 4.44 Gef. C 72.60 H 8.00 N 4.44

IR (KBr): CO 1710/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.62, 6.53 (2H-s, arom. H), 3.82 (6H-s, OCH<sub>3</sub>).

b) Nach dem gleichen Verfahren erhielt man aus 0.20 g **8b** 0.11 g (67%) **8e**.

11. 7.8-Dimethoxy-*allo-berban* (**8f**): 1.00 g (3.17 mMol) **8e** wurde mit 1.0 g Kaliumhydroxid und mit 7 ccm 75proz. Hydrazin in 10 ccm Glykol 6 Stdn. auf 200° erwärmt. Nach Abkühlung wurde das Gemisch mit 200 ccm Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungs-

mittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde aus 40 ccm Methanol umkristallisiert und das abgeschiedene **8f** abgesaugt: 0.35 g. Schmp. 133–134° (Methanol).

$C_{19}H_{27}NO_2$  (301.4) Ber. C 75.70 H 9.03 N 4.62 Gef. C 75.39 H 9.06 N 4.81

IR (KBr): Bohlmann-Banden 2800–2720/cm.

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.69, 6.54 (2H-s, arom. H), 3.83 (6H-s,  $OCH_3$ ).

Aus dem Mutterlaugen-Rückstand ließen sich durch präparative DC [Kieselgel  $PF_{254+366}$ , Benzol/Methanol (14 : 2)] weitere 0.20 g **8f** (Gesamtausb. 0.55 g, 57%, größerer  $R_F$ -Wert) und 0.15 g (16%) Hydroxy-methoxy-*allo*-berban isolieren. Schmp. 205–207° (Methanol). [Nach Behandlung des letzteren mit überschüss. Diazomethan in Äther erhielt man **8f**.]

$C_{18}H_{25}NO_2$  (287.4) Ber. C 75.27 H 8.77 N 4.88 Gef. C 74.86 H 8.83 N 5.10

IR (KBr): OH 3370; Bohlmann-Banden 2850–2700/cm.

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.80, 6.58 (2H-s, arom. H), 3.85 (3H-s,  $OCH_3$ ).

#### 12. 14 $\beta$ -Hydroxy-7.8-dimethoxy-*allo*-berban-carbonsäure-(15 $\beta$ )-methylester (**11a**)

a) Eine Lösung von 0.60 g (1.6 mMol) **8a** in 50 ccm Methanol versetzte man bei 0° mit Natriumborant, bis sich das Ausgangsmaterial dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisen ließ (~2 Stdn.). Die Lösung wurde mit Eisessig angesäuert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit 30 ccm 2.5proz.  $NaHCO_3$ -Lösung versetzt und mit Chloroform extrahiert. Nach Eindampfen i. Vak. kristallisierte man aus Methanol und erhielt 0.47 g (78%) **11a** vom Schmp. 163–164°.

$C_{21}H_{29}NO_5$  (375.4) Ber. C 67.18 H 7.79 N 3.73 Gef. C 67.08 H 7.71 N 3.93

IR (KBr): OH 3520;  $CO_2CH_3$  1738; C–O(H) 990/cm.

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.69, 6.52 (2H-s, arom. H), 4.25 (1H-m, 14-H), 3.82, 3.78 (6H-s,  $OCH_3$ ), 3.65 (3H-s,  $CO_2CH_3$ ).

Aus der Mutterlauge von **11a** erhielt man mittels präparativer DC [Kieselgel  $PF_{254+366}$ , Benzol/Methanol (14 : 2)] 70 mg (11%) 14-Hydroxy-7.8-dimethoxy-15-hydroxymethyl-*allo*-berban. Schmp. 145–146° (Methanol).

$C_{20}H_{29}NO_4$  (347.4) Ber. C 69.13 H 8.41 N 4.03 Gef. C 69.38 H 8.45 N 4.09

IR (KBr): OH 3500, 3400/cm.

O-Acetyl-Derivat von **11a**: NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.71, 6.62 (2H-s, arom. H), 5.50 (1H-m, 14-H), 3.86 (6H-s,  $OCH_3$ ), 3.65 (3H-s,  $CO_2CH_3$ ), 1.91 (3H-s,  $COCH_3$ ).

b) Die Lösung von 0.30 g (0.87 mMol) **11c** in einem Gemisch von 9 ccm Dioxan und 7 ccm Wasser wurde mit 4 ccm 10proz. Natronlauge auf dem Wasserbad 12 Stdn. erwärmt. Nach Abdampfen des Dioxans i. Vak. wurde der Rückstand mit 5 ccm Wasser versetzt, pH der Lösung mit verd. Salzsäure auf 7 eingestellt und mit Chloroform extrahiert. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. löste man den Rückstand (0.10 g, 33%, Schmp. 260–261°) in 25 ccm Methanol und versetzte mit überschüss. Diazomethan in Äther. Nach 1stdg. Aufbewahren der Lösung bei 0° wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.09 g (28%).

#### 13. 14 $\beta$ -Hydroxy-7.8-dimethoxy-*allo*-berban-carbonsäure-(13 $\beta$ )-methylester (**11b**)

Zur Lösung von 0.45 g (1.2 mMol) **8b** in 35 ccm Methanol gab man 0.42 g Natriumborant und rührte 1 Stde. bei 0°. Die Lösung wurde mit Eisessig angesäuert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit 45 ccm 2.5proz.  $NaHCO_3$ -Lösung versetzt und mit Chloroform extrahiert. Nach Eindampfen i. Vak. kristallisierte man aus Methanol und erhielt 0.34 g (75%) **11b** vom Schmp. 158–159°.

$C_{21}H_{29}NO_5$  (375.4) Ber. C 67.18 H 7.79 N 3.73 Gef. C 66.98 H 7.70 N 4.10

IR (KBr): OH 3535;  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  1710; C—O(H) 1010/cm.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.61, 6.54 (2H-s, arom. H), 4.25 (1H-m, 14-H), 3.81 (6H-s,  $\text{OCH}_3$ ) 3.78 (3H-s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

Aus der Mutterlauge von **11b** erhielt man 68 mg (15%) *14-Hydroxy-7.8-dimethoxy-13-hydroxymethyl-allo-berban* vom Schmp. 188° (Methanol).

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_4$  (347.4) Ber. C 69.13 H 8.41 N 4.03 Gef. C 69.22 H 8.15 N 4.20

IR (KBr): OH 3400/cm.

14. *14 $\beta$ -Hydroxy-7.8-dimethoxy-allo-berban-carbonitril-(15 $\beta$ ) (11c)*: Zu einer Lösung von 0.55 g (1.6 mMol) **8c** in 110 ccm Äthanol gab man 0.30 g Natriumboratan und rührte 2.5 Stdn. bei Raumtemperatur. Die ausgeschiedenen Kristalle von **11c** wurden abgesaugt und mit Äthanol gewaschen: 0.35 g (63%). Zers.-P. 228—229°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$  (342.5) Ber. C 70.15 H 7.65 N 8.18 Gef. C 69.89 H 7.66 N 8.22

IR (KBr): OH 3522; Bohlmann-Banden 2780, 2720; CN 2235; C—O(H) 1005/cm.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.80, 6.66 (2H-s, arom. H), 4.22 (1H-m, 14-H), 3.88 (6H-s,  $\text{OCH}_3$ ).

Die Mutterlauge von **11c** wurde mit Eisessig angesäuert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit 10 ccm Wasser versetzt, mit 5proz.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung alkalisiert, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Umlösen aus Äthanol erhielt man ein epimeres Derivat (45 mg, 8%) vom Schmp. 237—238°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$  (342.5) Ber. C 70.15 H 7.65 N 8.18 Gef. C 69.96 H 7.56 N 8.22

IR (KBr): OH 3400; Bohlmann-Banden 2850—2750; CN 2235; C—O(H) 1030/cm.

15. *7.8-Dimethoxy-allo-berbanol-(14 $\beta$ ) (11d)*: Eine Lösung von 0.30 g (0.95 mMol) **8e** in 5 ccm Methanol versetzte man bei 0° mit Natriumboratan, bis sich das Ausgangsmaterial dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisen ließ (~30 Min.). Die Lösung wurde mit Eisessig angesäuert und das Lösungsmittel i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 ccm Wasser mit 5proz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung alkalisiert und mit Äther extrahiert. Nach Abziehen des Solvens wurde das Produkt aus Methanol umkristallisiert: 0.20 g (66%). Schmp. 144—145°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3$  (317.4) Ber. C 71.87 H 8.57 N 4.41 Gef. C 71.49 H 8.73 N 4.49

IR (KBr): OH 3450, C—O(H) 1000/cm.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.71, 6.53 (2H-s, arom. H), 3.96 (1H-m, 14-H), 3.82 (6H-s,  $\text{OCH}_3$ ).

16. *7.8-Dimethoxy-13.14-didehydro-allo-berban-carbonsäure-(13)-methylester (12)*: 100 mg (0.27 mMol) **11b** in 2 ccm absol. Benzol wurden mit 20 mg (0.18 mMol) Kalium-tert.-butylat 20 Stdn. unter Stickstoff gekocht. Die Benzolphase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Nach Umlösen aus Petroläther erhielt man 70 mg (73%) **12**. Schmp. 85—86°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4$  (357.4) Ber. C 70.56 H 7.62 N 3.92 Gef. C 70.20 H 7.69 N 3.95

IR (KBr):  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  konj. 1720; C=C 1650/cm.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.90 (1H-m, olefin. H), 6.70, 6.57 (2H-s, arom. H), 3.84 (6H-s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.79 (3H-s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

17. *7.8-Dimethoxy-14.15-didehydro-allo-berban-carbonsäure-(15)-methylester (13)*: Die Lösung von 75 mg (0.2 mMol) **11a** in 2 ccm absol. Benzol wurde mit 20 mg (0.18 mMol) Kalium-tert.-butylat 24 Stdn. unter Stickstoff gekocht. Die Benzolphase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äther/Petroläther umkristallisiert: 40 mg (56%). Schmp. 129—131°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4$  (357.4) Ber. C 70.56 H 7.62 N 3.92 Gef. C 70.26 H 7.34 N 4.20

IR (KBr):  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  konj. 1720;  $\text{C}=\text{C}$  1658/cm.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.95 (1 H-m, olefin. H), 6.72, 6.62 (2 H-s, aromat. H), 3.76 (6 H-s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.72 (3 H-s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

18. **7.8-Dimethoxy-14-oxo-epi-allo-berban-carbonitril-(13) (9d)**: Die Lösung von 0.40 g (1.0 mMol) **7d** in 3 ccm absol. DMSO wurde mit 0.57 g (5.1 mMol) Kalium-tert.-butylat unter Stickstoff 10–12 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Lösung wurde mit 50 ccm Eiswasser versetzt und bei pH 7.5 mit Chloroform extrahiert. Nach Abziehen des Solvens wurde das zurückgebliebene Öl aus Äthanol/Äther umkristallisiert: 0.30 g (83%). Schmp. 240° (Dioxan).

a) **Ketoform von 9d**: Man löste das Rohprodukt (0.25 g) in 3 ccm Dioxan/Wasser (1 %) und ließ bei Raumtemperatur stehen. Man erhielt 0.15 g gelbe Kristalle.

IR (KBr): CN 2250; CO 1730/cm.

b) **Enolform von 9d**: Man löste das Rohprodukt (0.25 g) in 3 ccm Dioxan/Wasser (1 %) und kühlte nach Zugabe von 1 ccm Äthanol im Eisbad schnell ab. Es wurden 0.15 g farblose Kristalle isoliert.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$  (340.4) Ber. C 70.56 H 7.10 N 8.23 Gef. C 69.94 H 6.93 N 8.09

IR (KBr): CN 2220;  $\text{C}=\text{C}$  1630/cm.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 2.5$ ): CN 2250, 2200; CO 1730;  $\text{C}=\text{C}$  1630/cm.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  209 nm ( $\log \epsilon$  4.06), 233 (3.95), 281 (3.70). UV (0.1 n NaOH):  $\lambda_{\text{max}}$  203 nm ( $\log \epsilon$  4.05), 231 (3.91), 272 (4.00).

19. **3-[9.10-Dimethoxy-2a-(methoxycarbonyl-methyl)-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[a]-chinoliziny]-(3a)]-propionsäure-methylester (7a)**

a) Die Suspension von 0.24 g (0.64 mMol) **7d**<sup>1)</sup> in 15 ccm gesätt. HCl/Methanol wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, sodann auf dem Wasserbad 10 Std. gekocht. Nach 48 Std. (bei 0°) wurden die ausgeschiedenen Kristalle von **7a**-Hydrochlorid abgesaugt und mit Äther gewaschen (0.22 g, 78%). Schmp. 237–238° (Methanol). Das aus dem Hydrochlorid freigesetzte **7a** schmolz bei 56°. Das Produkt war mit der früher von uns hergestellten Substanz<sup>1)</sup> identisch (DC, IR, Misch-Schmp.).

b) **3d** wurde katalytisch hydriert<sup>1)</sup> und 3.9 g (10.5 mMol) des rohen Isomeren-Gemischs<sup>1)</sup> wurden in 25 ccm gesätt. HCl/Methanol auf dem Wasserbad 10 Std. gekocht. Nach Animpfen der abgekühlten Lösung mit **7a**-Hydrochlorid schied dünn-schicht-chromatographisch reines **7a**-Hydrochlorid aus (0.92 g, 20%); sein Epimeren-Paar aus der *normal*-Reihe<sup>1)</sup> blieb in Lösung.

20. **7.8-Dimethoxy-14-oxo-epi-allo-berban-carbonsäure-(15)-methylester (9a) und -carbon-säure-(13)-methylester (9b)**: 5.00 g (11.3 mMol) **7a**-Hydrochlorid wurden in 30 ccm absol. DMSO mit 4.31 g (38.5 mMol) Kalium-tert.-butylat 8 Std. unter Stickstoff bei Raumtemperatur stehengelassen, sodann in 50 ccm 2.2 ccm (37 mMol) Essigsäure enthaltendes Eiswasser gegossen (pH 7.5) und mit Äther extrahiert. Nach Eindampfen erhielt man ein Isomeren-Gemisch von **9a** und **9b** (3.50 g, 82%) im Verhältnis etwa 1:1. 2.5 g des Gemisches wurden chromatographisch getrennt. Chromatographie an Kieselgel [Akt.-St. II., Korngröße 0.05–0.2 mm] mit Chloroform/Aceton-Gemischen (bis zu 15 % Acetongehalt) gab zunächst 0.90 g (36%) **9a**, dann 1.10 g (43%) **9b**.

**9a**: Schmp. 139–140° (Methanol).

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5$  (373.4) Ber. C 67.54 H 7.29 N 3.75 Gef. C 67.44 H 7.32 N 3.75

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): Bohlmann-Banden 2820–2760,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  konj. 1665,  $\text{C}=\text{C}$  1620/cm.

**9a-Hydrochlorid:** Schmp. 225–226°.

**9b:** Schmp. 137–138° (Methanol).

$C_{21}H_{27}NO_5$  (373.4) Ber. C 67.54 H 7.29 N 3.75 Gef. C 67.75 H 7.20 N 3.55

IR (KBr): Bohlmann-Banden 2820–2760;  $CO_2CH_3$  1740, CO 1710,  $CO_2CH_3$  konj. 1650, C=C 1620/cm.

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.60, 6.51 (2H-s, aromat. H), 3.83, 3.80 (9H-s,  $OCH_3$ ,  $CO_2CH_3$ ).

**9b-Hydrochlorid:** Schmp. 220–221°.

21. **7.8-Dimethoxy-epi-allo-berbanon-(14) (9e):** Das Isomeren-Gemisch von **9a** und **9b** (1.00 g, 2.6 mMol) wurde in 3 ccm Methanol mit 20 ccm 2*n* HCl unter Rückfluß 3 Std. gekocht. Die Lösung wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand bei pH 8 mit Chloroform extrahiert. Nach Abdampfen des Solvens erhielt man 0.75 g (89%) **9e**. Schmp. 184–185° (Äthanol).

$C_{19}H_{25}NO_3$  (315.4) Ber. C 72.32 H 7.97 N 4.44 Gef. C 72.12 H 7.93 N 4.45

IR ( $CHCl_3$ ): Bohlmann-Banden 2810–2760; CO 1720/cm.

UV (Äthanol):  $\lambda_{max}$  213 nm (log  $\epsilon$  3.83), 225 (3.78), 286 (3.52).

**9e-Hydrochlorid:** Schmp. 217–219°.

22. **7.8-Dimethoxy-epi-allo-berban (9f):** 0.35 g (1.1 mMol) **9e** wurden mit 1.95 g Kaliumhydroxid und mit 1.5 ccm 75proz. Hydrazin in 15 ccm Glykol 5 Std. auf 180–200° erwärmt. Nach Abkühlung wurde das Gemisch mit 100 ccm Eiswasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen (0.20 g). Die Aufarbeitung der Mutterlauge ergab weitere 80 mg **9f** (Gesamtausb. 0.28 g, 83%). Schmp. 132–133° (Äthanol).

$C_{19}H_{27}NO_2$  (301.4) Ber. C 75.41 H 9.03 N 4.65 Gef. C 75.11 H 8.93 N 4.79

IR (KBr): Bohlmann-Banden 2800–2750/cm.

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.68, 6.55 (2H-s, aromat. H), 3.80 (3H-s,  $OCH_3$ ).

[151/72]