

Ekkehard Winterfeldt, Hans Radunz und Tilmann Korth

Reaktionen an Indolderivaten, VIII<sup>1)</sup>

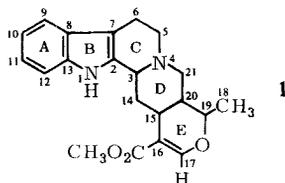
## Die partiell stereoselektive Totalsynthese von DL-Akuammigin und DL-Tetrahydroalstonin

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

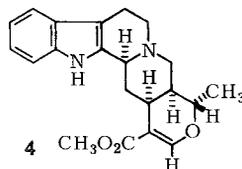
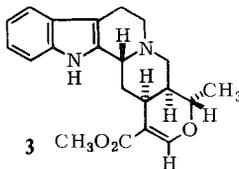
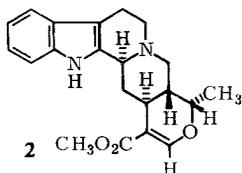
(Eingegangen am 28. März 1968)

Die partiell stereoselektive Totalsynthese der heterocyclischen Indolalkaloide mit *cis*-Verknüpfung der Ringe DE gelingt ausgehend vom  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **5**.

In der Reihe der heterocyclischen Indolalkaloide ist eine große Zahl von Naturstoffen bekannt geworden, die alle das Grundgerüst **1** enthalten und sich in der Konfiguration der Chiralitätszentren 3, 15, 20 und 19 unterscheiden<sup>2)</sup>.



Die Konfigurationen der einzelnen Zentren wurden unter Anwendung kinetischer<sup>3)</sup> — speziell für die Zentren 15 und 20 — sowie spektraler Daten<sup>4,3)</sup> und durch chemischen Abbau<sup>5,6)</sup> zugewiesen. Dabei zeigte sich, daß neben Verbindungen mit *trans*-Verknüpfung der Ringe CD sowie DE — z. B. Ajmalicin (**2**) — auch solche mit *cis*-verknüpftem DE-System vorkommen, bei denen die Chinolizidinverknüpfung sowohl *cis* — Akuammigin (**3**) — als auch *trans* — Tetrahydroalstonin (**4**) — orientiert sein kann.



<sup>1)</sup> VII. Mitteil.: E. Winterfeldt und J. M. Nelke, Chem. Ber. **101**, 3163 (1968), vorstehend.

<sup>2)</sup> M. Hesse, „Indolalkaloide in Tabellen“, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964.

<sup>3)</sup> M. Shamma und J. M. Richey, J. Amer. chem. Soc. **85**, 2507 (1963).

<sup>4)</sup> E. Wenkert, B. Wickberg und C. Leicht, J. Amer. chem. Soc. **83**, 5037 (1961).

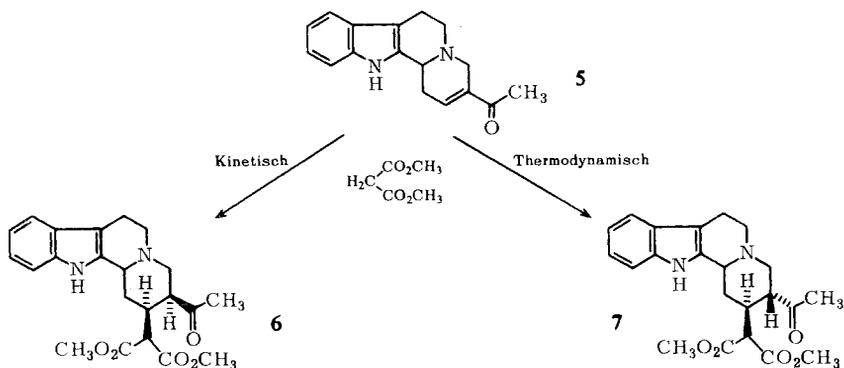
<sup>5)</sup> E. Wenkert, B. Wickberg und C. Leicht, Tetrahedron Letters [London] **1961**, 822.

<sup>6)</sup> H. Fritz, Liebigs Ann. Chem. **655**, 161 (1962).

Um die Zuordnung der Konfigurationen der einzelnen Chiralitätszentren durch stereoselektive Reaktionen zu erhärten und auch die synthetisch reizvolle Aufgabe des Aufbaues des *cis*-DE-Systems zu lösen, haben wir eine Totalsynthese der Substanzen **3** und **4** in Angriff genommen. Die synthetischen Ergebnisse anderer Autoren auf diesem Gebiet beschränken sich zur Zeit auf eine sterisch unspezifische Synthese des Ajmalicins (s. o.) durch *van Tamelen* und *Placeway*<sup>7)</sup>, die bisher nur in Form einer Kurzmitteilung bekannt geworden ist. Diese Synthese wurde zwar zu ihrer Zeit als Biogenese-Simulierung der Alkaloide dieses Typs angesprochen; mit den inzwischen bekanntgewordenen Fakten zur Biogenese dieser Substanzen<sup>8)</sup> dürfte jedoch diese Ansicht wohl nicht mehr vereinbar sein.

Eine Diskussion der etwas unerwarteten Ergebnisse dieser Arbeit, bei der angeblich nur *eine* pentacyclische Verbindung gebildet wird, obwohl eine Lenkung der einzelnen Schritte nicht erkennbar ist, verbietet sich, da die experimentellen Daten nicht publiziert worden sind und auch eine seinerzeit angekündigte Konfigurationszuordnung der Zwischenprodukte bis jetzt ausblieb.

Als geeignete Schlüsselsubstanz für den gezielten Aufbau von **3** und **4** sahen wir das ungesättigte Keton **5** an, das durch Michael-Addition von Malonester in die Ketoester **6** und **7** überführbar sein sollte; und zwar kann man nach den sehr überzeugenden Experimenten von *Abramovitch* und *Struble*<sup>9)</sup> erwarten, daß **6** als das kinetisch gesteuerte Produkt dieser Michael-Addition auftreten sollte, während bei thermodynamischer Lenkung die Bildung von **7** mit äquatorialer Acetylgruppe zu erwarten ist.



Dieses Zwischenprodukt erlaubt es also, je nach Wahl der Bedingungen entweder in die *cis*-DE- oder in die *trans*-DE-Reihe zu gelangen. Somit wurde die Synthese des Ketons **5** das erste Ziel unserer Bemühungen, wobei wir zunächst der Konfiguration des zukünftigen C-Atoms 3 wenig Aufmerksamkeit schenkten; denn dieses Zentrum ist leicht stereoselektiv zu verändern, wobei Reduktionen entsprechender Imoniumsalze stereospezifisch die *trans*-Chinolizidine liefern<sup>10)</sup>, während durch Epimeri-

<sup>7)</sup> *E. E. van Tamelen* und *C. Placeway*, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 2594 (1961).

<sup>8)</sup> <sup>a)</sup> *A. R. Battersby*, *R. S. Kapil*, *J. A. Martin* und *L. Mo.*, *Chem. Commun.* **1968**, 133;

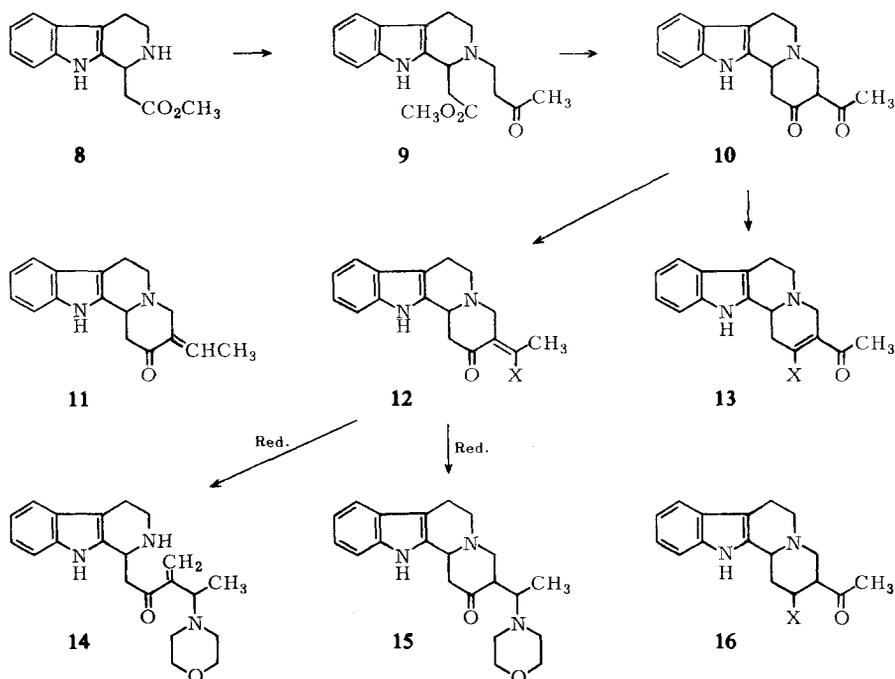
<sup>8)</sup> <sup>b)</sup> *P. Loew* und *D. Arigoni*, *Chem. Commun.* **1968**, 137.

<sup>9)</sup> *R. A. Abramovitch* und *D. L. Struble*, *Tetrahedron Letters* [London] **1966**, 289; *Tetrahedron* [London] **24**, 357 (1968).

<sup>10)</sup> *E. Wenkert* und *D. K. Roychoudhuri*, *J. org. Chemistry* **21**, 1315 (1956).

sierungsreaktionen auch die *cis*-Chinolizidine zugänglich werden<sup>11,12</sup>). Zusätzlich ist dieses Zentrum leicht zu diagnostizieren. Charakteristische IR-Banden im Bereich von 2700–2800/cm – sog. *Bohlmann*-Banden – zeigen das *trans*-Chinolizidin-System an<sup>13</sup>). Außerdem ist dieses dadurch charakterisiert, daß das Proton an C-3 sich im NMR-Spektrum nicht vom breiten Multipllett der Ring-CH<sub>2</sub>-Gruppen absondert und allgemein bei  $\tau$ -Werten  $>6$  in Erscheinung tritt, während bei den *cis*-Chinolizidinen dieses Signal bei  $\tau$ -Werten von etwa 5.5 auftritt und sich klar vom breiten uncharakteristischen Signal der CH<sub>2</sub>-Gruppen abhebt<sup>14,15</sup>). Ferner tritt bei dieser Verknüpfung keine Bohlmann-Bande im IR-Spektrum auf.

Zur Synthese des ungesättigten Ketons **5** wurde der folgende Weg beschritten: Aus Tryptaminhydrochlorid und Oxalessigsäure-halbestere erhält man in bekannter Weise<sup>16</sup>) **8**, das nach Umsetzung mit Methyl-vinyl-ke-ton **9** liefert. Die Cyclisierung dieser Verbindung zu **10** war zwar bereits beschrieben<sup>17</sup>), erfuhr jedoch durch unsere Variation der Bedingungen – Verwendung von Kalium-tert.-butylat in Toluol – eine erhebliche Ausbeuteverbesserung.



11) H. B. McPhillamy, C. F. Huebner, E. Schlittler, A. F. Andre und P. R. Neshajer, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4335 (1955).

12) N. J. Pastoor, A. A. Gorman und H. Schmid, Helv. chim. Acta **50**, 213 (1967).

13) F. Bohlmann, Chem. Ber. **91**, 2157 (1958).

14) W. E. Rosen und J. N. Shoolery, J. Amer. chem. Soc. **83**, 4816 (1961).

15) M. Uskokovic, H. Bruderer, C. v. Planta, T. Williams und A. Brossi, J. Amer. chem. Soc. **86**, 3364 (1964).

16) G. B. Kline, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2251 (1959).

17) G. de Stevens, H. Lukaszewski, M. Skhair, A. Halamandaris und H. M. Blatter, J. org. Chemistry **27**, 2457 (1962).

Hatten wir auch in der Substanz **10** ein sehr gut zugängliches Ausgangsmaterial in der Hand, so erfüllten sich doch nicht unsere Erwartungen, daß **10** in die Enaminderivate vom Typ **13** übergehen würde, deren Reduktion zu **16** geplant war – ein System, das leicht unter Eliminierung von HX das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **5** liefern sollte.

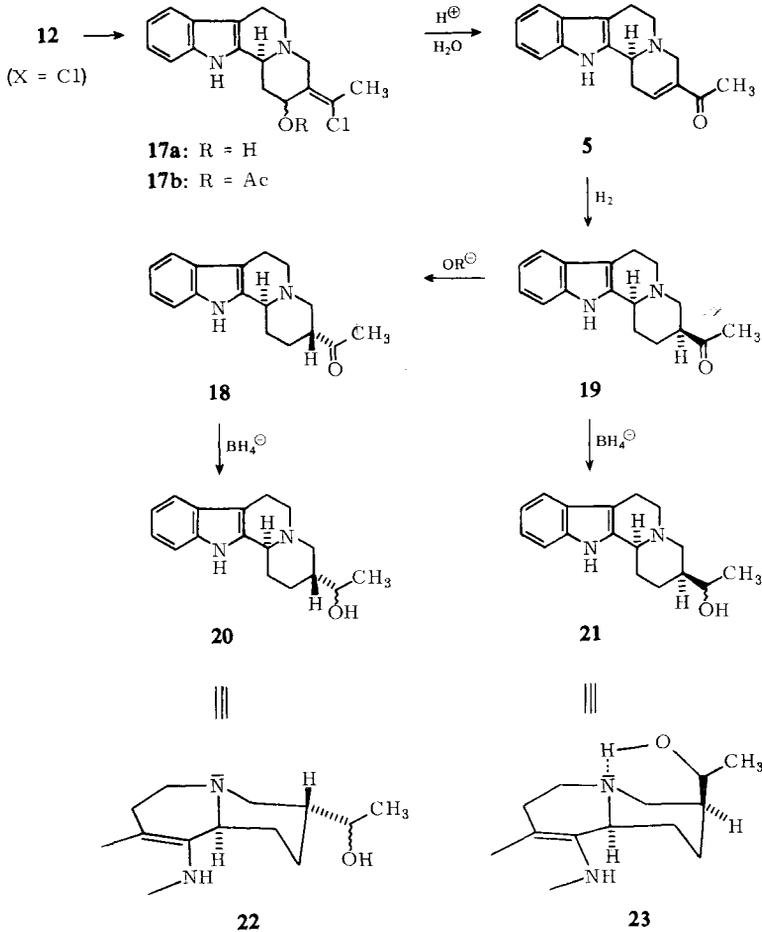
IR- und NMR-Spektrum (s. Versuchsteil) zeigen, daß das  $\beta$ -Dicarbonyl-System von **10** völlig und mit hoher Wahrscheinlichkeit auch einsinnig enolisiert vorliegt; dementsprechend werden glatt Enolderivate, z. B. das Enolacetat **13** ( $X = \text{OCOCH}_3$ ), das Enolbenzoat **13** ( $X = \text{OCOC}_6\text{H}_5$ ) und das Morpholin-enamin **12** ( $X = \text{C}_4\text{H}_8\text{ON}$ ) erhalten. Allen Enaminderivaten kommen Strukturen vom Typ **12** zu, wie Spektren der Reduktionsprodukte klar beweisen. Das Enolbenzoat liefert nach Reduktion und Eliminierung das für unser Vorhaben unbrauchbare ungesättigte Keton **11**, dessen Struktur aus dem IR- und NMR-Spektrum<sup>18)</sup> hervorgeht, speziell aus der Dublett-Aufspaltung des Signals der Methylgruppe an der Doppelbindung, das bei  $\tau = 8.21$  [3] mit einer Kopplungskonstante von 7.5 Hz auftritt. Das Morpholin-enamin liefert dagegen bei milder Alanatreduktion das  $\beta$ -Aminoketon **15**, dessen Struktur sich wiederum aus der Lage ( $\tau = 8.48$  [3]) und der Multiplizität ( $d, J = 5.5$  Hz) der Methylgruppe zu erkennen gibt. Wurde bei dieser Reduktion weniger vorsichtig verfahren (s. Versuchsteil), so erhielt man unerwartet das Ringöffnungsprodukt **14**, das offenbar durch Hofmann-Abbau gebildet wird. Da **15** ebenfalls glatt in **14** überführbar ist, darf es wohl als Zwischenprodukt auf dem Wege zu **14** angesehen werden.

Einmal mit dieser selektiven Reaktivität des Diketons **10** konfrontiert, haben wir unsere Konzeption den Bedingungen angepaßt. Erwartungsgemäß lieferte die Chlorierung mit Phosphoroxychlorid in Dimethylformamid bei strikter Einhaltung der Reaktionsbedingungen in guter Ausbeute das vinyloge Säurechlorid **12** ( $X = \text{Cl}$ ), dessen Struktur wiederum durch milde Reduktion mit Alanat gesichert wurde. Das resultierende Carbinol **17a** und auch dessen Acetat **17b** zeigen im Kernresonanzspektrum ein Singulett bei  $\tau = 7.75$  [3] für die Methylgruppe, das nur eine sehr schwache Verbreiterung zeigt, offenbar durch homoallylische Kopplung.

Säurebehandlung des Carbinols **17a** führt unter Hydrolyse des Vinylchlorids sowie anschließender Dehydratisierung zum angestrebten ungesättigten Keton **5**, dessen Konstitution und Konfiguration aus den folgenden Umwandlungen hervorgeht. Einmal zeigt **5** die erwarteten Bohlmann-Banden bei 2760 und 2810/cm, auch ist das Proton an der Ringverknüpfung im NMR-Spektrum nicht auszumachen und liegt offenbar im „Berg“ der  $\text{CH}_2$ -Signale. Ferner erhält man durch Hydrierung ein gesättigtes Keton, dessen Carbonylbande bei 1700/cm liegt und nun erwartungsgemäß ein Singulett-Methylsignal bei  $\tau 7.9$  [3] zeigt.

Zu diesem Zeitpunkt studierten wir das Verhalten der Ketone vom Typ **19** näher, eine Detailfrage, die für die Beurteilung der Konfiguration des die Acetylgruppe tragenden C-Atoms auch im Hinblick auf die geplante Michael-Addition von Bedeutung war.

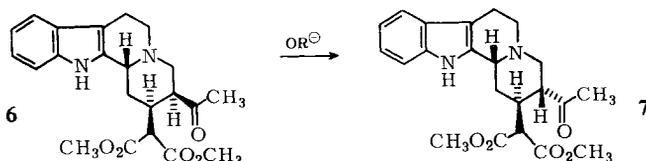
<sup>18)</sup> Die Kernresonanzspektren wurden in Deutero-chloroform oder Deutero-dimethylsulfoxid mit dem Varian HA 100 vermessen. Als Locksignal diente Tetramethylsilan, die Kopplungskonstanten sind in Hertz angegeben, in Klammern die elektronisch integrierten Protonenzahlen.



Eine dünn-schichtchromatographische Analyse des rohen Hydrierungsproduktes zeigt nämlich, daß zwei Produkte vorliegen, von denen jedoch **19** deutlich überwiegt und sich als das Produkt der kinetischen Steuerung der Hydrierung erweist. Schon beim Stehenlassen im organischen Solvens, rascher noch bei Behandlung mit Natrium-methylat, geht nämlich **19** in **18** über — das stereoisomere, thermodynamisch stabilere Keton. Die im Formelschema angegebenen Konfigurationen ergeben sich aus den IR-Spektren. So zeigen beide Ketone deutliche Bohlmann-Banden, wodurch das *trans*-Chinolizidin-System klar belegt ist. Außerdem ergibt **19** bei der Boranat-Reduktion ein sekundäres Carbinol, das auch bei hoher Verdünnung in Tetrachloräthylen bei 3330–3290/cm eine stabile Wasserstoffbrückenbindung im IR-Spektrum zeigt, wie für die axiale Anordnung der Seitenkette zu erwarten (s. Stereoformel **23**). Dieser konzentrationsunabhängigen stabilen Wasserstoffbrücke bei **21** steht bei **20** eine konzentrationsabhängige OH-Schwingung gegenüber, die in hoher Verdünnung ausschließlich zu einer scharfen, brückenfreien OH-Bande bei 3640/cm Anlaß gibt. Man erkennt

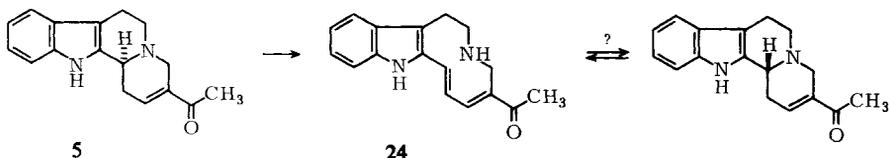
also, daß das Primärprodukt der Hydrierung die Konfiguration **19** haben muß und daß ein derartiges System mit axialer Anordnung der Acetylgruppe erwartungsgemäß in die stabilere Konfiguration **18** mit äquatorialer Acetylgruppe überführbar ist.

Mit diesen Erfahrungen ausgerüstet, haben wir uns jetzt der Michael-Addition an das ungesättigte Keton **5** zugewandt. Eine eingehende Studie der Reaktion unter systematischer Variation der Reaktionsbedingungen lieferte die folgenden Resultate: Sehr starke Protonenakzeptoren, wie z. B. Kalium-*tert.*-butylat, erwiesen sich als ungeeignet und lieferten viele Zersetzungsprodukte. Man erhielt gute Ausbeuten, wenn direkt in Malonester gearbeitet wurde unter Verwendung von Natriummethylat als Protonenakzeptor. Erwartungsgemäß wurden zwei Substanzen isoliert, deren IR-, NMR- und Massenspektren die Konstitutionen **6** und **7** bestätigen. Führt man die Reaktion in einem sehr polaren Solvens (Dimethylsulfoxid) und bei Raumtemperatur durch, so überwiegt in der Tat **6**, und dieses Produkt läßt sich durch Alkoholat-Behandlung glatt in **7** überführen. Somit kann man also **6** als das Produkt der kinetischen Kontrolle mit axialer Acetylgruppe ansehen, während **7** in Übereinstimmung mit den Resultaten von *Abramovitch* das thermodynamisch stabilere Isomere mit 2 äquatorialen Resten darstellt.



Zusätzlich liefern die Spektren von **6** und **7** aber noch eine wichtige Information. In beiden Verbindungen liegen nämlich *cis*-verknüpfte Chinolizidin-Systeme vor, da beide keine Bohlmann-Banden im IR-Spektrum zeigen und außerdem das *cis*-Chinolizidin-Proton im NMR-Spektrum klar erkennbar ist und vom Multipllett der CH<sub>2</sub>-Gruppen deutlich abgesetzt erscheint. Eine derartige Isomerisierung an C-3 war in diesem Maße nicht erwartet worden und erweitert die präparativen Möglichkeiten des Verfahrens insofern, als dadurch stereoselektiv das *cis*-CD-System zugänglich ist, dessen stereospezifische Umwandlung in das entsprechende *trans*-Chinolizidin wohl-bekannteren Bahnen folgt (s. u.).

Einzelheiten zum Verlauf dieser glatten Isomerisierung können zur Zeit nur mit größter Zurückhaltung geäußert werden. Sicher ist jedenfalls, daß diese Umwandlung vor der Michael-Addition auf der Stufe des ungesättigten Ketons erfolgen muß, da dieses die beiden Stereoisomeren durch eine Retro-Michael-Addition über die ring-offene Form **24** verknüpft.

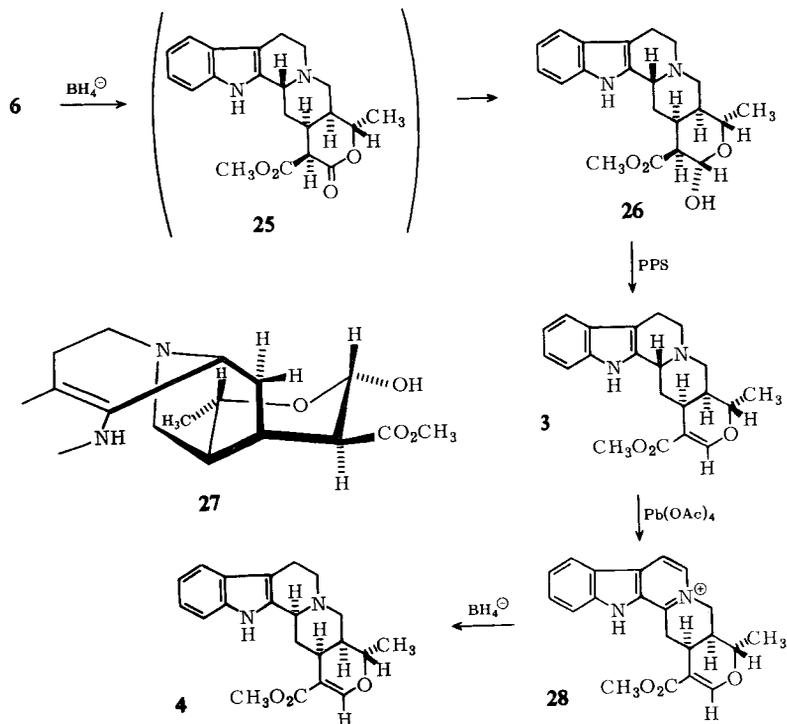


Eine Bestätigung findet diese Annahme in der Beobachtung, daß Alkalibehandlung von **5** zu sehr raschem Verschwinden des Ausgangsmaterials führt (dünnschicht-chromatographische Analyse) unter gleichzeitigem Auftreten einer UV-Absorption

bei knapp  $410\text{ m}\mu$ , eine Wellenlänge, die für das konjugierte Keton **24** durchaus vernünftig wäre. Gleichzeitig zeigt dieses Experiment, auf welchem schmalen Grat man sich bei der Michael-Addition mit Malonester bewegt hat, denn ohne Malonester führt die Alkalibehandlung von **5** sehr rasch zur völligen Zersetzung, vermutlich über eine erneute Retro-Michael-Spaltung zu einem Vinylindol-System. Dieser Befund erklärt jetzt auch die vorher kommentarlos wiedergegebene Beobachtung, daß ein hohes Angebot an Malonester (als Solvens) sich günstig auswirkt, während sehr starke Protonenakzeptoren (z. B. Kalium-*tert.*-butylat) offenbar die Retro-Reaktion treiben und deshalb zum Ausbleiben der Addition führen.

Die sich aufdrängenden Fragen, ob die Recyclisierung von **24** tatsächlich stereospezifisch erfolgt oder ob die Selektivität durch schnellere Michael-Addition des *cis*-Isomeren herbeigeführt wird, können wir zur Zeit noch nicht beantworten. Sie werden Gegenstand weiterer experimenteller Untersuchungen sein.

Die weiteren Syntheseschritte wurden nun mit dem sterisch einheitlichen Ketoester **6** durchgeführt, der sich durch Säulenchromatographie von **7** abtrennen ließ und dessen Reinheit jeweils dünnschichtchromatographisch getestet wurde. Dieser Ketoester lieferte bei milder Boranatreduktion direkt und stereospezifisch als einziges Produkt das Cyclohalbacetal **26** (Stereoformel **27**).



Diese Verbindung bildet sich mit sehr großer Wahrscheinlichkeit über das Lacton **25**.

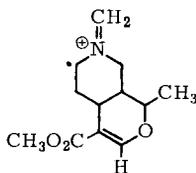
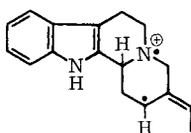
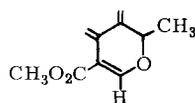
Ein vergleichbares Lacton kann bei der Reduktion des *trans*-disubstituierten Ketoesters **7** als Zwischenprodukt isoliert werden und liefert bei der Weiterreduktion dann ebenfalls die

entsprechenden Cyclohalbacetale. Über diese Substanzen, die aus der Verbindung **7** hervorgehen und in die *trans*-DE-Reihe führen, werden wir demnächst gesondert berichten.

Daß sich bei dieser Reduktion nur das Produkt mit  $\alpha$ -ständiger Methylgruppe bildet, war zu erwarten (s. Stereoformel **27**), denn in dieser Konfiguration nimmt die Methylgruppe die günstige äquatoriale Lage ein, während die an diesem Zentrum epimere Verbindung mit  $\beta$ -ständiger, also axialer Methylgruppe, wegen starker 1.3-diaxialer Wechselwirkung mit der  $\text{CH}_2$ -Gruppe des ankondensierten Rings D nur eine geringe Bildungstendenz haben sollte.

Konstitution und Konfiguration von **26** folgen aus den analytischen und spektralen Daten (s. Versuchsteil). Die Konfiguration an C-19 geht aus dem NMR-Spektrum des Folgeproduktes **3** hervor, in dem mit Hilfe der Spin-Entkopplungstechnik durch Einstrahlen beim Signal der Methylgruppe das Multiplett des C-19-Protons in ein scharfes Dublett umgewandelt wird, aus dessen Kopplungskonstante (mit dem Proton an C-20) von 6 Hz die 1.2-diaxiale Lage beider Protonen deutlich hervorgeht. Die Kopplungskonstante des C-17-Protons, das als Dublett ( $J = 6.0$  Hz) bei  $\tau = 5.63$  [1] auftritt, klärt die Konfiguration auch an diesem C-Atom, obwohl dieses Chiralitätszentrum für den weiteren Verlauf der synthetischen Operationen unerheblich ist. Im nachfolgenden Schritt nämlich erfolgt bereits Wasserabspaltung durch Erhitzen mit Polyphosphorsäure (PPS) in Glykoldimethyläther<sup>19)</sup>, wobei in guter Ausbeute die Verbindung **3** gebildet wird, die sich im IR-Spektrum und im dünn-schichtchromatographischen Verhalten als identisch erwies mit natürlichem DL-Akuammigin, womit die für diese Verbindung hergeleitete Konfiguration als bewiesen betrachtet werden kann<sup>20)</sup>.

Vorsichtige Dehydrierung von **3** mit Bleitetraacetat ergab **28** (UV-Spektrum), das bei der anschließenden Boranatreduktion in bekannter Weise stereospezifisch **4** lieferte, dessen Identität mit Tetrahydroalstonin durch Dünnschichtchromatographie und IR-Vergleich gesichert wurde<sup>21)</sup>.

**29****30****31**

Eine gemeinsame Diskussion der Massenspektren der Verbindungen der verschiedenen sterischen Reihen wird Gegenstand einer späteren Mitteilung sein. Es sei hier nur schon erwähnt, daß die von *Spiteller*<sup>22)</sup> für DE-*cis*-verknüpfte Alkaloide als charakteristisch erkannten Fragmente bei 223 ME (**29**) und 251 ME (**30**) auch in unseren Spektren deutlich auftreten. Ein Fragment bei 180 ME jedoch (**31**), das

<sup>19)</sup> H. Wamhoff, G. Schorn und F. Korte, Chem. Ber. **100**, 1296 (1967).

<sup>20)</sup> Für die freundliche Überlassung einer Probe Akuammigin danken wir Herrn Professor Dr. G. F. Smith und Dr. J. A. Joule, Universität Manchester, sehr herzlich.

<sup>21)</sup> Eine Probe dieses Alkaloids wurde uns von Herrn Dr. Popelak, Böhringer Werke Mannheim, freundlicherweise zur Verfügung gestellt, wofür wir uns an dieser Stelle herzlich bedanken möchten.

<sup>22)</sup> G. Spiteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1966.

*Shamma*<sup>23)</sup> mit höherer Intensität bei den entsprechenden Oxindolalkaloiden registrierte, wenn die DE-Ringverknüpfung *cis*- und die C-19-Methylgruppe  $\alpha$ -ständig orientiert sind, tritt in den Massenspektren von **3** und **4** überhaupt nicht auf, obwohl hier eben diese Konfiguration vorliegt.

Herrn Professor Dr. F. Bohlmann danken wir für bereitwillige Förderung unserer Arbeiten. Der *Gesellschaft der Freunde der Technischen Universität Berlin* und dem *ERP-Sondervermögen* sei für wichtige finanzielle Hilfe gedankt. Der Firma *Schering AG*, Berlin, danken wir für großzügig zur Verfügung gestellte Mittel und Möglichkeiten zur Darstellung von Ausgangsmaterial und der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik*, Ludwigshafen, für diverse Chemikalien.

## Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden in Chloroform bzw. als KBr-Preßling mit dem Beckman IR 5, die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman DK 1 gemessen. Für die Chromatographie verwendete man Kieselgel der Akt.-St. II (Korngröße 0.15–0.3 mm) und bei der Dünnschichtchromatographie diente das System Methylenchlorid/5% Methanol als Laufmittel. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Leitz-Heiztischmikroskop ermittelt. Die Analysen verdanken wir der Mikroanalytischen Abteilung des Organisch-Chemischen Institutes der Technischen Universität Berlin unter der Leitung von Frau Dr. U. Faass.

*2-Oxo-3-acetyl-1.2.3.4.6.7.12.12b-octahydro-indolo[2.3-a]chinolizin (10)*: 33.0 g des *Ketoesters* **9**<sup>17)</sup> in 150 ccm Tetrahydrofuran gab man zu einer Suspension von 10.0 g *Kalium-tert.-butylat* in 100 ccm Toluol. Nach einer Stde. bei Raumtemperatur goß man in Wasser ein und extrahierte mit Äther. Anschließend neutralisierte man die wäßr. Phase mit 2 *n* HCl und schüttelte das Diketon mit Methylenchlorid aus. So erhielt man 25.0 g (88%) des *Diketons* **10**, nach Schmp. und IR-Spektrum identisch mit einem nach der bekannten Vorschrift<sup>17)</sup> synthetisierten Präparat.

### Darstellung der Enolderivate von **10**

1) *Enolacetat* **13** (X = OCOCH<sub>3</sub>): Zu 1.50 g *Diketon* **10** in 8 ccm DMSO wurden 9 ccm *Acetanhydrid* in 10 ccm DMSO gegeben. Nach ca. 30 Min. Rühren bei 60° (Verschwinden der Eisen(III)-Reaktion) wurde eine Säure-Basen-Trennung vorgenommen. Die so erhaltene Rohbase wurde an Kieselgel mit Äther filtriert. Nach Abdampfen des Äthers resultierten 682 mg (40%) *Enolacetat*, die nach Anspritzen mit Äther kristallisierten. Schmp. 186° (Zers.).

UV:  $\lambda_{\max}$  289.5, 281, 274, 225 m $\mu$  ( $\epsilon = 7500, 9100, 9400, 52000$ );  $\lambda_{\min}$  258 m $\mu$  ( $\epsilon = 8100$ ).

IR: C=O 1770, C=C 1665, NH 3330/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH  $\tau$  2.0 (1), arom. Protonen 2.4–3.0 (4), –CH<sub>3</sub> s 7.65 (3), OCOCH<sub>3</sub> s 7.73 (3).

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (324.3) Ber. C 70.45 H 6.25 N 8.67 Gef. C 70.46 H 6.27 N 8.68

2) *Enolbenzoat* **13** (X = OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>): 2.00 g **10** in 40 ccm DMSO wurden zusammen mit 12 g *Benzoessäureanhydrid* 6 Tage bei Raumtemperatur bis zum Verschwinden der Enol-Reaktion gerührt. Nach einer Säure-Basen-Trennung wurde der Basen-Anteil an Kieselgel mit Äther/Petroläther (1 : 1) chromatographiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 1.12 g (40%) *Enolbenzoat*, das sich aus wenig Äther umkristallisieren ließ. Schmp. 183° (Zers.).

UV:  $\lambda_{\max}$  289.5, 281, 226 m $\mu$  ( $\epsilon = 7600, 9900, 53000$ );  $\lambda_{\min}$  261 m $\mu$  ( $\epsilon = 9500$ ).

IR: Ester-C=O 1748, 1270, C=C 1660, NH 3420/cm.

<sup>23)</sup> M. Shamma und K. F. Foley, J. org. Chemistry **32**, 4141 (1967).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH  $\tau$  2.05 (1), arom. Protonen 2.35–3.0 (7), *o*-ständig zur Carboxylgruppe des Benzoats 1.75–1.95 (2), –CH<sub>3</sub> s 7.71 (3).

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (386.4) Ber. C 74.50 H 5.74 N 7.25 Gef. C 74.49 H 5.74 N 7.19

*Reduktion des Enolbenzoats mit NaBH<sub>4</sub>*: Zu 500 mg *Enolbenzoat* in 50 ccm Methanol gab man bei 0° portionsweise 500 mg NaBH<sub>4</sub>. Nach ca. 35 Min. war die Ausgangsverbindung verschwunden. Die Reaktionslösung wurde auf Eis gegossen, mit 2 *n* HCl angesäuert, wieder sodaalkalisch gemacht und mit Methylenchlorid vollständig extrahiert. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit Äther chromatographiert. Nach Abdampfen des Äthers kristallisierten 250 mg (66.5%) des ungesättigten Ketons **11**. Schmp. 166°.

UV:  $\lambda_{\max}$  289.5, 280, 270, 224 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 6150, 7450, 7900, 38000);  $\lambda_{\min}$  263 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 7800).

IR: C=C–CO– 1690 und 1620, NH 3410/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH  $\tau$  1.65 (1), arom. Protonen 2.45–3.0 (4), C=C–H m 3.1 (1), C=C–CH<sub>3</sub> d 8.21 (3).

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (266.3) Ber. C 76.65 H 6.81 N 10.51 Gef. C 76.81 H 6.81 N 10.55

3) *Morpholin-enamin 12* (X = C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>ON): 2.00 g **10** wurden zusammen mit 25 ccm *Morpholin* und ca. 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure eine Stde. gekocht. Das Morpholin wurde i. Vak. abgezogen und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Mit Äther/Methanol (9:1) wurde das Enamin eluiert. Das unter Zers. schmelzende Enamin (212°) kristallisierte man aus Aceton/Äther: 933 mg (37.8%) kristallines Produkt.

UV:  $\lambda_{\max}$  324, 289, 282, 274, 221 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 14400, 9200, 9600, 8900, 40500);  $\lambda_{\min}$  296, 244 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 6800, 3700).

IR: N–C=C–CO– 1615 und 1540/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH  $\tau$  –0.6 (1), arom. Protonen 2.3–3.0 (4), –CH<sub>3</sub> s 7.71 (3).

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (351.4) Ber. C 71.75 H 7.17 N 11.95 Gef. C 71.39 H 7.40 N 11.96

*Reduktion des Enamins mit Lithiumalanat*: 351 mg *Enamin* wurden in absol. THF bei Raumtemperatur so lange mit *Lithiumaluminiumhydrid* behandelt, bis die UV-Bande bei 324 m $\mu$  verschwunden war (ca. 20 Min.). Überschüss. Alanat wurde mit gesätt. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung zersetzt, der kristalline Niederschlag abfiltriert und das Filtrat auf Eis gegossen. Nach Ansäuern und erneutem Alkalisieren mit gesätt. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Chromatographie der Rohbase an Kieselgel (0.15–0.3 mm) mit Äther erhielt man 199 mg (57%) des ungesättigten Ketons **14**, Schmp. 203° (Zers.).

UV:  $\lambda_{\max}$  289, 281, 223 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 8000, 9600, 41000);  $\lambda_{\min}$  244 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 7800).

IR: C=O 1700, C=C 1605, NH 3340/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): Indol-NH  $\tau$  1.85 (1), arom. Protonen 2.3–3.0 (4), C=CH<sub>2</sub> 3.81 s (1), 4.57 s (1), –CH<sub>3</sub> d 8.55 (*J* = 6.5 Hz).

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (353.4) Ber. C 71.35 H 7.70 N 11.90 Gef. C 71.11 H 7.25 N 9.61

Führte man die Reduktion bei –6° durch, so erhielt man in 48proz. Ausb. das gesättigte Keton **15** vom Schmp. 168°.

UV:  $\lambda_{\max}$  289, 281, 274, 223 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 6000, 7400, 7200, 37500);  $\lambda_{\min}$  245 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 3200).

IR: C=O 1710, NH 3390/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH  $\tau$  1.7 (1), arom. Protonen 2.3–2.9 (4), –CH<sub>3</sub> d 8.48 (*J* = 5.5 Hz).

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (353.4) Ber. C 71.35 H 7.70 N 11.65 Gef. C 71.59 H 7.84 N 11.65

4) *Vinylchlorid 12* (X = Cl): Zu 1.00 g **10** in 4 ccm DMF wurde eine Lösung von 1 ccm  $POCl_3$  in 4 ccm DMF getropft. Nach ca. 20 Min. war die Eisen(III)-Reaktion negativ, und die Reaktionslösung wurde auf Eis gegossen, alkalisiert und mit Methylchlorid extrahiert. Nach Abziehen des Solvens wurde das DMF i. Vak. abgezogen und der Rückstand an Kieselgel mit Äther filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhielt man 398 mg (39.8%) *Chlorid 12* (X = Cl). Schmp. 191° (Zers.) (aus Äther).

UV  $\lambda_{\max}$  289, 280, 245, 224 m $\mu$  ( $\epsilon = 7100, 8900, 13000, 39000$ ).

IR: NH 3400, C=O 1690, C=C 1590/cm.

NMR ( $CF_3CO_2H$ ): arom. Protonen  $\tau$  2.4–3.0 (4), C=C–CH<sub>3</sub> s (breit) 7.28 (3).

$C_{17}H_{17}ClN_2O$  (300.7) Ber. C 67.85 H 5.70 Cl 11.80 N 9.34

Gef. C 67.85 H 5.71 Cl 12.10 N 9.76

*Reduktion des vinylogenen Säurechlorids 12* (X = Cl): Zu 300 mg *Chlorvinylketon* in 8 ccm absol. THF wurden bei 0° portionsweise 254 mg *Tri-tert.-butyloxy-lithiumalanat* gegeben. Nach etwa 75 Min. wurde die Reaktionslösung auf Eis gegossen, mit 2 n HCl angesäuert und dann mit gesätt.  $Na_2CO_3$ -Lösung alkalisch gemacht und schließlich mit  $CH_2Cl_2$  ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man ohne weitere Operationen 250 mg (83%) *Chlorvinylcarbinol 17a* (IR: NH 3420, OH (breit) 3150, C=C 1660/cm).

Zur besseren Charakterisierung wurde das *O*-Acetat dargestellt. 50 mg *Carbinol* wurden zusammen mit 5 ccm *Acetanhydrid* 2 Stdn. bei ca. 60° gehalten. Nach Entfernen des Anhydrids i. Vak. wurde auf Eis gegossen, alkalisch gemacht und mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit Äther/Methanol (98 : 2) chromatographiert. Man erhielt nach Entfernen des Lösungsmittels 45 mg (79%) aus Äther kristallisierendes *Acetat 17b* vom Schmp. 160°.

UV:  $\lambda_{\max}$  290, 283, 275 (Schulter), 224 m $\mu$  ( $\epsilon = 4900, 6100, 5800, 30000$ ).

IR: NH 3380, C=O 1710, 1240, C=C 1660/cm.

NMR ( $CDCl_3$ ): NH  $\tau$  2.0 (1), arom. Protonen 2.35–3.0 (4), C(H)OCOCH<sub>3</sub> tr 4.26 (1), OCOCH<sub>3</sub> s 8.28 (3), C=C–CH<sub>3</sub> s (breit) 7.75 (3).

Mol.-Gew. Ber. 344.1291 Gef. 344.1281

*Darstellung des ungesättigten Ketons 5*: 340 mg des  $\beta$ -*Chlorvinylcarbinols 17a* wurden portionsweise bei 0° zu 50proz. *Schwefelsäure* gegeben, wobei es sich innerhalb einer Stde. auflöste. Nach Rühren über Nacht (15 Stdn.) wurde auf Eis gegossen, stark alkalisch gemacht und mit Methylchlorid extrahiert. Der Rückstand der organischen Phase wurde an Kieselgel mit Äther chromatographiert. Nach einem Vorlauf (roter Farbstoff) erhielt man 232 mg (78%) des ungesättigten *Ketons 5*. Schmp. 205°.

UV:  $\lambda_{\max}$  289, 281, 274, 224 m $\mu$  ( $\epsilon = 5600, 6800, 6600, 41200$ ).

IR: NH 3340, C=O 1660/cm.

NMR ( $DMSO-d_6$ ): arom. Protonen  $\tau$  2.5–3.15 (5), darunter befindet sich das olefin. Proton, –CH<sub>3</sub> s 7.71 (3).

$C_{17}H_{18}N_2O$  (266.3) Ber. C 76.60 H 6.81 N 10.51 Gef. C 76.49 H 6.80 N 10.59

Durch Hydrierung des ungesättigten *Ketons 5* mit Pd/BaSO<sub>4</sub> in Methanol erhielt man das Gemisch der Ketone **18** und **19**, das durch Chromatographie getrennt wurde. Äther eluierte 22% **18** vom Schmp. 146°.

UV:  $\lambda_{\max}$  289, 278, 223 m $\mu$  (qualitativ).

IR: Indol-NH 3480, C=O 1695/cm.

NMR (DMSO- $d_6$ ): arom. Protonen  $\tau$  2.5–3.15 (4), CO—CH<sub>3</sub> 7.9 (3).

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (268.3) Ber. C 76.10 H 7.50 N 10.44 Gef. C 76.05 H 7.45 N 10.35

Äther/10% Methanol eluierte dann das *Keton* **19** (65%) vom Schmp. 175°.

UV:  $\lambda_{\max}$  290, 277, 223 m $\mu$  (qualitativ).

IR: Indol-NH 3405, C=O 1705/cm.

NMR (DMSO- $d_6$ ): arom. Protonen  $\tau$  2.5–3.15 (4), CO—CH<sub>3</sub> 7.85 (3).

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (268.3) Ber. C 76.10 H 7.50 N 10.44 Gef. C 76.01 H 7.66 N 10.39

*Darstellung der Carbinole 20 und 21*: 70 mg **18** wurden in 3 ccm absol. THF gelöst, mit 10 mg NaBH<sub>4</sub> versetzt und bis zum Verschwinden der Ausgangsverbindung (ca. 15 Min.) bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wurde auf Eis gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Absaugen des Lösungsmittels konnten 65 mg **20** isoliert werden.

IR: —OH 3640/cm.

Nach der gleichen Vorschrift wurde aus **19** das Carbinol **21** erhalten.

IR: —OH 3330–3290/cm.

Zur besseren Charakterisierung der Alkohole wurden die Acetate dargestellt.

**22-Acetat**: Schmp. 159°.

IR: NH 3480, C=O 1720, 1250/cm.

NMR: NH  $\tau$  2.2 (1), —CH—CH<sub>3</sub> d 8.78 ( $J = 6.5$  Hz) (3), —OCOCH<sub>3</sub> s 8.58 (3).

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (312.4) Ber. C 73.02 H 7.74 N 8.96 Gef. C 73.05 H 7.71 N 8.90

**23-Acetat**: Schmp. 144°.

IR: NH 3480, C=O 1720, 1250/cm.

NMR: NH 2.1 (1), —CH—CH<sub>3</sub> d 8.81 ( $J = 6.5$  Hz) (3), —OCOCH<sub>3</sub> s 8.03 (3).

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (312.4) Ber. C 73.02 H 7.74 N 8.96 Gef. C 72.89 H 7.70 N 8.98

*2-[Bis-methoxycarbonyl-methyl]-3-acetyl-1.2.3.4.6.7.12.12b-octahydro-indolo[2.3-a]chinolizin (6 bzw. 7)*: Zu 2.0 g des ungesättigten *Ketons* **5**, suspendiert in 3 ccm Malonsäure-dimethylester, gab man portionsweise die Lösung von 0.200 g Natrium in 7 ccm Methanol. Nach 48 Stdn. bei Raumtemperatur goß man auf Eis, säuerte mit 2 *n* HCl an und extrahierte mit Äther. Sodann wurde mit gesätt. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung alkalisiert und die Base mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. chromatographierte man an Kieselgel. Mit Äther/3% Petroläther eluierte man wenig Vorlauf (unpolar evtl. Malonester) und mit Äther 237 mg des *Ketodiester*s **6** vom Schmp. 162° (Äther).

UV:  $\lambda_{\max}$  289, 282, 274, 223 m $\mu$  (qualitativ).

IR: Indol-NH 3340, C=O 1704, 1740, 1760/cm.

NMR (DMSO- $d_6$ ): NH  $\tau$  —0.65 (1), arom. Protonen 2.6–3.2 (4), RO<sub>2</sub>C—CH—CO<sub>2</sub>R 6.12 (1) d ( $J = 11$  Hz), OCH<sub>3</sub> 6.21 (3), 6.45 (3), CO—CH<sub>3</sub> 7.88 (3).

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (398.4) Ber. C 66.32 H 6.57 N 7.03 Gef. C 66.11 H 6.56 N 7.00

Mit Äther/5% Methanol wurden dann 950 mg des *epimeren Ketodiester*s **7** eluiert, Schmp 198.5°.

UV:  $\lambda_{\max}$  289, 282, 274, 223 m $\mu$  (qualitativ).

IR: Indol-NH 3355, C=O 1710, 1745, 1760/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): Indol-NH  $\tau$  1.8 (1), arom. Protonen 2.5–3.0 (4), RO<sub>2</sub>C—CH—CO<sub>2</sub>R 6.37 (1) d ( $J = 6.5$  Hz), OCH<sub>3</sub> 6.24 (3), 6.27 (3), CO—CH<sub>3</sub> 7.83 (3).

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (398.4) Ber. C 66.32 H 6.57 N 7.03 Gef. C 66.05 H 6.49 N 6.83

*Reduktion des Ketodiesters 6:* Zu 225 mg **6** in einem Gemisch von 5 ccm Methanol und 5 ccm Tetrahydrofuran gab man bei  $-30^{\circ}$  langsam unter Rühren portionsweise 45 mg *Natriumboranat* zu. Nach 5 Stdn. zeigte die dünn-schichtchromatographische Analyse die vollständige Umsetzung des Ausgangsmaterials an. Man goß in Wasser und extrahierte die Base mit Methylenchlorid, filtrierte über Kieselgel und erhielt 190 mg des kristallinen *Cyclohalbace-tals 26* vom Schmp.  $198^{\circ}$  (Zers.) (Äther).

UV:  $\lambda_{\max}$  289, 275, 223 m $\mu$  (qualitativ).

IR: Indol-NH 3480, C=O 1730/cm.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Indol-NH  $\tau$   $-0.7$  (1), OH 3.47 (1) d ( $J = 6.5$  Hz), =C—CH—N 5.00 (1), OCH<sub>3</sub> 6.25 (3), —CH<sub>3</sub> 8.72 (3) d ( $J = 6.5$  Hz), —CH—CH<sub>3</sub> 6.20 (1), O—CH—O 5.63 (1).

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (370.4) Ber. C 68.07 H 7.07 N 7.56 Gef. C 68.09 H 6.98 N 7.60

*DL-Akuammigin (3):* 100 mg des *Cyclohalbace-tals 26* in 3 ccm absol. Äthylenglykoldimethyl-äther wurden mit einem Tropfen *Polyphosphorsäure* versetzt und eine Stde. bei  $60^{\circ}$  gerührt. Die Mischung wurde in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Nach Alkalisieren mit gesätt. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung schüttelte man die Base mit Methylenchlorid aus und filtrierte an Kieselgel. Auf diese Weise erhielt man 30 mg (31%) *DL-Akuammigin* vom Schmp.  $203^{\circ}$  (sublimiert) (Lit.<sup>24</sup>):  $125^{\circ}$  (Monohydrat).

UV:  $\lambda_{\max}$  289.5, 282, 274, 240 (S), 224 m $\mu$  ( $\epsilon = 6800, 8150, 7880, 13300, 42800$ );  $\lambda_{\min}$  263 m $\mu$  ( $\epsilon = 7150$ ).

IR: Indol-NH 3460, C=O 1680, C=C 1615/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): Indol-NH  $\tau$  1.83 (1), olefin. Proton 2.45 (1), =C—CH—N 6.15 (1), CH—CH<sub>3</sub> 5.65 (1) (nach Einstrahlen bei  $\tau$  8.75 Dublett bei 5.65 (1),  $J = 6.0$  Hz), CH—CH<sub>3</sub> 8.75 (3) d ( $J = 6.5$  Hz), OCH<sub>3</sub> 6.27 (3).

MS: M<sup>+</sup> = 352 ME (100%), 251 ME (24%), 223 ME (29%), 184 ME (16%), 169 ME (19%), 156 ME (38%).

Mol.-Gew. Ber. 352.1786 Gef. 352.1832

*DL-Tetrahydroalstonin (4):* Zu 20 mg *DL-Akuammigin (3)* in 2 ccm Eisessig gab man tropfenweise bei  $60^{\circ}$  eine Lösung von *Bleitetraacetat* in Eisessig zu bis zum völligen Verschwin-den der Indol-UV-Absorption. Anschließend dampfte man i. Vak. ein und nahm in Methylenchlorid auf, schüttelte mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, dampfte dann wieder ein, nahm den Rückstand in 5 ccm Methanol auf und reduzierte mit einer Spatelspitze *Natriumboranat* bei Raumtemperatur. Nach Eingießen in Wasser und Extrahieren der Base trennte man das Rohgemisch durch präparative Dünnschichtchromatographie. Auf diese Weise erhielt man 4.5 mg (22%) *DL-Tetrahydroalstonin*, das sich im IR-Spektrum und dünn-schichtchromatographischen Ver-halten als identisch erwies mit dem Naturstoff<sup>21</sup>). Schmp.  $222^{\circ}$  (Lit.<sup>25</sup>):  $230-231^{\circ}$ .

Mol.-Gew. Ber. 352.1786 Gef. 352.1809

<sup>24</sup> T. A. Henry, J. chem. Soc. [London] **1932**, 2759.

<sup>25</sup> T. M. Sharp, J. chem. Soc. [London] **1938**, 1353.