

Konstitution und Synthese des (\pm)-Ankorins

Csaba Szántay*, Éva Szentirmay, Lajos Szabó und József Tamás*¹⁾

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest,
Gellért tér 4, H-1111 Budapest, Ungarn

Eingegangen am 30. Oktober 1975

Die Synthese von **2**, der vermuteten Struktur von Ankorin, zeigt, daß alle vier möglichen Stereoisomeren **2a–d** vom Naturprodukt abweichen. Durch Synthese wird für Ankorin die revidierte Konstitution **1a** bewiesen. Dazu wurde das 3,4-Dihydroisochinolinderivat **3b**, in dem in 5-Stellung eine Benzyloxygruppe enthalten ist, mit 3-Äthyl-3-buten-2-on zu **6a** umgesetzt, dessen Ketogruppe durch Wittig-Horner-Reaktion und anschließende Reduktionsschritte abgewandelt wurde.

Structure and Synthesis of (\pm)-Ankorine

The attempted synthesis of ankorine with the assumed structure **2** revealed that all four possible stereoisomers **2a–d** differ from the natural product. For ankorine the revised structure **1a** is proved by synthesis starting from the 3,4-dihydroisochinoline **3b**, which contains a benzyloxy group at C-5. **3b** reacts with 3-ethyl-3-buten-2-one to give **6a**, the keto group of which is submitted to a Wittig-Horner-reaction and subsequent reduction steps.

Im Laufe unserer Untersuchungen zur Synthese der Alkaloide von *Alangium lamarckii* haben wir festgestellt, daß dem Ankorin¹⁾ nicht die Formel **2**¹⁾, sondern Formel **1a** zukommt²⁾.

Wir haben alle vier möglichen Racemate von **2** dargestellt, von denen keines dem natürlichen Material entsprach. Unter Einbeziehung der früheren Abbauergebnisse sowie nach den eigenen massenspektroskopischen Untersuchungen mußte der Naturstoff die Struktur **1** besitzen. Im folgenden beschreiben wir die Synthese von **1** und der Stereoisomeren **2a–d**.

In beiden Fällen setzten wir die nach der Literatur^{3,4)} dargestellten Derivate **3a** bzw. **b** des 3,4-Dihydroisochinolins mit 3-Äthyl-3-buten-2-on⁵⁾ um. Die Konstitution des entstandenen, thermodynamisch stabilen⁶⁾ Benzo[*a*]chinolizidin-Derivats **4a** wurde durch Überführung in das bekannte **4d**⁵⁾ bewiesen. Nach Entfernen der Benzyl-Gruppe des Ketons **4a** durch katalytische Hydrierung erhielten wir das Hydroxyderivat **4b**, dessen

*¹⁾ Laboratorium für Strukturchemische Untersuchung der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest.

¹⁾ ^{1a)} B. Dasgupta, J. Pharm. Sci. **54**, 481 (1965). – ^{1b)} A. R. Battersby, R. S. Kapil, D. S. Bhakuni, S. P. Popli, J. R. Merchant und S. S. Salgar, Tetrahedron Lett. **1966**, 4965.

²⁾ Cs. Szántay, E. Szentirmay und L. Szabó, Tetrahedron Lett. **1974**, 3725.

³⁾ A. Brossi, F. Schenker, R. Schmidt, R. Banziger und W. Leimgruber, Helv. Chim. Acta **49**, 403 (1966).

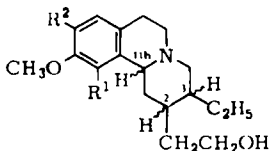
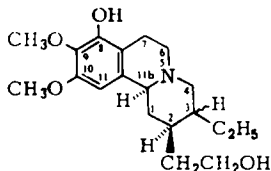
⁴⁾ T. Kametani, S. Kano, Y. Watanabe und T. Kikuchi, Yakugaku Zasshi **87**, 406 (1967).

⁵⁾ D. Beke und Cs. Szántay, Chem. Ber. **95**, 2132 (1962).

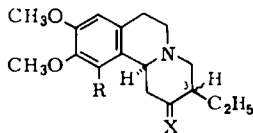
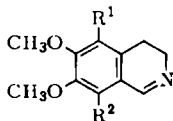
⁶⁾ Cs. Szántay und J. Rohály, Magy. Kem. Foly. **70**, 478 (1964) [C. A. **63**, 2861 f. (1965)].

Reaktion mit 5-Chlor-1-phenyl-tetrazol⁷⁾ und Reduktion des entstandenen Äthers **4c** das Derivat **4d** mit bekannter Konfiguration^{5,8)} ergab.

Die Reaktion des Benzo[*a*]chinolizidin-ketons **4b** mit (Äthoxycarbonylmethylen)-triphenylphosphoran ergab den ungesättigten Ester **4e**. Die mit dem Wittig-Reagens ablaufende Reaktion ist dadurch bemerkenswert⁸⁾, daß sich dabei die Konfiguration des neben der Oxogruppe befindlichen chiralen Kohlenstoffatoms nicht ändert. Dasselbe Produkt wurde bei der Reaktion⁹⁾ von **4b** mit Phosphonoessigsäureester erhalten; auch hier wurde trotz Anwesenheit eines basischen Katalysators keine Epimerisierung hervorgerufen.



| | 3-H | | R ¹ | R ² | 11b-H | 2-H | 3-H |
|-----------|---------------------------|-----------|------------------|-------------------|----------|----------|----------------------------|
| 1a | β (<i>normal</i>) | 2a | OH | CH ₃ O | α | α | β (<i>normal</i>) |
| b | α (<i>allo</i>) | b | OH | CH ₃ O | α | β | β (<i>epiallo</i>) |
| | | c | OH | CH ₃ O | α | α | α (<i>allo</i>) |
| | | d | OH | CH ₃ O | β | α | β (<i>pseudo</i>) |
| | | e | H | CH ₃ O | α | α | β (<i>normal</i>) |
| | | f | OCH ₃ | OH | α | α | β |



| | R ¹ | R ² | | R | X | 3-H |
|-----------|--|--|-----------|--|-------------------------|----------|
| 3a | H | OCH ₂ C ₆ H ₅ | 4a | OCH ₂ C ₆ H ₅ | O | β |
| b | OCH ₂ C ₆ H ₅ | H | b | OH | O | β |
| | | | c | 1-Phenyl- 5-tetrazolyl- oxy | O | β |
| | | | d | H | O | β |
| | | | e | OH | CHCO ₂ At | β |
| | | | f | OH | CHCO ₂ Me | β |
| | | | g | OH | C(CN)CO ₂ Me | α |

⁷⁾ W. Musliner und J. W. Gates, J. Amer. Chem. Soc. **88**, 4272 (1966).

⁸⁾ H. T. Openshaw und N. Whittaker, J. Chem. Soc. **1963**, 1461.

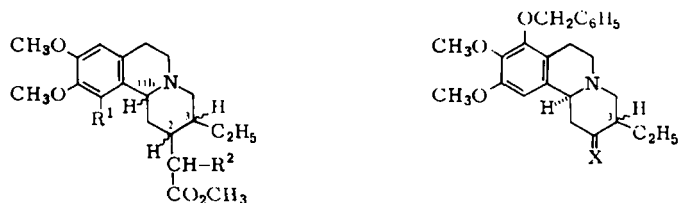
⁹⁾ Cs. Szántay, L. Tóke und P. Kolonits, J. Org. Chem. **31**, 1447 (1966).

Bei der katalytischen Hydrierung des ungesättigten Esters **4f** entstehen der zur *normal*-Reihe gehörende Essigsäureester **5a** und der zur *epiallo*-Reihe gehörende Ester **5b** in nahezu gleichen Mengen. Beide konnten dünn-schichtchromatographisch getrennt und mit Hilfe der Massenspektren zugeordnet werden. Die *normal*-Konfiguration des Esters **5a** wurde auch chemisch bewiesen, indem wir ihn mit Hilfe des oben zitierten Verfahrens⁷⁾ in die Verbindung **5e** mit bekannter Konfiguration umgewandelt haben.

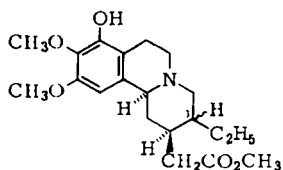
Bei der Kondensation des Ketons **4b** mit Methyl-cyanacetat trat an C-3 Epimerisierung ein^{8,10)}, und es entstand der ungesättigte Nitrilester **4g**. Bei der Reduktion der semicyclischen Doppelbindung dieser Verbindung mit Natriumborantat bildete sich erwartungsgemäß¹¹⁾ stereoselektiv ein Nitrilester mit *allo*-Konfiguration, dessen Hydrolyse und nachfolgende Veresterung den Essigsäureester **5c** mit *allo*-Konfiguration lieferte.

Zur Darstellung des vierten Racemats – des *pseudo*-Stereoisomeren – wurde **5a** mit *normal*-Konfiguration mittels Hg^{II}-Acetat oxidiert, und danach das entstandene Imonium-Salz mit Zinkstaub und Salzsäure reduziert. Die Mischung des *normal*- und des *pseudo*-Esters (**5d**) wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie getrennt, die Komponenten wurden auf Grund ihrer Massenspektren identifiziert.

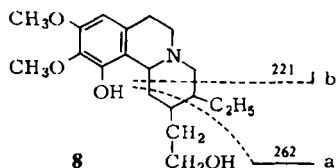
Alle vier stereoisomeren Ester **5a** – **d** wurden mit LiAlH₄ zu den Alkoholen reduziert, deren Konfigurationen mit denen der Ausgangssubstanzen übereinstimmten. Das dünn-schichtchromatographische und massenspektroskopische Verhalten der so gewonnenen



| | R ¹ | R ² | 11b-H | 2-H | 3-H | | X | 3-H | |
|-----------|----------------|----------------|-------|-----|-----|--------------------|-----------|----------------------|---|
| 5a | OH | H | α | α | β | (<i>normal</i>) | 6a | O | β |
| b | OH | H | α | β | β | (<i>epiallo</i>) | b | CHCO ₂ Me | β |
| c | OH | H | α | α | α | (<i>allo</i>) | c | CHCO ₂ Me | α |
| d | OH | H | β | α | β | (<i>pseudo</i>) | | | |
| e | H | H | α | α | β | (<i>normal</i>) | | | |
| f | OH | CN | α | α | α | (<i>allo</i>) | | | |



| | 3-H |
|-----------|---------------------|
| 7a | β (<i>normal</i>) |
| b | α (<i>allo</i>) |



¹⁰⁾ A. Brossi und O. Schnider, *Helv. Chim. Acta* **45**, 1899 (1962).

¹¹⁾ ^{11a)} Cs. Szántay und M. Bérczay-Beke, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1405. – ^{11b)} J. C. Richert, *J. Org. Chem.* **30**, 324 (1965).

epimeren Alkohole **2a–d** zeigte – im Vergleich zum natürlichen Ankorin – wesentliche Unterschiede.

Die Essigsäureester **5a–d** und die Alkohole **2a–d** zeigten auf der Dünnschichtplatte die durch *Philipson* und *Shellard* beschriebene¹²⁾ von der Konfiguration abhängige Reihenfolge.

Als sehr interessant erwies sich das massenspektroskopische Verhalten der Stereoisomeren. Bei unseren früheren Untersuchungen haben wir einen Zusammenhang zwischen der Konfiguration und den Intensitätsverhältnissen einiger Ionen in den Massenspektren¹³⁾ der Corynantheidin- und Despyrrolo-corynantheidin-Epimeren festgestellt. Nach unseren Beobachtungen gelten diese Erfahrungen auch für 11-Hydroxybenzo[*a*]chinolizidin-Derivate. Die vier Stereoisomeren **2a–d** ergaben auch in diesem Fall dieselben Bruchstücke. Das Intensitätsverhältnis der durch die Spaltung a bzw. b in **8** entstandenen Ionen mit den Massenzahlen 262 und 221 wird von der sterischen Position der Substituenten wesentlich beeinflusst.

Dieses Verhältnis (a/b) ist bei den *allo*- und *epiallo*-Verbindungen, d. h. den Derivaten mit *cis*-Stellung der 2,3-Substituenten, sehr ähnlich, aber wesentlich verschieden von den bei den *normal*- bzw. *pseudo*-Isomeren gefundenen Werten, die wiederum sehr nahe beieinander liegen (siehe Tabelle). Eine damit übereinstimmende Korrelation wurde auch in den Massenspektren des Dihydroprotoemetins (**2e**) mit *normaler* Struktur¹⁴⁾ und dessen *allo*- bzw. *pseudo*-Isomeren gefunden (Tabelle). Hier führen die a- bzw. b-Spaltungen zu den Ionen mit $m/e = 246$ bzw. 205.

Tab.: Die Auswirkung der Konfiguration auf das Intensitätsverhältnis der durch die Spaltung a und b (s. **8**) entstandenen Fragment-Ionen

| | a/b | | | |
|-------------------------------|---------------|---------------|-------------|----------------|
| | <i>normal</i> | <i>pseudo</i> | <i>allo</i> | <i>epiallo</i> |
| 2a–d | 0.76 | 0.71 | 0.48 | 0.37 |
| 5a–d | 1.00 | 1.00 | 0.37 | 0.47 |
| 2e bzw. dessen Isomere | 1.02 | 0.90 | 0.45 | – |
| 7a–b | 2.00 | – | 1.10 | – |
| 1a–b | 1.10 | – | 0.75 | – |

Bei den Massenspektren der vier isomeren Alkohole **2a–d** weichen die Intensitätsverhältnisse wesentlich von jenem ab, das wir im Falle des natürlichen Ankorins festgestellt hatten. Bei jedem der vier Isomeren stellt das Ion 221 den Basispeak (Spaltung b) dar, während im Falle des Ankorins das intensivste Ion $M - 1$ ist, das durch Abspaltung des 11b-Wasserstoffs entstanden ist²⁾. In dieser Hinsicht ähnelt Ankorin mehr dem Dihydroprotoemetin (**2e**). Andererseits kann bei den Verbindungen **2a–d** und **5a–d** die große relative Häufigkeit der Spaltung des Ringes C und insbesondere das Entstehen der Ionen 221 nur eine Folge der OH-Gruppe am C-11 sein, wenn man sie mit Dihydro-

¹²⁾ J. D. *Philipson* und E. J. *Shellard*, *J. Chromatogr.* **31**, 427 (1967).

¹³⁾ M. *Bárczay-Beke*, G. *Dörnyei*, J. *Tamács* und Cs. *Szántay*, *Chem. Ber.* **105**, 3244 (1972).

¹⁴⁾ A. R. *Battersby* und B. J. T. *Harper*, *J. Chem. Soc.* **1959**, 1748.

protoemetin vergleicht. Ähnliche Intensitätsverhältnisse kann man auch bei **2f** finden, das an C-11 eine Methoxy-Gruppe enthält¹⁵⁾.

Aus dem oben Gesagten folgt, daß das natürliche Ankorin an C-11 keinen Substituenten besitzt.

Bei der Synthese der neuen Struktur **1** ließen wir das Keton **6a**, das wir aus dem Dihydroisochinolin **3b** erhielten, mit (Diäthoxyphosphoryl)essigsäure-methylester reagieren. Wegen der Anwesenheit des basischen Katalysators trat eine teilweise Epimerisierung ein, und es entstand eine Mischung von zwei ungesättigten Estern (**6b, c**) im Verhältnis von ungefähr 4 : 1, die wir durch präparative Dünnschichtchromatographie trennten. Die einheitlichen ungesättigten Ester haben wir durch katalytische Hydrierung gesättigt und debenzilyliert. So kamen wir zu den *normal*- bzw. *allo*-Essigsäureester-Derivaten **7a** und **b**, deren Konstitution, in Analogie zu dem oben Gesagten, massenspektroskopisch und dünnschichtchromatographisch nachgewiesen wurde.

Die Ester wurden mit LiAlH_4 zum *normal*- (**1a**) bzw. *allo*-Alkohol (**1b**) reduziert. (\pm)-**1a** war erwartungsgemäß im Infrarot-, NMR- und Massen-Spektrum mit dem natürlichen Ankorin identisch.

Die von uns früher vorgeschlagene Konstitution²⁾ wurde später auch von Fujii und Mitarbb.¹⁶⁾ bestätigt.

Wir danken Herrn Dr. P. Kolonits und seinen Mitarbeiterinnen für die IR- und NMR-Spektren. Ebenso sind wir Fräulein K. Angler für technische Hilfe und Frau Dr. I. Batta-Balogh und ihren Mitarbeiterinnen für die Mikroanalysen zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

UV-Spektren: Unicam SP 700. — IR-Spektren: Perkin-Elmer 421 bzw. Spektromon 2000. — ¹H-NMR-Spektren: Perkin-Elmer R 12 (60 MHz, TMS als innerer Standard). — Massenspektren: AEI MS 902, 70 eV. — Dünnschichtchromatographie (DC): inaktives Kieselgel G (Merck). Die Flecken wurden mit Jod entwickelt. Präparative Dünnschichtchromatographie (präp. SC): Kieselgel PF₂₅₄₊₃₆₆ (Merck).

1. *3 α -Äthyl-11-benzyloxy-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11ba-hexahydrobenzo[a]chinolizin-2-on* (**4a**): 2.34 g (8 mmol) **3a**¹⁷⁾ in 8 ml Äthanol wurden mit 3.5 g (12 mmol) (2-Acetylbutyl)trimethylammoniumjodid 4 h unter Rückfluß gekocht; dann wurde zur Hälfte eingedampft. Nach Abkühlen wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 1.99 g (63 %), Schmp. 95–97°C. — IR (KBr): 1705 (C=O); 2800 cm^{-1} (Bohlmann-Banden).

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (395.5) Ber. C 72.88 H 7.39 N 3.54 Gef. C 72.67 H 7.44 N 3.56

2. *3 α -Äthyl-11-hydroxy-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11ba-hexahydrobenzo[a]chinolizin-2-on* (**4b**): 0.30 g (0.75 mmol) **4a** wurden in 25 ml Äthanol mit 10proz. Palladium/Kohle (0.30 g) hydriert. Nach Aufnahme der ber. Menge Wasserstoff wurde die Lösung filtriert, i. Vak. eingedampft und das zurückbleibende Öl aus Essigester auskristallisiert. 0.20 g (90 %) hellgelbe Kristalle, Schmp.

¹⁵⁾ Die Massenspektren von **2a–d** sowie des natürlichen Ankorins siehe in Lit.²⁾, der Verbindungen **5a–d** sowie **1a, b** im Experimentalteil.

¹⁶⁾ ^{16a)} T. Fujii, Sh. Yoshifuji und K. Yamada, Tetrahedron Lett. **1975**, 1527. — ^{16b)} Sh. Yoshifuji und T. Fujii, ebenda **1975**, 1965.

¹⁷⁾ 8-Benzyloxy-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (**3a**) wurde nach Bossi³⁾ hergestellt. Die 8- und 6-Benzyloxy-Isomeren haben wir als Salicylat-Salze durch fraktionierte Kristallisation getrennt.

155 °C. — IR (KBr): 3250 (OH); 1690 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.25 (1 H, s, 8-H); 3.82–3.85 ppm (6 H, s, OCH_3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ (304.4) Ber. C 67.08 H 7.29 N 4.60 Gef. C 66.87 H 7.50 N 4.61

3. *Strukturbeweis von 4b*: Die 11-Hydroxy-Gruppe wurde nach Musliner und Gares⁷⁾ entfernt. Dazu wurde die Lösung von 500 mg **4b** in 15 ml absol. Aceton mit 0.34 g (2.13 mmol) 5-Chlor-1-phenyltetrazol und trockenem Kaliumcarbonat 40 h unter Feuchtigkeitsausschluß gekocht. Nach Abfiltrieren und Abdampfen i. Vak. nahm man den Rückstand in Methylenchlorid auf und schüttelte mit 4proz. Natronlauge aus. Den Eindampfrückstand kristallisierte man aus Essigester und erhielt 378 mg (51 %) *3 α -Äthyl-9,10-dimethoxy-11-(1-phenyl-5-tetrazolyloxy)-1,3,4,6,7,11ba-hexahydrobenzo[a]chinolizin-2-on (4c)* vom Schmp. 158–160 °C. 300 mg dieses Ketons wurden in 100 ml Äthanol über 10proz. Palladium/Kohle (0.50 g) bei 40 °C und 2–3 at hydriert (etwa 10 h). Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt durch präp. SC gereinigt. Das Hauptprodukt war mit dem früher von uns⁹⁾ hergestellten *3 α -Äthyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11ba-hexahydrobenzo[a]chinolizin-2-on (4d)* identisch.

4. (*3 α -Äthyl-11-hydroxy-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizin-2-yliden*)essigsäure-äthylester (**4e**)

a) Die Lösung von 4.72 g (40 mmol) Kalium-*tert*-butylat und 10.44 g (46 mmol) (Diäthoxyphosphoryl)essigsäure-äthylester in 10 ml absol. DMF wurde bei Raumtemp. unter Stickstoff in eine Lösung von 1.23 g (4.03 mmol) **4b** in 10 ml absol. DMF gegossen. Man ließ 5 h bei Raumtemp. stehen, goß dann auf 30 ml 5proz. eiskalte Salzsäure, extrahierte bei pH 8.5 mit Äther, wusch den Extrakt mit Wasser, trocknete und kristallisierte den Eindampfrückstand (1.25 g, 82 %) aus Hexan um. Ausb. 1.05 g (70 %) **4e**, Schmp. 117–118 °C. — IR (KBr): 3440 (OH); 1725 ($\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$); 1645 cm^{-1} (C=C). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.22 (1 H, s, 8-H); 5.63 (1 H, s, arom. OH); 3.86–3.83 ppm (6 H, s, OCH_3).

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (384.5) Ber. C 65.60 H 7.86 N 3.64 Gef. C 65.92 H 7.66 N 3.93

b) Die Schmelze von 0.20 g (0.62 mmol) **4b** mit 0.27 g (0.78 mmol) (Äthoxycarbonylmethylen)triphenylphosphoran wurde 4 h unter Stickstoff auf 150 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde der Rückstand mit Äther angerieben, filtriert und die Lösung mit 20proz. Salzsäure ausgeschüttelt. Die wäbr. Phase wurde mit gesätt. Natriumcarbonat-Lösung alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der nach Eindampfen verbleibende Rückstand wurde durch präp. SC getrennt (Benzol/Methanol 8:2). Das Hauptprodukt war mit dem nach a) hergestellten Material identisch.

5. (*3 α -Äthyl-11-hydroxy-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizin-2-yliden*)essigsäure-methylester (**4f**): Wie bei **4e** aus **4b** und (Diäthoxyphosphoryl)essigsäure-methylester. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 125–127 °C (Methanol). — IR (KBr): 3400 (OH); 1725 (CO_2CH_3); 1640 cm^{-1} (C=C).

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (361.4) Ber. C 66.45 H 7.53 N 3.87 Gef. C 66.54 H 7.80 N 3.80

6. (*3 α -Äthyl-11-hydroxy-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinoliziny-2 β -und -2 α -yl*)essigsäure-methylester (**5a** und **b**): 634 mg (1.7 mmol) **4f** wurden in methanol. Lösung über 10proz. Palladium/Kohle hydriert. Nach Abfiltrieren wurde i. Vak. eingengt und aus Äther/Petroläther umkristallisiert: Gemisch von **5a** und **b**, das durch dreimalige präp. SC (Benzol/Methanol 9:1) getrennt wurde. R_f **5a** > **5b**.

5a: Schmp. 82 °C (Äther/Petroläther), 260 mg (40 %). — IR (KBr): 3420 (OH); 1740 cm^{-1} (CO_2CH_3). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.23 (1 H, s, 8-H); 3.87 (3 H, s, 9- OCH_3); 3.83 ppm (3 H, s, 10- OCH_3). — MS: m/e (%) 363 (M^+ , 68); 362 (58); 348 (25); 334 (14); 290 (45); 262 (100); 221 (100); 207 (90); 192 (16).

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ (363.2) Ber. C 66.09 H 8.04 N 3.85 Mol.-Masse 363.2046
Gef. C 66.19 H 7.89 N 3.60 Mol.-Masse 363.2040 (MS)

5b: Schmp. 84°C (Äther/Petroläther), 250 mg (40%). – IR (KBr): 3420 (OH); 1740 cm⁻¹ (CO₂CH₃). – MS: *m/e* (%) 363 (M⁺, 35); 362 (29); 348 (11); 334 (5.6); 306 (7); 290 (22); 262 (47); 221 (100); 207 (62); 192 (9.8).

C₂₀H₂₉NO₅ (363.2) Ber. C 66.09 H 8.04 N 3.85 Mol.-Masse 363.2046
Gef. C 66.36 H 7.78 N 3.80 Mol.-Masse 363.2048 (MS)

7. (*3β*-Äthyl-11-hydroxy-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11*β*a-hexahydro-2*H*-benzo[*a*]chinolizin-2*β*-yl)essigsäure-methylester (**5c**): Eine Lösung von 3.05 g (10 mmol) **4b**, 1.48 g (15 mmol) Cyanessigsäure-methylester, 0.3 g Ammoniumacetat und 0.34 ml Essigsäure in 8 ml absol. Toluol wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt und das sich bildende Wasser kontinuierlich entfernt. Man gab weitere 0.99 g (10 mmol) Cyanessigsäure-methylester, 100 mg Ammoniumacetat und 0.1 ml Eisessig zu, kochte noch 1 h und destillierte dann die Lösungsmittel ab. Der Rückstand wurde bei pH 8.5 zwischen Wasser und Äther verteilt. Das nach Eindampfen der Ätherphase verbleibende Rohprodukt (3.22 g, 83 %) kristallisierte man aus Petroläther und erhielt 3.04 g **4g**, Schmp. 142 – 148°C.

C₂₁H₂₆N₂O₅ (386.4) Ber. C 65.26 H 6.78 N 7.25 Gef. C 65.21 H 6.83 N 7.40

Zur Lösung von 1.43 g (3.71 mmol) **4g** in 14 ml Methanol wurden unter Rühren bei 0–5°C während 3 h 160 mg (4.3 mmol) Natriumborant in kleinen Portionen gegeben, bis das Ausgangsmaterial verschwunden war. Nach Zersetzen mit Eisessig, Eindampfen und Verteilen bei pH 8.5 zwischen Wasser und Äther wurde aus der Ätherphase 1.00 g (66 %) ölige Base erhalten. Das Oxalat von **5f** schmolz bei 207°C (aus Äthanol).

C₂₁H₂₈N₂O₅ · C₂H₂O₄ (478.4) Ber. C 57.72 H 6.32 N 5.85 Gef. C 57.60 H 6.20 N 5.92

Die Lösung von 350 mg des Oxalats in 10 ml 15proz. Natronlauge wurde 1 h bei Raumtemp. stehengelassen, dann mit Salzsäure angesäuert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 5 ml absol. DMF bei 160°C 1 h erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Rohprodukt in Methanol suspendiert, die abfiltrierte Lösung durch präp. SC (Benzol/Methanol 9:1) gereinigt und das erhaltene (*3β*-Äthyl-11-hydroxy-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11*β*a-hexahydro-2*H*-benzo[*a*]chinolizin-2*β*-yl)acetanitril durch IR- und Massen-Spektren charakterisiert. – IR (KBr): 3400 (OH); 2280 cm⁻¹ (C≡N). – MS: *m/e* (%) 330 (M⁺, 70); 329 (48); 290 (96); 274 (70); 262 (55); 221 (100); 207 (65).

C₁₉H₂₆N₂O₃ Mol.-Masse Ber. 330.1943 Gef. 330.1938 (MS)

31 mg des vorstehend erhaltenen Materials wurden in 5 ml mit HCl gesätt. absol. Methanol 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. wurde die Lösung des Rückstands in Wasser bei pH 8.5 mit Äther extrahiert. So erhielt man 24 mg **5c**, die man leicht von den Epimeren **5a**, **b** und **d** durch DC und MS unterscheiden konnte. – IR (KBr): 3350 (OH); 1738 cm⁻¹ (CO₂CH₃). – MS: *m/e* (%) 363 (M⁺, 36); 362 (27); 348 (9.3); 334 (4.6); 290 (22); 262 (37); 221 (100); 207 (38); 192 (7.5).

C₂₀H₂₉NO₅ (363.2) Ber. C 66.09 H 8.04 N 3.85 Mol.-Masse 363.2046
Gef. C 66.20 H 8.14 N 3.78 Mol.-Masse 363.2040 (MS)

8. (*3α*-Äthyl-11-hydroxy-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11*β*β-hexahydro-2*H*-benzo[*a*]chinolizin-2*β*-yl)essigsäure-methylester (**5d**): Die Lösung von 87.8 mg (0.241 mmol) **5a** in 6 ml Eisessig wurde mit 0.318 g Quecksilber(II)-acetat bei 60°C so lange gerührt, bis das Ausgangsmaterial vollständig oxidiert war (80 min). Nach Abfiltrieren wurde die Lösung bei 100°C mit Schwefelwasserstoff gesättigt, dann wurde wieder filtriert und i. Vak. eingedampft. Zur Lösung des Rückstandes in einem Gemisch von 3.0 ml Aceton, 0.6 ml Wasser und 0.8 ml 10proz. Salzsäure wurden 12 mg Quecksilber(II)-chlorid und 12 mg Eisen(III)-chlorid, dann 300 mg Zinkstaub gegeben. Nach 5 h Rühren bei Raumtemp. wurde mit Natriumcarbonat-Lösung alkalisiert und mit Methylenchlorid extra-

hiert. Das Rohprodukt (68.9 mg) lieferte nach DC-Trennung 11.7 mg (29 %) **5d** neben **5a** (Benzol/Methanol 95:5, dreimal entwickelt). R_F **5a** > **5d**. – IR (KBr): 3350(OH); 1730 cm^{-1} (CO_2CH_3). – MS: m/e (%) 363 (M^+ , 71); 362 (54); 348 (24); 334 (14); 332 (18); 306 (22); 290 (38); 262 (100); 221 (100); 207 (65).

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ (363.2) Ber. C 66.09 H 8.04 N 3.85 Mol.-Masse 363.2046
Gef. C 66.21 H 8.00 N 3.91 Mol.-Masse 363.2050 (MS)

9. (\pm)-2-(3 α -Äthyl-11-hydroxy-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizin-2 α -yl)äthanol (**2b**): Zur Suspension von 2.0 g Lithiumalanat in 120 ml absol. Äther wurde unter Rühren eine äther. Lösung von 0.55 g (1.45 mmol) **5b** getropft. Nach 2.5 h Rückflußkochen wurde der Überschuß an Alanat mit 40 ml Essigester/Wasser (1:1) zersetzt, der Niederschlag abfiltriert und in 50proz. Schwefelsäure gelöst. Die Lösung wurde bei pH 8.5 mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten äther. Lösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Nach Kristallisation aus Methanol Ausb. 0.33 g (68 %), Schmp. 206–207°C. – IR (KBr): 3200 bis 3100 (OH); 1005 cm^{-1} (C–O (H)). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.18 (1 H, s, 8-H); 3.78–3.75 ppm (6 H, arom. OCH_3). – MS: m/e (%) 335 (M^+ , 34); 334 (25); 290 (10); 262 (37); 221 (100); 207 (47); 206 (11); 192 (8.7).

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (335.2) Ber. C 68.03 H 8.71 N 4.17 Mol.-Masse 335.2096
Gef. C 67.79 H 8.57 N 4.26 Mol.-Masse 335.2088 (MS)

10. (\pm)-2-(3 α - und 3 β -Äthyl-11-hydroxy-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11ba-hexahydro-2H-benzo[a]chinolizin-2 β -yl)äthanol (**2a** und **c**) sowie (\pm)-2-(3 α -Äthyl-11-hydroxy-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11 β -hexahydro-2H-benzo[a]chinolizin-2 β -yl)äthanol (**2d**): **5a**, **c** bzw. **d** wurden mit Lithiumalanat, wie unter 9. beschrieben, reduziert. Relative R_F -Werte: **2c** > **2a** > **2b** > **2d** (Benzol/Methanol 95:5, dreimal entwickelt).

2a: Schmp. 115–117°C (Methanol/Äther), Ausb. 85 %. – MS: m/e (%) 335 (M^+ , 75); 334 (58); 306 (11); 290 (14); 278 (16); 262 (76); 248 (10); 221 (100); 207 (69); 192 (11).

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ Mol.-Masse Ber. 335.2096 Gef. 335.2088 (MS)

2c: Schmp. 110–112°C (Äther), Ausb. 78 %. – IR (KBr): 3350 cm^{-1} (OH). – MS: m/e (%) 335 (M^+ , 40); 334 (30); 306 (5); 290 (13); 262 (48); 221 (100); 207 (71).

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ Mol.-Masse Ber. 335.2096 Gef. 335.2098 (MS)

2d: Schmp. 112–114°C (Äther), Ausb. 83 %. – MS: m/e (%) 335 (M^+ , 58); 334 (51); 320 (6); 306 (10); 304 (8); 290 (15); 278 (13); 262 (71); 221 (100); 207 (64).

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ Mol.-Masse Ber. 335.2096 Gef. 335.2088 (MS)

11. 5-Benzoyloxy-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin-hydrochlorid (**3b**·HCl): 13.8 g (41.3 mmol) ameisensaures 2-(2-Benzoyloxy-3,4-dimethoxyphenyl)äthylamin⁴⁾ wurden unter Argon bei 150 bis 160°C 3 h i. Vak. erhitzt. Nach Abkühlen löste man den Rückstand in Chloroform und versetzte unter Rühren bei 0–4°C mit 21 g Phosphoroxchlorid in 200 ml Chloroform. Nach 48 h im Kühlschrank wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Eiswasser behandelt und mit Äther ausgeschüttelt. Die wäbr. Phase wurde alkalisch gemacht und mit Äther (5 \times 100 ml) erneut extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen schüttelte man mit gesätt. Natriumchlorid-Lösung und dampfte i. Vak. zur Trockne: 2.95 g (24 %) öliges **3b**. Das **3b**-Hydrochlorid schmolz bei 114°C. – IR (KBr): 1645 cm^{-1} (C=C). – MS: m/e (%) 297 (M^+ , 20); 282 (4); 206 (12); 167 (10); 120 (15); 91 (100).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (297.1) Ber. C 64.76 H 6.04 N 4.19 Mol.-Masse 297.1365
Gef. C 64.86 H 6.07 N 4.09 Mol.-Masse 297.1369 (MS)

12. 3 α -Äthyl-8-benzyloxy-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11ba-hexahydrobenzo[*a*]chinolizin-2-on (**6a**): 2.39 g (7.13 mmol) **3b**-Hydrochlorid in 20 ml absol. Äthanol wurden mit 1.5 ml (15 mmol) 3-Äthyl-3-buten-2-on unter Rückfluß gekocht, bis das Ausgangsmaterial verschwunden war (\approx 60 h, DC: Benzol/Methanol 8 : 2). Nach Alkalisieren mit 10proz. Natriumcarbonat-Lösung wurde die ölige Base **6a** in das Hydrochlorid übergeführt und dieses aus Methanol/Äther umkristallisiert. Ausb. 0.43 g (15 %), Schmp. 182–183°C.

$C_{24}H_{29}NO_4 \cdot HCl$ (431.9) Ber. C 66.73 H 7.00 N 3.24 Gef. C 66.52 H 6.95 N 3.33

Die aus dem Salz wieder freigesetzte Base schmolz bei 93–94°C. – IR (KBr): 2700–2800 (Bohlmann-Banden); 1705 cm^{-1} (C=O). – MS: *m/e* (%) 395 (M^+ , 60); 394 (35); 352 (45); 311 (20); 304 (100); 274 (10); 246 (8); 206 (17); 91 (80); 65 (10).

$C_{24}H_{29}NO_4$ Mol.-Masse Ber. 395.2096 Gef. 395.2099 (MS)

13. (3 α - und 3 β -Äthyl-8-benzyloxy-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11ba-hexahydro-2H-benzo[*a*]chinolizin-2-yliden)essigsäure-methylester (**6b** und **c**): Die Lösung von 91 mg (0.23 mmol) **6a** in 2 ml absol. DMF wurde in eine Lösung von 0.26 g (2.2 mmol) Kalium-*tert*-butylat und 0.7 ml (3 mmol) (Diäthoxyphosphoryl)essigsäure-methylester in 2 ml absol. DMF gegossen. Das Gemisch wurde 18 h bei Raumtemp. stehengelassen, dann mit Eiswasser versetzt und der ausgeschiedene Niederschlag sofort unter Eiskühlung abgesaugt. Ausb. 93 mg (90 %) Gemisch von **6b** und **c** (Verhältnis 4 : 1). Dieses wurde durch präp. SC getrennt (Benzol/Methanol 95 : 5, R_F **6c** > **6b**).

Die öligen Ester wurden in die Hydrochloride übergeführt.

6b-Hydrochlorid: Schmp. 152°C. – IR (KBr): 2800–2730 (Bohlmann-Banden); 1710 (CO_2CH_3); 1635 cm^{-1} (C=C). – MS: *m/e* (%) 451 (M^+ , 70); 450 (25); 436 (11); 422 (40); 420 (20); 392 (50); 378 (20); 360 (100); 311 (20); 309 (40); 91 (80).

$C_{27}H_{33}NO_5 \cdot HCl$ (487.9) Ber. C 66.45 H 7.02 N 2.87 Mol.-Masse 451.5380
Gef. C 66.28 H 6.95 N 2.61 Mol.-Masse 451.5420 (MS)

6c-Hydrochlorid: Schmp. 156–158°C. – IR (KBr): 2800–2730 (Bohlmann-Banden); 1710 (CO_2CH_3); 1635 cm^{-1} (C=O). – MS: wie **6b**.

$C_{27}H_{33}NO_5 \cdot HCl$ (487.9) Ber. C 66.45 H 7.02 N 2.87 Mol.-Masse 451.5380
Gef. C 66.50 H 7.12 N 2.80 Mol.-Masse 451.5400 (MS)

14. (3 α - und 3 β -Äthyl-8-hydroxy-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11ba-hexahydro-2H-benzo[*a*]chinolizin-2 β -yl)essigsäure-methylester (**7a** und **b**)

a) 26 mg (0.055 mmol) **6b** wurden in 10 ml Methanol über 10proz. Pd/CaCO₃ hydriert. Nach Aufnahme der ber. Menge Wasserstoff (2 Moläquivv.) wurde der Katalysator unter Argon abfiltriert, mit Chloroform gewaschen, und die vereinigten organischen Phasen wurden i. Vak. eingedampft. Man erhielt 19 mg (95 %) dünn-schichtchromatographisch einheitliches **7a**, das nach Umlösen aus Petroläther bei 48–49°C schmolz. – IR (KBr): 3500 (OH); 2800–2750 (Bohlmann-Banden); 1730 cm^{-1} (CO_2CH_3). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.39 (1 H, s, 11-H); 3.88–3.91 ppm (6 H, arom. OCH₃). – MS: *m/e* (%) 363 (M^+ , 80); 362 (100); 348 (50); 346 (40); 334 (13); 352 (17); 306 (25); 290 (40); 288 (11); 262 (80); 221 (40); 207 (60); 206 (30); 192 (30).

$C_{20}H_{29}NO_5$ (363.4) Ber. C 66.09 H 8.04 N 3.85 Mol.-Masse 363.2046
Gef. C 66.22 H 8.00 N 3.68 Mol.-Masse 363.2048 (MS)

7a-Hydrochlorid: Schmp. 126–128°C.

b) **6c** wurde, wie unter 14.a) beschrieben, katalytisch hydriert. Nach Aufarbeitung isoliert man 82 % **7b** vom Schmp. 68–70°C. – IR (KBr): 3350 (OH); 2750–2700 (Bohlmann-Banden);

1725 cm^{-1} (CO_2CH_3). — MS: m/e (%) 363 (M^+ , 70); 362 (80); 348 (45); 346 (45); 332 (19); 305 (60); 304 (70); 290 (45); 288 (30); 262 (100); 221 (90); 207 (98); 206 (50); 192 (60).

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ (363.4) Ber. C 66.09 H 8.04 N 3.85 Mol.-Masse 363.2046

Gef. C 66.30 H 7.90 N 3.95 Mol.-Masse 363.2050 (MS)

7b-Hydrochlorid: Schmp. 127–128°C.

15. (\pm)-2-(3 α - und 3 β -Äthyl-8-hydroxy-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11 $\beta\alpha$ -hexahydro-2H-benzo[a]-chinolizin-2 β -yl)äthanol (**1a** und **b**)

a) Zur Lösung von 10 mg Lithiumalanat in 20 ml absol. Äther wurde eine äther. Lösung von 8 mg **7a** getropft. Die Suspension wurde 1 h unter Rückfluß gekocht, nach Abkühlung mit gesätt. Natriumsulfat-Lösung versetzt und der kristalline Niederschlag abfiltriert. Nach Ansäuern mit 5proz. Schwefelsäure und erneutem Alkalisieren wurde die Lösung mit Äther extrahiert. Den Eindampfrückstand kristallisierte man aus Äther. 6.8 mg (85%) **1a**, Schmp. 192.5°C. Im IR-, NMR- und Massen-Spektrum und chromatographischen Verhalten stimmte das Produkt mit dem optisch aktiven Naturprodukt überein. — IR (KBr): 3520, 3250 cm^{-1} (OH). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.32 (1 H, s, 11-H); 3.84–3.88 ppm (6 H, OCH_3). — MS: m/e (%) 335 (M^+ , 73); 334 (100); 320 (30); 318 (40); 290 (12); 278 (13); 262 (50); 221 (46); 207 (38); 192 (20).

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (335.2) Ber. C 68.03 H 8.71 N 4.17 Mol.-Masse 335.2096

Gef. C 67.93 H 8.63 N 4.05 Mol.-Masse 335.2088 (MS)

1a-Hydrochlorid: Schmp. 132–133°C.

b) 7.2 mg **7b** wurde, wie unter 13.a) angegeben, in **1b** übergeführt; Ausb. 84%, Schmp. 120 bis 122°C. — IR (KBr): 3400–3300 cm^{-1} (OH). — MS: m/e (%) 335 (M^+ , 60); 334 (100); 320 (30); 318 (40); 306 (25); 304 (20); 290 (25); 262 (50); 221 (65); 207 (50); 206 (25); 192 (30).

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (335.2) Ber. C 68.03 H 8.71 N 4.17 Mol.-Masse 335.2096

Gef. C 68.11 H 8.85 N 3.99 Mol.-Masse 335.2090 (MS)

1b-Hydrochlorid: Schmp. 134–135°C.

[489/75]