

Marietta Bárczai-Beke, Gábor Dörnyei, József Tamás* und Csaba Szántay

Synthese des Dimethoxy-despyrrolo-corynantheidins

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest und aus dem Laboratorium für Strukturchemische Untersuchung der Ungarischen Akademie der Wissenschaften Budapest *

(Eingegangen am 3. Mai 1972)

Ausgehend von **3b** wurde die Synthese des Dimethoxy-despyrrolo-corynantheidins (**2a**) verwirklicht und die Stereochemie der Zwischenprodukte festgestellt. Ein Zusammenhang zwischen der massenspektroskopischen Fragmentierung und der Konfiguration wird beobachtet.

Synthesis of Dimethoxy-despyrrolo-corynantheidin

Starting from **3b** the synthesis of dimethoxy-despyrrolo-corynantheidin (**2a**) was achieved and the stereochemistry of intermediates elucidated. A correlation between mass spectrometric fragmentation and configuration was observed.

Über die stereoselektive Totalsynthese des Corynantheidins (**1**) wurde bereits früher berichtet¹⁾. Bei der Ausarbeitung dieser Synthese benutzten wir als Modellverbindung die leichter zugänglichen Benzo[*a*]chinolizidin-Derivate, die gut zu handhaben sind.

Unter Anwendung der aus der Literatur bekannten Methode zur Synthese der Verbindung **3a**²⁾ wurde der als Ausgangsstoff benötigte, ungesättigte Nitrilester **3b** durch Kondensation des entsprechenden Ketons mit Cyanessigsäure-methylester hergestellt. Die (*E*)-Geometrie der Doppelbindung lässt sich sowohl für **3a** als auch für **3b** durch die NMR-Spektren wahrscheinlich machen. In Übereinstimmung mit unseren früheren Beobachtungen³⁾ ist nämlich die Wirkung des Entschirmungseffekts der Estergruppe auf das aromatische Proton an C-11 und auf die Methoxy-Gruppe an C-10 in den Spektren dieser Verbindungen gut wahrzunehmen.

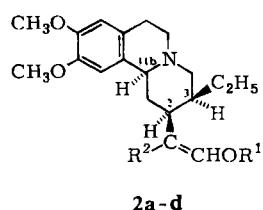
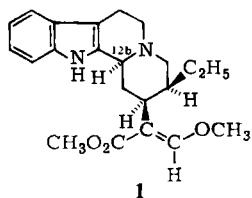
A. Reduktion von **3b** mit Natriumboratanat

Die Reduktion von **3b** mit Natriumboratanat liefert — infolge der sterischen Lenkung der Annäherung — das gesättigte Derivat **4c** mit *allo*-Konfiguration in 85–90 proz. Ausbeute. Unter den angewandten Bedingungen (Temperatur um 0° und Zusatz des

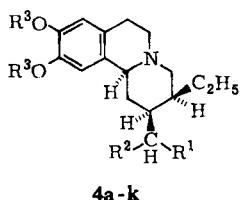
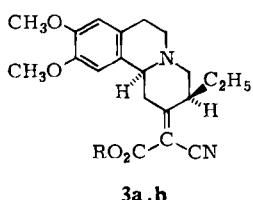
¹⁾ Cs. Szántay und M. Bárczai-Beke, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 1405; Chem. Ber. **102**, 3963 (1969).

²⁾ A. Brossi und O. Schnider, Helv. chim. Acta **45**, 1899 (1962).

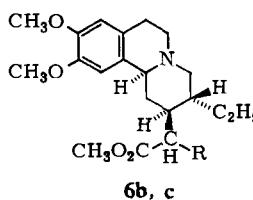
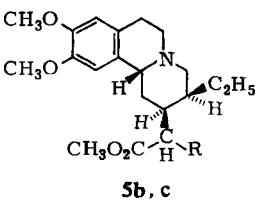
³⁾ Cs. Szántay, L. Töke und P. Kolonits, J. org. Chemistry **31**, 1447 (1966); P. Kolonits, Thesis, Techn. Univ. Budapest 1967.



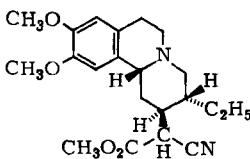
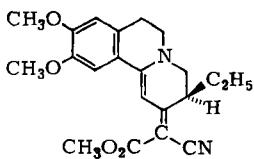
	R ¹	R ²
2a	CH ₃	CO ₂ CH ₃
b	H	CO ₂ CH ₃
c	H	CHO
d	CH ₃	CHO



	R ¹	R ²	R ³
4a	H	CO ₂ H	CH ₃
b	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃
c	CN	CO ₂ CH ₃	CH ₃
d	CN	CH ₂ OH	CH ₃
e	CONH ₂	CO ₂ CH ₃	CH ₃
f	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	CH ₃
g	CHO	CO ₂ CH ₃	CH ₃
h	CH ₂ OH	CO ₂ CH ₃	CH ₃
i	CHO	CHO	CH ₃
j	COCH ₃	CO ₂ CH ₃	CH ₃
k	H	CO ₂ CH ₃	H



	R
5, 6b	H
c	CN



Reduktionsmitteln in kleinen Mengen) bildete sich auch der Nitrilalkohol **4d** in einem Anteil von etwa 5–10%. Unter Anwendung des Reduktionsmittels im Überschuß ließ sich letztere Verbindung als Hauptprodukt gewinnen⁴⁾.

Die *Bohlmann*-Banden im IR-Spektrum von **4c** deuten auf die *trans*-Verknüpfung der Ringe B/C. Unter Berücksichtigung der Konformationsanalyse des Verbindungs-typs⁵⁾ wird durch diesen Umstand entweder die *normal*-, oder die *allo*-Konfiguration

⁴⁾ J. A. Marshall und R. D. Carroll, J. org. Chemistry **30**, 2748 (1965); J. A. Merschino und C. H. Bond, ebenda **28**, 3129 (1963).

⁵⁾ W. F. Trager, C. M. Lee und A. H. Beckett, Tetrahedron [London] **23**, 365, 375 (1967).

von **4c** wahrscheinlich gemacht. Durch Oxydation mit Quecksilber(II)-acetat und nachfolgende Reduktion mit Natriumboranat wird unverändert wieder **4c** gewonnen, die Substanz hat also die thermodynamisch stabile Konfiguration.

Ein chemisch eindeutiger Beweis wird durch die weitere Umwandlung von **4c** geliefert. Salzaure Hydrolyse und teilweise Decarboxylierung führten zu **4a**, dessen Veresterung **4b** ergab, das mit der bereits bekannten^{2,6)} Substanz von *allo*-Struktur identisch und vom Ester mit *normal*-Konfiguration^{3,6)} gut zu unterscheiden war.

Auch durch längeres (100 Stdn.) Sieden von **4c** in Salzsäure wurde an C-11b keine merkliche Epimerisierung verursacht, es erfolgte lediglich eine teilweise Spaltung der Methoxy-Gruppen.

Da in der Literatur mehrfach über Versuche berichtet wird, die Benzo[*a*]chinolizidine am Kohlenstoff C-11b unter Säure-Einwirkung zu epimerisieren⁷⁾, konnte die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, daß beim Sieden, wegen der starken Verschiebung des *allo/epi-allo*-Gleichgewichts in die *allo*-Richtung, die Epimerisierung nicht beobachtet wurde. Darum sollte auch das Verhalten des *epi-allo*-Esters **5b** unter ähnlichen Bedingungen untersucht werden. Durch längeres Sieden in Salzsäure und darauffolgende Veresterung der Carboxyl-Gruppe und Methylierung der Phenol-Hydroxyle wurde die Ausgangsverbindung **5b** unverändert zurückgewonnen; **4b** mit *allo*-Konfiguration ließ sich auch auf chromatographischem Wege nicht nachweisen.

Unter Berücksichtigung auch unserer sonstigen Erfahrungen läßt sich feststellen, daß das Kohlenstoffatom C-11b der Benzo[*a*]chinolizidine — im Gegensatz zum C-12b der Indolo[2.3-*a*]chinolizidine — durch Erhitzen mit Säure im allgemeinen nicht epimerisiert wird, sondern nur wenn in der entsprechenden Stellung des C-Ringes eine Oxo-Gruppe vorhanden ist^{6,7b,8)}. Diese Beobachtung stimmt mit dem vermuteten Mechanismus⁹⁾ der durch Säureeinwirkung ausgelösten Epimerisierung der Indolochinolizidine überein.

Es liegen jedoch mehrere Literaturhinweise auf eine Epimerisierung von C-12b bzw. C-11b in Indolo[2.3-*a*]- bzw. Benzo[*a*]chinolizidinen unter den Bedingungen der katalytischen Reduktion vor^{10,2)}.

4b wurde in methanolischer Lösung in Gegenwart von Pd/C unter Wasserstoff geschüttelt, wobei sich **5b** bildete, nach 20 Stunden ist das Verhältnis **5b**/**4b** ~3 : 2. Die Oxydation des *epi-allo*-Produktes (**5b**) mit Quecksilber(II)-acetat und die nachfolgende Reduktion mit Natriumboranat führten zur reinen Ausgangssubstanz **4b** zurück.

Der Ester mit *normal*-Konfiguration⁶⁾ (**6b**) wandelte sich bei katalytischer Hydrierung erwartungsgemäß nicht in das *pseudo*-Derivat um.

⁶⁾ H. T. Openshaw und N. Whittaker, J. chem. Soc. [London] **1963**, 1461.

⁷⁾ ^{7a)} M. Terashima, Chem. Pharm. Bull. [Tokyo] **8**, 517 (1960), C. A. **55**, 13463a (1961).

^{7b)} A. Brossi, H. Bruderer, A. I. Rachlin und S. Teitel, Tetrahedron [London] **24**, 4277 (1968).

⁸⁾ Cs. Szántay und J. Rohály, Chem. Ber. **98**, 557 (1965).

⁹⁾ A. J. Gaskell und J. A. Joule, Tetrahedron [London] **23**, 4053 (1967).

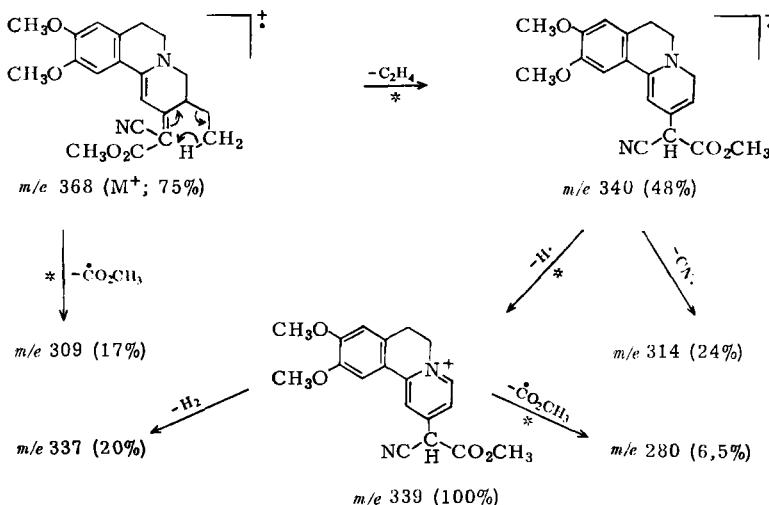
¹⁰⁾ E. Schlitter, Rauwolfia Alkaloids and Chemistry of Reserpine in R. F. H. Manske, The Alkaloids Chemistry and Physiologie, VIII. Vol. p. 307, Academic Press, New York, London 1966; T. Kamei und M. Ihara, J. chem. Soc. [London] C **1968**, 191; F. E. Ziegler und J. G. Sweeny, Tetrahedron Letters [London] **1969**, 1097.

B. Untersuchung der bei der katalytischen Reduktion von **3b** entstandenen Produkte

Durch katalytische Hydrierung von **3b** erhält man in 50–60 proz. Ausbeute das *allo*-Derivat **4c**.

Nach unseren Untersuchungen sind Qualität und Quantität der Nebenprodukte von den Reaktionsbedingungen stark abhängig. Wird die Hydrierung in Methanol in Gegenwart von Pd/CaCO_3 als Katalysator durchgeführt, erhält man neben **4c** zwei weitere Produkte.

Das eine ist die Verbindung **7**, von leuchtend gelber Farbe, ohne basische Eigenchaften. Ihr IR-Spektrum deutet auf eine stark konjugierte Nitril-Gruppe ($2220/\text{cm}$), das NMR-Spektrum auf ein olefinisches Proton hin. Im Massenspektrum der Substanz fehlen wegen der Doppelbindungen die für Dimethoxy-benzo[*a*]chinolizidine im allgemeinen kennzeichnenden, intensiven Fragmente mit den Massenzahlen 190, 191, 192 und 205. Auch die ($M - 1$)-Spitze ist von geringer Intensität. Hier stellt die Aromatisierung des C-Rings den Hauptprozeß der Fragmentierung dar, die unter Äthylenverlust, gefolgt von Wasserstoff-Austritt, vor sich geht. Die Bildung der Ionen m/e 339 und 280 wird durch die Auffindung der entsprechenden metastabilen Ionen belegt (s. Fragmentierungsschema 1).



Schema 1

Es ist von Interesse, daß sich das dehydrierte Produkt unter den Bedingungen der Hydrierung bildet. Man gewinnt jedoch das Enamin **7** auch bei der Oxydation von **3b** mit einem Äquivalent Quecksilber(II)-acetat.

7 läßt sich unter normalen Bedingungen nicht katalytisch reduzieren, bei Einwirkung von überschüssigem Natriumboratan setzt es sich zu **4d** um.

Das andere Nebenprodukt der katalytischen Reduktion ist die *pseudo*-Verbindung **8**, die sich in 15–20 proz. Ausbeute bildet. Im IR-Spektrum sind nur schwache *Bohlmann*-Banden zu erkennen, ein Umstand, der auf die B/C-*cis*-Verknüpfung deutet. Oxydation

von **8** mit Bleitetraacetat, gefolgt von Reduktion mit Natriumboranat, ergeben ein weiteres Isomeres von **4c** (**6c**), das nach dem IR-Spektrum B/C-*trans*-Verknüpfung aufweist. Da die Identität mit **4c** ausgeschlossen werden darf, können – unter Berücksichtigung des Herstellungsverfahrens¹⁾ – **6c** nur *normal*-, und daher **8** nur *pseudo*-Konfiguration haben.

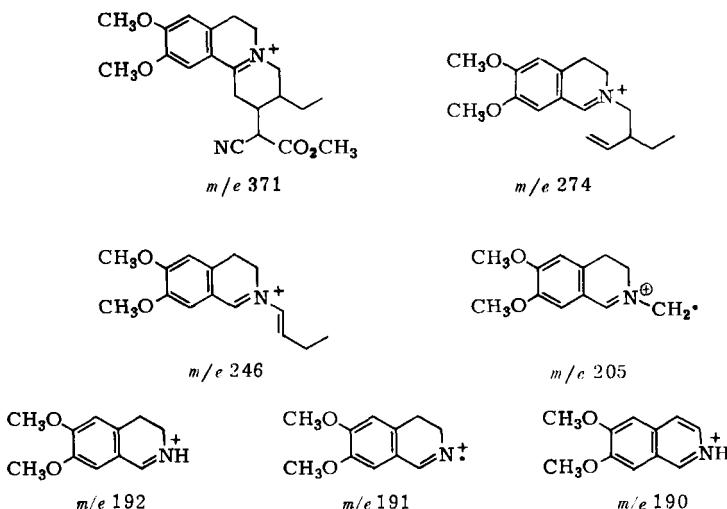
Wird die katalytische Hydrierung von **3b** in Gegenwart von Pd/C als Katalysator vorgenommen, so nimmt die Menge von **8** im Verhältnis zu **4c** ab, doch erscheint ein weiteres Isomeres, das nunmehr nichts anderes als **5c** mit *epi-allo*-Konfiguration sein kann. Oxydation von **5c** mit Quecksilber(II)-acetat und nachfolgende Reduktion mit Natriumboranat führen ebenfalls zu **4c** mit *allo*-Struktur.

So gelang es, alle vier möglichen stereoisomeren Cyanessigsäureester-Derivate zu isolieren. Es sei angemerkt, daß das dünnsschichtchromatographische Verhalten der Isomeren auf Kieselgel mit dem Verhalten der verwandten Indol-Derivate übereinstimmt, d. h. die *R*_F-Werte der Epimeren weisen die von Philipson und Shellard¹¹⁾ festgestellte Reihenfolge auf.

C. Die Massenspektren der stereoisomeren Cyanester **6c**, **8**, **4c** und **5c**

Bei der massenspektrometrischen Untersuchung der vier Nitrilester verschiedener Konfiguration wurden interessante Beobachtungen gemacht.

Bei Elektronenbeschuß liefern alle vier Isomeren die gleichen Ionenfragmente. Die wichtigsten Ionen zeigt Schema 2, die Intensitätsverhältnisse der einzelnen Ionen spitzen in Form von Relativwerten in Prozentanteilen des Gesamtionenstroms sind in Tab. 1 zusammengestellt.



Schema 2

Den thermodynamischen Stabilitätsverhältnissen gemäß sind bei den Stereoisomeren, die die C-2- und C-3-Substituenten in *cis*-Stellung enthalten, geringere Molekülionenintensitäten zu beobachten.

¹¹⁾ J. D. Phillipson und E. J. Shellard, J. Chromatogr. [Amsterdam] **31**, 427 (1967).

Tab. 1. Massenspektren der epimeren Cyanester **6c**, **8**, **4c** und **5c**
(Die einzelnen Ionenspitzen sind in Prozentanteilen des Gesamtionenstroms angegeben.)

<i>m/e</i>	M - X	$\Sigma 175\%$			
		6c	8	4c	5c
372	M	13	10	8.7	8.5
371	M - 1	14	10	8.7	7.4
357	M - 15	2.3	2.4	1.7	1.4
343	M - 29	1.0	0.8	0.4	—
341	M - 31	0.9	1.3	0.6	1.1
313	M - 59	0.9	0.7	1.0	1.1
274	M - 98	36	33	45	38
272	M - 100	2.9	4.6	2.5	2.9
247	M - 125	1.9	2.0	1.6	1.6
246	M - 126	6.5	6.1	4.0	3.5
244	M - 128	1.0	1.3	1.1	1.5
205	M - 167	5.0	5.3	8.4	8.2
192	M - 180	2.6	2.4	3.2	2.7
191	M - 181	5.9	6.0	5.8	6.1
190	M - 182	3.0	2.7	4.0	3.9
177	M - 195	1.1	0.8	1.5	1.3
176	M - 196	1.9	1.3	2.0	2.1

Durch die sterische Stellung der Substituenten wird auch die relative Häufigkeit einzelner Fragment-Ionen wesentlich beeinflußt. Die Stereochemie der Äthylgruppe beeinflußt hauptsächlich das Intensitätsverhältnis der Ionen mit den Massenzahlen *m/e* 205 und 246. Das Intensitätsverhältnis dieser beiden Ionen ist im Falle von *allo*-(**4c**) und *epi-allo*-Verbindungen (**5c**), also solchen, die die Substituenten an C-2 und C-3 in *cis*-Stellung enthalten, nahezu gleich, doch weicht es von den Verhältnissen in den Spektren der *normal*- (**6c**) und *pseudo*-Verbindungen (**8**) mit den Substituenten in *trans*-Stellung wesentlich ab. Hingegen stimmt in den Spektren der letzteren beiden Verbindungen das Intensitätsverhältnis dieser beiden Spitzen miteinander fast überein.

Man kann dieselbe Korrelation in den von Beckett^{12a)} und Dastoor^{12b)} publizierten Massenspektren der Corynantheidin- und 8-Methoxy-corynantheidin-, sowie von Corynantheidol- und 8-Methoxy-corynantheidol-Epimeren feststellen; die Intensitätsverhältnisse der *m/e* 246 und 205 entsprechenden Fragmente (*m/e* 225/184 bzw. 255/214) zeigen ähnliche Zusammenhänge. Die bei Beckett^{12a)} beschriebene Korrelation zwischen den Fragment-Verhältnissen und der sterischen Anordnung der Substituenten konnte bei den epimeren Cyanestern wegen Fehlens der entsprechenden Spitzen nicht angewandt werden.

D. Herstellung von Despyrrolo-corynantheidin aus **4c**

Beim Behandeln des Cyanesters **4c** mit methanolischer Salzsäure wurde in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen mit guter Ausbeute das Säureamid **4e** oder der Diester **4f** erhalten.

^{12a)} ^{12b)} A. H. Beckett, D. Dwuma-Budu und R. E. Haddock, Tetrahedron [London] **25**, 5961 (1969). — ^{12b)} N. J. Dastoor, A. A. Gorman und H. Schmid, Helv. chim. Acta **50**, 213 (1967).

Das Derivat **4f** führte, bei niedriger Temperatur mit Lithiumalanat reduziert, zum Formylester **4g**, der in Form seines Na-Salzes isoliert wurde. Nach ihrem IR-Spektrum ist die aus dem Salz freigesetzte Substanz ein Gemisch der tautomeren Formen **4g** und **2b**, aus dem durch Umkristallisieren aus Äther/Hexan der reine Enolester (**2b**) gewonnen wurde. Die Enolester-Chelatstruktur von **2b** wird auch durch das NMR-Spektrum nahegelegt, in dem direkt nach Lösung (CDCl_3) das Aldehyd-proton der tautomeren Form **4g** fehlt. Nach einigen Stunden Stehen (36°) macht sich auf Kosten des Signals des Olefinprotons (δ 6.9) und des Chelat-Enol-Protons (δ 11.8) das Signal des Wasserstoffs der Formyl-Gruppe (δ 9.8) geltend. Im Gleichgewichtsgemisch liegen die beiden Tautomerenformen fast im Verhältnis 1 : 1 vor.

Auch das IR-Spektrum der Lösung ändert sich im gleichen Sinne.

Bei der Reduktion von **4f** gelang es, neben **4g** (bzw. **2b**) zwei weitere Produkte zu isolieren. Es bildet sich in geringer Menge der Ester-Alkohol **4h**, der als Dimethoxy-despyrrolo-dihydro-isositsirikin aufgefaßt werden darf. Seine Struktur ist aus den spektroskopischen Daten und den Entstehungsumständen eindeutig klar.

Das andere Reduktionsprodukt erwies sich als Dialdehyd (**4i**), der eine positive Eisenchlorid-Reaktion ergibt, mit Natriummethylat ein Salz bildet und auch mit Dinitrophenylhydrazin leicht reagiert.

Auch das Erscheinen des Fragments $M - 71 \text{ m/e}$ ($\text{OHC}-\text{CH}-\text{CHO} = 71$) im Massenspektrum spricht für die Struktur **4i**. Die Methylierung des Natriumsalzes von **4i** mit Dimethylsulfat liefert **2d**, dessen Struktur durch die IR-, NMR- und MS-Daten eindeutig nachgewiesen ist; somit wird die Struktur von **4i** wiederholt bestätigt.

Die Überführung von **2b** in die Zielverbindung (*E*)-**2a** wurde zuerst mit Diazo-methan versucht. In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen wurden drei verschiedene Produkte gewonnen. Wurde die Methylierung in Äther/Methanol durchgeführt, ließ sich als Hauptprodukt ein β -Ketoester **4j** isolieren. Nach der negativen Eisenchlorid-Probe sowie dem NMR-Spektrum zeigt das Produkt geringe Neigung zur Enolisierung. Deren Ausbleiben hat offenbar sterische Gründe¹³⁾. Infolge des neuen Asymmetriezentrums zwischen den beiden Carbonylgruppen stellt **4j** eigentlich ein Gemisch aus zwei epimeren Verbindungen dar; das Signal der Acetylgruppe im NMR-Spektrum spaltet auf und das Signal des Protons am *meso*-Kohlenstoffatom läßt sich als ein ganzes Proton integrieren.

Neben **4j** wurde das *trans*-Isomere (*E*)-**2a** gewonnen, dessen Struktur durch Vergleich der IR-, NMR- und MS-Daten mit denen des natürlichen Corynantheidins bestätigt wird.

Schließlich wurde in geringer Menge auch ein drittes Produkt isoliert, das als das *cis*-Isomere von **2a** [(*Z*)-**2a**] aufgefaßt werden darf¹⁴⁾ und eine empfindliche und instabile Substanz ist. Durch ihr IR-Spektrum und die positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion wird die angenommene Struktur bekräftigt.

¹³⁾ M. I. Kabachnik und S. T. Ioffe, Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk **1963**, 339, C. A. **58**, 13761 g (1963).

¹⁴⁾ B. Eistert, F. Arndt, L. Loewe und E. Ayca, Chem. Ber. **84**, 156 (1951).

Bei Methylierung mit Diazomethan in Äther bei -70° wurde als Hauptprodukt (*E*)-**2a** mit *trans*-Anordnung isoliert.

Die Zielverbindung ließ sich mit fast quantitativer Ausbeute und bequem in heterogener Phase aus dem Natriumsalz von **2b** in Benzol, durch Methylierung mit Dimethylsulfat, herstellen¹⁾. Nach dieser Methode wurde Dimethoxy-despyrrolo-corynantheidin, das als Analogon des Corynantheidins gelten darf, mit guter Ausbeute und in stereoselektiver Weise gewonnen.

Wir danken Herrn Dr. P. Kolonits und seinen Mitarbeiterinnen für die IR- und NMR-Herrn Dr. L. Láng für die UV-Spektren. Ebenso sind wir Frau M. Krakoviczer für technische Hilfe und Frau Dr. I. Batta-Balogh und ihren Mitarbeiterinnen für die Mikroanalysen zu Dank verpflichtet. 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 einem Spektromom 201, die IR-Spektren mit einem Perkin-Elmer 221 bzw. Spekromom 2000, die NMR-Spektren mit einem Perkin-Elmer R 12 (60 Mc) und mit einem Varian A-60 gemessen. Die Massenspektren wurden an einem AEI MS 902 Instrument aufgenommen (70 eV, Ionenquellentemp. 150° , Direkteinlaß). Die Elementarzusammensetzung wurde durch Hochauflösungsmessungen auf zwei ppm Genauigkeit bestimmt.

Für die Dünnsschichtchromatographie (DC) verwendete man inaktives Kieselgel G (Merck). Die Flecken wurden mit Jod oder mit Chromschwefelsäure entwickelt. Für die präparative Dünnsschichtchromatographie wurde Kieselgel PF₂₅₄ (Merck), für die Säulenchromatographie Kieselgel der Akt.-St. II – III (Korngröße 0.05–0.2 mm) verwandt.

1. (*E*)-/9.10-Dimethoxy-3*β*-äthyl-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[*a*]chinolizinylen-(2*β*)-cyanessigsäure-methylester (**3b**): **3b** wurde nach dem Verfahren der von Brossi²⁾ für den entsprechenden Äthylester ausgearbeiteten Methode aus dem Keton und Cyanessigsäure-methylester hergestellt. Hellegelbe Kristalle. Schmp. 146–147° (Methanol).

$C_{21}H_{26}N_2O_4$ (370.4) Ber. C 68.09 H 7.08 N 7.56 Gef. C 68.55 H 7.18 N 7.48

IR (KBr): 1730 (C=O konj.); 2230 (C≡N konj.); 1610/cm (C=C und aromat.).

UV (Äthanol); λ_{max} 233, 284 nm ($\log \epsilon$ 4.32 und 3.68).

NMR ($CDCl_3$): δ 3.86–3.90 (9, aromat. OCH_3 , CO_2CH_3); 4.62 (1 H-m, äquator., *peri*“-H am C-1); 6.63 (1 H-s, 8-H); 6.76 ppm (1 H-s, 11-H).

2. /9.10-Dimethoxy-3*β*-äthyl-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[*a*]chinolizinyl-(2*β*)-cyanessigsäure-methylester (**4c**): a) Zur Lösung von 5.0 g (13.5 mMol) **3b** in 450 ccm Methanol wurden unter Rühren bei 0–5° während 1 Stde. 0.2 g (5.3 mMol) Natriumboratan in kleinen Portionen gegeben, bis das Ausgangsmaterial verschwunden war. Die Reaktion wurde durch DC verfolgt: Benzol/Methanol (12 : 1), R_F von **3b** 0.83; R_F von **4c** 0.69.

Nach dem Abdampfen des Solvens i. Vak. unter Stickstoff wurde der in 40 ccm Benzol gelöste Rückstand mit Wasser gewaschen, getrocknet und wieder eingedampft. Die verbleibende ölige Base wurde in 6 ccm Methanol gelöst und mit Methanol/HCl schwach angesäuert. Nach 12 Stdn. im Kühlschrank wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt, mit Methanol und mit Äther gewaschen. Ausb. an **4c**-Hydrochlorid 4.4 g (80%); Schmp. 196 bis 198° (Zers.).

Das Hydrochlorid wurde in der 100fachen Menge lauwarmen Wassers gelöst und zu einer wäbr. eiskalten Natriumcarbonat-Lösung gegossen. Die ausgeschiedene Base wurde aus Benzol/Hexan umkristallisiert: 3.62 g (91%); Schmp. 138.5–139.5°.

$C_{21}H_{28}N_2O_4$ (372.4) Ber. C 67.72 H 7.58 N 7.53
Gef. C 68.05 H 7.61 N 7.54
Mol.-Gew. Ber. 372.2049 Gef. 372.2045 (MS)

IR (KBr): 1735 (C=O); 2250 (C≡N); 2760, 2810/cm (Bohlmann-Banden).

NMR ($CDCl_3$): 3.85–3.90 (9, aromat. OCH_3 und CO_2CH_3); 6.62, 6.74 (2, aromat. H).

UV (Äthanol): λ_{max} 282 nm ($\log \epsilon$ 3.58); Schulter bei 286.

MS (s. Tab. 1).

b) 5.5 g (14.8 mMol) **3b** wurden in 350 ccm Methanol über 10proz. Pd/CaCO₃ hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoff-Aufnahme (220 ccm, 9 mMol) wurde der Katalysator abfiltriert und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde, wie unter a) beschrieben, in das Hydrochlorid übergeführt. Ausb. 3.05 g (50.5%) **4c**-Hydrochlorid. Die freie Base von **4c** war mit dem unter a) hergestellten Material identisch (IR, NMR, DC, Schmp., Misch-Schmp.). Aus der Mutterlauge von **4c**-Hydrochlorid wurde **7** und **8** gewonnen (s. unter 12. und 13.).

c) 5.5 g (14.8 mMol) **3b** wurden über 5proz. Pd/C, wie unter b) beschrieben, hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoff-Aufnahme (320 ccm, 13.0 mMol) erhielt man 3.8 g (63%) **4c**-Hydrochlorid. Aus der Mutterlauge wurde **5c**-Hydrochlorid gewonnen (s. unter 14.).

3. *3-Hydroxy-2-[9,10-dimethoxy-3β-äthyl-1,3,4,6,7,11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizinyl-(2β)]-propionsäurenitril* (**4d**): a) Zur Lösung von 0.37 g (1 mMol) **4c** in 50 ccm Methanol wurden unter Röhren bei 5° in Portionen ~0.3 g Natriumboranat gegeben, bis das Ausgangsmaterial verschwunden war. [DC Benzol/Methanol (12 : 1), R_F von **4d** 0.32.] Nach dem Abdampfen des Solvens i. Vak. wurde der Rückstand in 20 ccm Äther gelöst, mit Wasser gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Die ätherische Lösung wurde mit Methanol/HCl schwach angesäuert. Der Schmp. der ausgeschiedenen **4d**-Hydrochlorid-Kristalle (0.28 g; 70%) war unscharf.

$C_{20}H_{29}N_2O_3Cl \cdot H_2O$ (398.9) Ber. C 60.22 H 7.83 N 7.02 Gef. C 60.23 H 7.63 N 6.99

0.1 g **4d**-Hydrochlorid wurden in der 100fachen Menge Wasser mit 2n wäbr. Ammoniak versetzt (pH 8–9). Das ausgeschiedene Material wurde i. Vak.-Exsikkator über P_2O_5 getrocknet. 0.08 g (92.5%) pulvriges **4d**.

IR (KBr): 3450 (OH); 2260 (C≡N); 2730, 2780/cm (Bohlmann-Banden).

NMR ($CDCl_3$): δ 3.85 (6H-s OCH_3); 6.62 (1H-s, 8-H); 6.68, 6.75 ppm (1, 11-H).

b) Zur Lösung von 0.368 g (1 mMol) **7** in 20 ccm Äthanol wurden bei Raumtemperatur ~0.15 g (4 mMol) Natriumboranat gegeben und während 24 Stdn. gerührt. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft, über P_2O_5 getrocknet. Der Rückstand wurde wie unter a) aufgearbeitet. Das **4d**-Hydrochlorid war mit dem nach a) hergestellten Material identisch.

4. *[9,10-Dimethoxy-3β-äthyl-1,3,4,6,7,11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizinyl-(2β)]-carbamoyl-essigsäure-methylester* (**4e**): In eine Lösung von 3.6 g (9.66 mMol) **4c** (oder in die Suspension der äquivalenten Menge **4c**-Hydrochlorid) in 60 ccm absol. Methanol wurde unter kräftigem Röhren und Kühlen mit Eis/Kochsalz trockener Chlorwasserstoff geleitet. Nach der Sättigung mit Chlorwasserstoff wurde die klare Lösung 3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Hauptmenge des Methanols wurde i. Vak. eingeengt (Stickstoffatmosphäre). Zum Rückstand wurden 100 ccm Eis-Wasser gegeben, dann wurde unter Röhren

und Kühlen mit 5*n* NaOH, zum Schluß mit 10proz. Na₂CO₃-Lösung schwach alkalisiert (pH 8). 2.1 g (56%) farblose Kristalle von **4e**, aus Aceton Schmp. 212°.

C₂₁H₃₀N₂O₅ (390.5) Ber. C 64.59 H 7.74 N 7.17 Gef. C 64.50 H 7.67 N 7.07

IR (KBr): 1735 (C=O Ester); 1655/cm (C=O Amid).

5. [9,10-Dimethoxy-3β-äthyl-1,3,4,6,7,11*ba*-hexahydro-2*H*-benzo[*a*]chinolizinyl-(2β)-malonsäure-dimethylester (4f): Die Lösung von 4.38 g (11.8 mMol) **4c** (oder die Suspension der äquivalenten Menge **4c**-Hydrochlorid) in 75 ccm Methanol wurde, wie unter 4. beschrieben, mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Nach dreitägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde 14 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren der Hauptmenge des Methanols i. Vak. unter Stickstoff wurde die Lösung auf 60 ccm Eis-Wasser gegossen, dann unter Rühren und Kühlen mit 5*n* NaOH, zum Schluß mit 10proz. Na₂CO₃-Lösung schwach alkalisiert (pH 7.5–8) und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und i. Vak. eingedampft. Ausb. 3.4 g (71%) farblose, glänzende Kristalle von **4f**. Schmp. 100–101° (Äther/Hexan).

C₂₂H₃₁NO₆ (405.5) Ber. C 65.16 H 7.71 N 3.45 Gef. C 65.28 H 7.66 N 3.50

IR (KBr): 1728, 1758 (C=O); 2705, 2745, 2790/cm (Bohlmann-Banden).

IR (CHCl₃): 1730, 1755 (C=O); 2750, 2800/cm (Bohlmann-Banden).

NMR (CDCl₃): δ 3.70, 3.73 (1*z*, aromat. OCH₃, CO₂CH₃); 6.41 (1 H-s, 8-H); 6.50 ppm (1 H-s, 11-H).

UV (Äthanol): λ_{max} 284 nm (log ε 3.53); Schulter bei 280.

6. [9,10-Dimethoxy-3β-äthyl-1,3,4,6,7,11*ba*-hexahydro-2*H*-benzo[*a*]chinolizinyl-(2β)-essigsäure-methylester (4b)

a) Die Lösung von 3.26 g (8 mMol) **4c**-Hydrochlorid in 200 ccm 20proz. wäßr. Salzsäure wurde 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht, i. Vak. eingedampft, der Rückstand (3.4 g) im Vakuumexsikkator über P₂O₅ sorgfältig getrocknet, dann in 200 ccm absol. Methanol in Gegenwart von Methanol/Chlorwasserstoff 4 Stdn. gekocht. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 50 ccm Wasser gelöst, und mit 2*n* NH₃ neutralisiert (pH 8), dann mit Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Äther/Hexan 2.1 g (76%) **4b**, Schmp. 102.5–103°. Lit.-Schmp.⁶⁾ 78–79.5°, doch war das von uns nach dem Verfahren von Openshaw und Whittaker⁶⁾ hergestellte Produkt mit **4b** in jeder Hinsicht identisch.

C₂₀H₂₉NO₄ (347.4) Ber. C 69.13 H 8.41 N 4.02 Gef. C 68.93 H 8.34 N 4.19

IR (KBr): 1725 (C=O); 2770, 2815/cm (Bohlmann-Banden).

NMR (CDCl₃): δ 3.86 (6 H-s, OCH₃); 3.73 (3 H-s, CO₂CH₃); 6.60 (1 H-s, 8-H); 6.70 ppm (1 H-s, 11-H).

Wurde **4b** in ätherischer Lösung mit Methanol/Chlorwasserstoff angesäuert (pH 2–3), so erhielt man die farblosen Kristalle von **4b**-Hydrochlorid. Schmp. 216–217° (Zers.). (Lit.²⁾: 215–216°).

b) Die Lösung von 4.05 g (10 mMol) **4f** in 200 ccm 20proz. Salzsäure wurde 2 Stdn. gekocht und wie unter a) aufgearbeitet. Das so erhaltene **4b** (2.83 g, 81%) war mit dem unter a) beschriebenen Produkt identisch.

7. Verhalten von **4c beim Erwärmen mit 20proz. Salzsäure:** Die Lösung von **4c** in 20proz. Salzsäure wurde unter Stickstoff 100 Stdn. gekocht, dann i. Vak. eingeengt, über P₂O₅ getrocknet und in absol. Methanol mit wenig Methanol/HCl 4 Stdn. gekocht. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. wurde der Rückstand in Wasser gelöst und mit 2*n* NH₃ neu-

tralisiert. Die farblose Base (**4k**) wurde mit Äther extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet, und i. Vak. wieder eingeengt. Der Rückstand wurde in Methanol/Äther (1 : 1) gelöst und so lange mit ätherischer Diazomethan-Lösung methyliert, bis die Eisenchlorid-Probe negativ geworden war. Die Reaktion wurde auch mit DC verfolgt. Die erhaltene Lösung war chromatographisch einheitlich, sie enthielt kein **5b**, sondern nur **4b** [DC Benzol/Methanol (12 : 1), R_F von **5b** 0.36, R_F von **4b** 0.41].

Vor der Methylierung mit Diazomethan konnte man **4k** aus Äther/Hexan kristallin erhalten (83%). Schmp. 144–145°.

$C_{18}H_{25}NO_4$ (319.4) Ber. C 67.69 H 7.89 N 4.39 Gef. C 67.55 H 7.76 N 4.52

IR (KBr): 1735 (C=O); 3435 (OH); 2760/cm (schwache Bohlmann-Banden).

NMR (CDCl₃): δ 3.72 (3H-s, CO₂CH₃); 6.05 (2H-s, OH); 6.26 (1H-s, 8-H); 6.50 (1H-s, 11-H).

8. Verhalten von **5b** bei Erwärmen mit 20proz. Salzsäure: **5b**-Hydrochlorid wurde in 20proz. Salzsäure 50 Stdn. auf 100° erwärmt, dann wie unter 7. beschrieben, aufgearbeitet. Nach der dünnenschichtchromatographischen Untersuchung hatte sich kein **4b** gebildet.

9. Oxydation und nachfolgende Reduktion von **4c**: Die Lösung von 0.37 g (1 mMol) **4c** in 50 ccm Eisessig wurde mit 0.956 g (3 mMol) Quecksilber(II)-acetat bei 60° so lange gerührt, bis das Ausgangsmaterial vollständig oxydiert war (DC). Nach Abfiltrieren des Quecksilber(I)-acetats wurde die Lösung i. Vak. eingeengt, der Rückstand (3–4 ccm) mit 10 ccm Methylchlorid vermischt und unter Röhren bei 0° Natriumboranat zugegeben. Nach Beendigung der Reduktion (DC) wurde die Lösung neutralisiert (NH₄OH), mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand war mit dem Ausgangsprodukt **4c** identisch. (IR, DC, Schmp., Misch-Schmp.).

10. /9.10-Dimethoxy-3β-äthyl-1.3.4.6.7.11bβ-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizinyl-(2β)-esigsäure-methylester (**5b**) (Hydrochlorid): 0.10 g (0.29 mMol) **4b** wurden in 5 ccm Methanol über 10proz. Pd/C unter Wasserstoff gerührt. Mittels DC konnte man die Bildung von **5b** beobachten. Nach 24 Stdn. änderte sich das Verhältnis **4b** : **5b** nicht mehr (DC). Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Methylchlorid gelöst und durch präparative Dünnschichtchromatographie getrennt [Benzol/Methanol (10 : 1)]. **5b** wurde mit Methylchlorid eluiert, i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Äther/Methanol (5 : 1) gelöst, mit Methanol/HCl schwach angesäuert (pH 3–4). Man erhielt 0.03 g (27%) farblose Kristalle von **5b**-Hydrochlorid. Schmp. 208–210°.

IR (KBr): 1740 (C=O); 2500, 3400/cm (=NH).

11. Oxydation und nachfolgende Reduktion von **5b**: Die Lösung von 3.8 mg (0.01 mMol) **5b**-Hydrochlorid in 1 ccm Eisessig wurde mit 64 mg (0.2 mMol) Quecksilber(II)-acetat bei 60° ~12 Stdn. stehengelassen (DC), dann mit 1 ccm Methylchlorid verdünnt und bei 0° mit Natriumboranat reduziert, bis die Imoniumverbindung verschwunden war. Nach Neutralisieren mit währ. Ammoniak und Waschen mit Wasser war das Produkt nach DC einheitlich; sein chromatographisches Verhalten stimmte mit **4b** überein.

12. /9.10-Dimethoxy-3β-äthyl-3.4.6.7-tetrahydro-2H-benzo[a]chinolizinyliden-(2)-cyanessigsäure-methylester (**7**)

a) Die Mutterlauge des unter 2b) hergestellten **4c**-Hydrochlorids wurde i. Vak. unter Stickstoff eingeengt, der Rückstand mit 50 ccm Wasser verdünnt und das währ. Gemisch (pH 2–4) mit Äther (5–6 mal) extrahiert. Die vereinigten ätherischen Extrakte wurden mit gesätt. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. auf 20 ccm eingeengt. Nach Zugabe von Hexan schieden sich orangegelbe Kristalle von **7** aus. Ausb. 0.81 g (15%),

Schmp. 160–162°. Durch Einengen der Mutterlauge konnte man weitere Mengen von **7** gewinnen (0.21 g, 4%).

$C_{21}H_{24}N_2O_4$ (368.4) Ber. C 68.46 H 6.57 N 7.61

Gef. C 68.04 H 6.49 N 7.62

Mol.-Gew. Ber. 368.1736 Gef. 368.1733 (MS)

IR (KBr): 1685 ($C=O$ konj.); 2220 ($C\equiv N$ konj.).

NMR ($CDCl_3$): δ 3.80 (3H-s, CO_2CH_3); 3.94 (3H-s, 9-OCH₃); 3.97 (3H-s, 10-OCH₃); 6.72 (1H-s, 8-H); 7.38, 7.32 (1, 11-H); 6.23, 7.53 (1, Vinyl-H).

UV (Äthanol): λ_{max} 245, 302, 344, 448, 467 nm ($\log \epsilon$ 4.25, 3.82, 3.93, 4.67, 4.70).

MS: m/e (%) 368 (M⁺; 75); 340 (48); 339 (100); 337 (20); 314 (24); 309 (17); 307 (13); 280 (7); 270 (8).

b) 0.370 g (1 mMol) **3b** wurden in 40 ccm Eisessig mit 0.956 g (3 mMol) Quecksilber(II)-acetat eine Stde. bei 60° gerührt. Das ausgeschiedene Quecksilber(I)-acetat wurde abfiltriert, die Lösung mit 100 ccm Wasser verdünnt, mit 10proz. Na_2CO_3 -Lösung auf pH 8 eingestellt und mit Äther sorgfältig extrahiert. Die ätherische Phase wurde mit 1*n* HCl, dann mit gesätt. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. auf 5 ccm eingeengt. Nach Zugabe von Hexan wurde im Kühlschrank einige Std. stehengelassen. Die orangegelben Kristalle (0.29 g, 79%) sind mit dem unter a) hergestellten Enamin **7** identisch (IR, Schmp. Misch-Schmp.).

13. [*9.10-Dimethoxy-3a-äthyl-1.3.4.6.7.11bβ-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizinyl-(2β)-cyanessigsäure-methylester*] (**8**): Die Mutterlauge des unter 2b) hergestellten **4c**-Hydrochlorids wurde i. Vak. (Stickstoff) eingeengt, der Rückstand in 50 ccm Wasser aufgenommen und das Enamin **7**, wie unter 12. beschrieben mit Äther extrahiert. Zu der wässr. Lösung gab man 0.2*n* NH₃ in kleinen Portionen, und nach jeder Portion schüttelte man die freigesetzte Base mit Äther aus. Bei sorgfältiger Neutralisation enthielten die ersten Extrakte **4c**, die letzten beinahe reine *pseudo*-Verbindung **8** [DC, Benzol/Methanol (12: 1), R_F von **4c** 0.69, R_F von **8** 0.40]. Die hauptsächlich **8** enthaltenden Extrakte wurden vereinigt, i. Vak. eingeengt, in 5 ccm absol. Methanol gelöst, mit Methanol/HCl angesäuert und mit Äther verdünnt. Nach Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank wurden die Kristalle von **8**-Hydrochlorid abgesaugt: 0.89 g (15%).

Zur Lösung von 0.41 g **8**-Hydrochlorid in 40 ccm lauwarmem Wasser wurden 5 ccm 0.2*n* NH₃ gegeben, die ausgeschiedenen Kristalle wurden mit Äther extrahiert, getrocknet und i. Vak. unter Stickstoff eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äther/Hexan umgelöst. Ausb. 0.33 g **8** (89%). Schmp. 98.5°.

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

Gef. C 67.59 H 7.57 N 7.56

Mol.-Gew. Ber. 372.2049 Gef. 372.2044 (MS)

IR (KBr): 1740 ($C=O$); 2240 ($C\equiv N$); 2730, 2800/cm (sehr schwache Bohlmann-Banden).

IR ($CHCl_3$): 1755 ($C=O$); 2250 ($C\equiv N$); 2750/cm (sehr schwache Bohlmann-Banden).

NMR ($CDCl_3$): δ 3.87, 3.89 (9, aromat. OCH₃ und CO_2CH_3); 6.62 (1H-s, 8-H); 6.64, 6.72 ppm (1, 11-H).

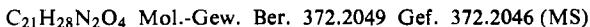
MS (s. Tab. 1).

14. [*9.10-Dimethoxy-3β-äthyl-1.3.4.6.7.11bβ-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizinyl-(2β)-cyanessigsäure-methylester*] (**5c**): Die Mutterlauge des unter 2c) hergestellten **4c**-Hydrochlorids wurde 3 Wochen im Kühlschrank stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle von **5c** konnte man von den Epimeren **4c**, **8** und **6c** leicht unterscheiden [DC, Methylchlorid/Methanol (15: 1), R_F von **4c** 0.7; R_F von **6c** 0.46, R_F von **5c** 0.43, R_F von **8** 0.4].

82 mg (0.2 mMol) **5c**-Hydrochlorid wurden in 10 ccm lauwarmem Wasser gelöst, die Lösung mit 0.2 n NH₃ alkalisiert, mit Äther extrahiert, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man kristallisierte den Rückstand aus Benzol/Hexan. Ausb. 31 mg (42%) **5c**; Schmp. 66–67°.

IR (KBr): 1740 (C=O); 2250 (C≡N); 2750, 2800/cm (schwache Bohlmann-Banden).

MS (s. Tab. 1).



18.6 mg (0.05 mMol) **5c** wurden in 2 ccm Eisessig mit 96 mg (0.3 mMol) Quecksilber(II)-acetat bei 60° ~10 Stdn. gerührt, bis das Ausgangsmaterial völlig reagiert hatte. Die Reaktion wurde mit DC verfolgt [Benzol/Methanol (12 : 1), R_F des Ausgangsprodukts 0.43, R_F des Oxydationsprodukts 0.0]. Das ausgeschiedene Quecksilber(I)-acetat wurde abfiltriert und mit Methylchlorid gewaschen. Die Lösung wurde mit wenig Natriumboranat (~5 mg) reduziert, mit Wasser gewaschen, mit 0.2 n NH₃ alkalisiert (pH 8–9) und mit Methylchlorid extrahiert. Der Extrakt war nach der Dünnschichtchromatographie einheitliches **4c**.

15. [*9,10-Dimethoxy-3a-äthyl-1,3,4,6,7,11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizinyl-(2β)-cyanessigsäure-methylester*] (**6c**): 186 mg (0.5 mMol) **8** wurden in 5 ccm Eisessig gelöst und mit 18 ccm 0.1 n Blei(IV)-acetat/Eisessig bei Raumtemperatur 24 Stdn. gerührt. Die Reaktion wurde durch DC verfolgt unter Anwendung von Benzol/Methanol (12 : 1). Nach Bedarf wurden noch einige ccm 0.1 n Blei(IV)-acetat zugegeben, bis das Ausgangsmaterial völlig reagiert hatte (R_F von 8 0.4, R_F des Oxydationsprodukts 0.0). Die Lösung wurde i. Vak. auf 5 ccm eingeengt, mit 10 ccm Methylchlorid verdünnt und bei 0° unter Röhren so viel Natriumboranat zugegeben, bis das Oxydationsprodukt reduziert war; dann wurde es mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 5 ccm Äther gelöst, und mit Methanol/HCl schwach angesäuert. Die ausgeschiedenen Kristalle von **6c**-Hydrochlorid (102 mg, 50%) wurden abgesaugt, in 10 ccm Wasser gelöst, mit 0.2 n NH₃ alkalisiert, der Niederschlag mit Äther extrahiert und i. Vak. eingedampft. Die Base wurde aus Äther/Hexan umgelöst. Ausb. 58 mg (31%) **6c**. Schmp. 138–139.5°.

IR (KBr): 1740 (C=O); 2260 (C≡N); 2730, 2810/cm (Bohlmann-Banden).

NMR (CDCl₃): δ 3.86, 3.88, 3.91 (9, aromat. OCH₃, CO₂CH₃); 6.63 (1H-s, 8-H); 6.64, 6.73 ppm (1, 11-H).

MS (s. Tab. 1).



16. [*9,10-Dimethoxy-3β-äthyl-1,3,4,6,7,11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizinyl-(2β)-formyl-essigsäure-methylester*] (**4g**) bzw. (*Z*)-*3-Hydroxy-2-[9,10-dimethoxy-3β-äthyl-1,3,4,6,7,11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizinyl-(2β)]-acrylsäure-methylester* [(*Z*)-**2b**]: Zu 3 g (7.5 mMol) **4f** in 160 ccm über Lithiumalanat frisch dest. Äther wurde bei –70° in 6 Stdn. unter Röhren (Stickstoff-Atmosphäre) eine äther. Lösung von 2.5 Äquivv. (4.6 mMol) Lithiumalanat eingetropft. Bei Zugabe des Reduktionsmittels schied sich ein voluminöser Niederschlag aus. Die Suspension wurde bei –70° 10 Stdn. weitergerührt, dann wurde unter Kühlung 20 ccm gesätt. Natriumsulfat-Lösung eingegossen und über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Man dekantierte die organische Phase und digerierte den Rückstand sorgfältig mit Äther (3 mal 30 ccm), damit sich keine Emulsion bildet. Die vereinigten ätherischen Phasen (Lösung a) enthielten nach dünnschichtchromatographischer Untersuchung **4g/2b**, **4f** und **4h** [Sättigung mit währ. NH₃, Laufmittel n-Heptan/Methyläthylketon (2 : 1), R_F von **4g/2b** 0.56, 0.45; R_F von **4f** 0.62; R_F von **4h** 0.19].

Nach der Ätherextraktion wurde der wässr. Niederschlag 5 mal mit 30 ccm Methylenchlorid gewaschen. Die Extrakte geben mit Eisen(III)-chlorid positive Reaktion (violett-rot). Die Methylenchlorid-Extrakte (Lösung b) enthielten außer **4g/2b** nur sehr wenig **4i** (R_F von **4i** 0.04).

Aus der wässr. Suspension wurde (wie unter 18. beschrieben) **4i** gewonnen.

Die Lösung b wurde nach Trocknen i. Vak. eingedampft, der ölige Rückstand in absol. Äther gelöst und abfiltriert. Nach Zugabe von 1n NaOCH₃/Methanol (~äquiv. Menge) schieden sich farblose Kristalle von **2b-Na** aus, die mit absol. Äther gewaschen wurden. Man konnte aus der ätherischen Lösung a weiteres **2b-Na** gewinnen. Das Na-Salz von **2b** war nach DC einheitlich. Ausb. 1.18 g (40%, ohne Regenerierung von **4f** berechnet).

IR (KBr): 1650 (C=O konj., C=C); 2750, 2800/cm (Bohlmann-Banden).

Das Na-Salz wurde bei Raumtemperatur in 2n Essigsäure gelöst und unter Rühren und Kühlen mit der äquiv. Menge 2n NH₃ schwach alkalisiert (pH 7.5–8). Das freigesetzte Produkt sowie der eingeengte Rückstand der Lösung b war ein Gemisch von Aldehyd- (**4g**) und Enol-Form (**2b**).

IR (KBr): 1735, 1715 (C=O Ester bzw. Keton; **4g**-Form); 1660, 1610/cm (C=O konj. und C=C; **2b**-Form);

Das rohe **4g/2b** wurde in der 3fachen Menge absol. Äther gelöst, nach Zugabe der 6fachen Menge Hexan und Stehenlassen im Kühlschrank schieden sich Kristalle von **2b** aus (28–30%), Schmp. 83–86°. (Aus der Mutterlauge konnte man mit 1n NaOCH₃ **2b-Na** zurückgewinnen.)

C21H29NO5 (375.5) Ber. C 67.18 H 7.79 N 3.73 Gef. C 66.95 H 7.85 N 3.96

IR (KBr): 1660 (C=O konj. chelat.); 1610 (C=C und aromat.); 2755, 2795, 2805/cm (Bohlmann-Banden).

NMR (CDCl₃, sofort nach dem Lösen): δ 3.79 (3H-s, CO₂CH₃); 3.83 (6H-s, aromat. OCH₃); 6.91 (1H-d, J = 12 Hz, C=CH-OH); 11.80 ppm (1H-d, J = 12 Hz, O-H).

Ließ man die Lösung von **2b** (in CHCl₃ oder in CDCl₃) stehen (72 Std.), so stellte sich das Gleichgewicht von **4g** ⇌ **2b** wieder ein (~1 : 1).

NMR (CDCl₃, 72 Std. nach dem Lösen): δ 3.79–3.83 (9, aromat. OCH₃ und CO₂CH₃); 6.92 (d, ~0.5, Vinyl-H; (*Z*)-**2b**-Form); 11.80 (d, ~0.5-OH; (*Z*)-**2b**-Form); 9.72 ppm (d, ~0.5, J = 4.5 Hz, CHO; **4g**-Form).

2.4-Dinitro-phenylhydrazone von **4g**: Schmp. 154–157° (Methanol).

C27H33N5O6 (555.6) Ber. C 58.36 H 5.99 N 12.61 Gef. C 58.46 H 6.14 N 12.55

IR (KBr): 1725 (C=O); 1620/cm (C=N).

Aus der ätherischen Lösung a wurden mit Hilfe der Säulenchromatographie 0.56 g (18.5%) Ausgangsprodukt **4f** zurückgewonnen (s. unter 17). So war die Ausbeute von **4g** /**2b** 50%, den zurückgewonnenen Teil von **4f** eingerechnet.

17. 3-Hydroxy-2-[9,10-dimethoxy-3β-äthyl-1,3,4,6,7,11ba-hexahydro-2H-benzo[*a*]chinolin-2inyl-(2β)]-propionsäure-methylester (**4h**): Nach dem Abfiltrieren des **2b-Na**-Salzes wurde die unter 16. beschriebene ätherische Lösung a mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und das Solvens i. Vak. unter Stickstoff eingedampft. Man löste den Rückstand in absol. Benzol und chromatographierte auf einer Kieselgel-Säule. Bei Entwicklung mit Benzol/Äthylacetat (10 : 1) bekam man neben dem leichter eluierbaren **4f** (0.56 g) 0.12 g (4.5%) **4h**. Schmp. 139.5–140° (Benzol/Hexan).

C21H31NO5 (377.5) Ber. C 66.83 H 8.28 N 3.71 Gef. C 66.84 H 8.26 N 3.81

IR (KBr): 1735 (C=O); 3460 (breit, OH); 2745, 2800/cm (Bohlmann-Banden).

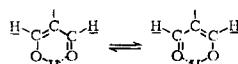
NMR (CDCl₃): δ 3.76, 3.85 (9, aromat. OCH₃ und CO₂CH₃); 4.0 (1H-s, OH); 6.60 (1H-s, 8-H); 6.70 ppm (1H-s, 11-H).

UV (Äthanol): λ_{max} 222, 284 nm (log ε 4.02, 3.59).

18. /9.10-Dimethoxy-3β-äthyl-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizinyl-(2β)-malondialdehyd [4i bzw. (Z)-2c]: Die nach der Methylenchlorid-Extraktion (unter 16.) gebliebene wäßr. Suspension wurde mit 1n HCl neutralisiert (pH 7) und 3 mal mit 30 ccm Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nach dem Trocknen i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit Benzol/Äthylacetat (5:1) auf Kieselgel gereinigt. Man erhielt 0.22 g (8.5%) 4i. Schmp. 165–166° (Benzol/Hexan).

IR (KBr): 1575, 1620/cm (C=O konj. chelat, C=C, aromat.).

NMR (CDCl₃): δ 3.83, 3.86 (6, OCH₃); 6.62 (2H-s, aromat.); 7.8–9.0 ppm (breit):



NMR (CDCl₃ + CF₃CO₂H): δ 3.80, 3.83 (6, OCH₃); 6.65 (1H-s, 8-H); 6.70 (1H-s, 11-H); 8.28 ppm (2H-s):



CHO

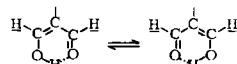
MS: m/e (%) 345 (M⁺; 44); 344 (24); 328 (17); 316 (19); 274 (M – CH – CHO; 14); 258 (22); 246 (18); 244 (11); 230 (15); 205 (100); 191 (39); 176 (14).

C₂₀H₂₇NO₄ Mol.-Gew. Ber. 345.1940 Gef. 345.1935 (MS)

Das aus Methanol/Äther umkristallisierte 4i enthält 2/3 Mol. Kristall-Methanol. Schmp. 165–166°.

C₂₀H₂₇NO₄ · 2/3 CH₃OH (366.8) Ber. C 67.80 H 8.15 N 3.82 Gef. C 67.81 H 7.90 N 3.97

NMR (CDCl₃): δ 3.45 (2H-s, CH₃OH); 3.83, 3.86 (6, OCH₃); 6.62 (2H-s, aromat.); 7.8–9.0 ppm (breit):



Zu der Lösung von 0.345 g (1 mMol) kristallisiertem 4i bzw. (Z)-2c in 10 ccm Methylenchlorid wurde 1 ccm n NaOCH₃/Methanol gegeben. Nach Eindampfen des Solvens i. Vak. wurde der feste Rückstand mit Äther gewaschen. Ausb. 0.340 g (93%) 4i- bzw. [(Z)-2c]-Na.

IR (KBr): 1540 (breit, symm. chelat. Malondialdehyd).

NMR (DMSO-d₆): δ 3.71, 3.72 (6, CH₃O); 6.60 (1H-s, 8-H); 6.67 (1H-s, 11-H); 8.44 ppm (2H-s):



19. 3-Methoxy-2-[9.10-dimethoxy-3β-äthyl-1.3.4.6.7.11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizinyl-(2β)]-acrolein (2d): 0.34 g (0.93 mMol) gepulvertes, i. Vak. über P₂O₅ getrocknetes 4i-Na wurde in absol. Benzol suspendiert und mit der äquiv. Menge Dimethylsulfat in Benzol (0.1 m) unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 Tagen zeigte die dünn-schichtchromatographische Prüfung neben 2d noch ungefähr 10% Ausgangsmaterial [Benzol/Äthylacetat (2:1), R_F von 4i-Na 0.03; R_F von 2d 0.4]. Nach Einengen des Solvens i. Vak. unter Stickstoff wurde das Rohprodukt auf einer Kieselgelsäule mit Benzol/Äthylacetat

(2 : 1) gereinigt. Die nach DC nur **2d** enthaltenen Fraktionen wurden vereinigt und i. Vak. unter Stickstoff eingedampft. Man erhielt aus Äther/Hexan 0.17 g (51%) **2d**. Schmp. 116 bis 116.5°.

$C_{21}H_{29}NO_4$ (359.4) Ber. C 70.17 H 8.13 N 3.90 Gef. C 69.57 H 8.23 N 3.96
Mol.-Gew. Ber. 359.2096 Gef. 359.2102 (MS)

IR (KBr): 1675, 1640 ($C=O$ konj., $C=C$); 2750, 2810/cm (Bohlmann-Banden).

NMR ($CDCl_3$): δ 3.85, 3.87 (9, aromat. OCH_3 , $C=CH-OCH_3$); 6.62 (1H-s, 8-H); 6.72 (1H-s, 11-H); 6.92 (1H-s, $HC=C$); 9.22 ppm (1H-s, CHO).

MS: m/e (%) 359 (M^+ ; 26); 358 (16); 344 (100); 330 (7); 328 (14); 246 (16); 205 (77); 191 (30); 190 (28); 176 (15).

UV (Äthanol): λ_{max} 251, 281 nm ($\log \epsilon$ 4.30, 4.36).

20. (*E*)-3-Methoxy-2-[9,10-dimethoxy-3 β -äthyl-1,3,4,6,7,11ba-hexahydro-2*H*-benzo[*a*]chino-lizinyl-(2*B*)-acrylsäure-methylester [(*E*)-**2a**]

a) 398 mg (1 mMol) gepulvertes, i. Vak. über P_2O_5 getrocknetes **2b**-Na wurde in 20 ccm absol. Benzol suspendiert und mit 124 mg (1 mMol) Dimethylsulfat in Benzol unter Stickstoff 40 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Man bekam eine schwach opalisierende Lösung, die nach DC nur (*E*)-**2a** enthält. Die benzolische Lösung wurde mit Eiswasser gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und i. Vak. unter Stickstoff eingedampft. Man löste den Rückstand (Rohausb. ~100%) in 5 ccm absol. Äther und verdünnte mit 10 ccm Hexan. Nach 48 Std. Stehenlassen im Kühlschrank schieden sich aus der filtrierten Lösung farblose Kristalle von (*E*)-**2a** aus. Ausb. 297 mg (76%). Schmp. 121–122.5°.

MS: m/e (%) 389 (M^+ ; 11); 388 (14); 374 (44); 260 (15); 246 (12); 205 (100); 191 (31); 190 (25); 176 (16).

$C_{22}H_{31}NO_5$ (389.5) Ber. C 67.84 H 8.02 N 3.60 Gef. C 67.74 H 7.98 N 3.60
Mol.-Gew. Ber. 389.2202 Gef. 389.2195 (MS)

IR (KBr): 1710 ($C=O$ konj.); 1645, 1630 ($C=C$); 2745, 2790, 2800/cm (Bohlmann-Banden).

IR ($CHCl_3$): 1705 ($C=O$ konj.); 1660, 1655 ($C=C$); 2750, 2800/cm (Bohlmann-Banden).
NMR ($CDCl_3$): δ 3.85 (6H-s, aromat. OCH_3); 3.73 (6, CO_2CH_3 , $C=CH-OCH_3$); 6.60 (1H-s, 8-H); 6.72 (1H-s, 11-H); 7.45 ppm (1H-s, $C=CH-OCH_3$).

UV (Äthanol): λ_{max} 234, 282 nm ($\log \epsilon$ 4.17, 3.56), Schulter bei 284 nm.

21. *Methylierung von 2b mit Diazomethan*

a) 188 mg (0.5 mMol) **2b** (Schmp. 83–86°) in 40 ccm absol. Äther wurden nach Zugabe einiger Tropfen Methanol und 20 ccm 0.5*n* ätherischer Diazomethan-Lösung im Kühlschrank 2 Tage stehengelassen; nach beendeter Reaktion zeigte das DC die Bildung von **4j**, (*E*)-**2a** und (*Z*)-**2a** [Benzol/Äthylacetat (3.5 : 1), R_F von **4j** 0.65; R_F von (*E*)-**2a** 0.5; R_F von (*Z*)-**2a** 0.38]. Die Lösung wurde i. Vak. unter Stickstoff eingedampft und der Rückstand auf einer Kieselgelsäule chromatographiert. Mit Benzol/Äthylacetat (3 : 1) wurde zuerst **4j** eluiert und nach Eindampfen des Solvens aus Äther/Hexan umgelöst. Ausb. 30 mg (16%) **4j**. Schmp. 97–105°.

$C_{22}H_{31}NO_5$ (389.5) Ber. C 67.84 H 8.02 N 3.60 Gef. C 67.96 H 8.06 N 3.77

IR (KBr): 1740 ($C=O$ Ester); 1720 ($C=O$ Keton); 1360 (CH_3-CO-); 2750, 2820/cm (Bohlmann-Banden).

NMR (CCl_4): δ 2.18, 2.21 (3, CH_3-CO-); 3.74 (9, aromat. OCH_3 , CO_2CH_3); 6.42 (1H-s, 8-H); 6.48 ppm (1H-s, 11-H).

Die das Gemisch von (*E*)-**2a** und (*Z*)-**2a** enthaltenden Fraktionen wurden nach Abdampfen des Solvens i. Vak. mittels präparativer DC [Benzol/Äthylacetat (1 : 1)] getrennt. Das rascher laufende Produkt war nach Aufarbeitung (11 mg, 5.7%) mit dem unter 20. hergestellten (*E*)-**2a** identisch (IR, Schmp., Misch-Schmp.).

Das stärker adsorbierte (*Z*)-**2a**-Produkt konnte bei der präparativen DC nur als Öl isoliert werden (5 mg, 2.5%). Es gab mit Eisen(III)-chlorid nach einigen Sekunden eine positive Reaktion (violett-rot).

IR (KBr): 1720 (C=O konj.); 1650 (C=C); 2750, 2800/cm (Bohlmann-Banden).

b) Zur Lösung von 11 mg (0.03 mMol) kristallisiertem **2b** in 3 ccm absol. Äther wurde bei -70° unter Röhren 1 ccm 0.5*n* Diazomethan/Äther getropft und 12 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten. Der Verlauf der Reaktion wurde mit DC kontrolliert. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. wurde der Rückstand aus Äther/Hexan umgelöst. So erhielt man 3 mg (26%) (*E*)-**2a**, nach IR-Spektrum, Schmp. und im chromatographischen Verhalten identisch mit dem nach 20. hergestellten Produkt.

[152/72]