

Ekkehard Winterfeldt, Anthony J. Gaskell, Tilmann Korth, Hans-E. Radunz und Michael Walkowiak

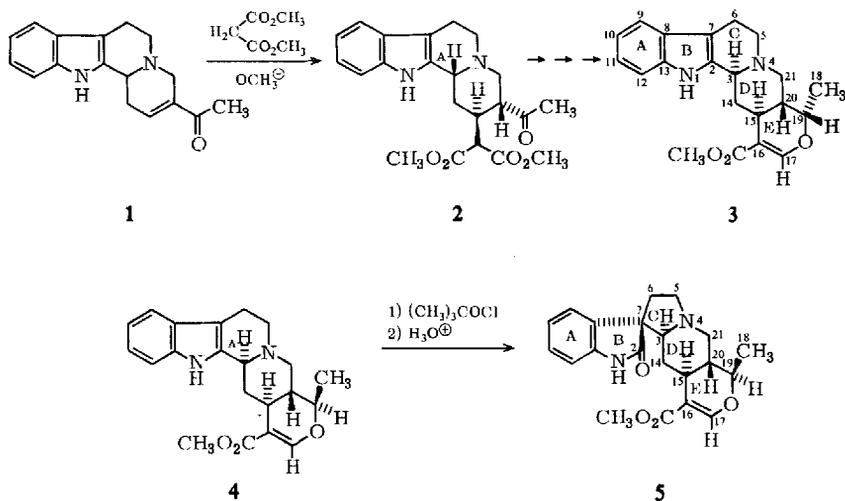
Reaktionen an Indolderivaten, XI*)

Die stereoselektive Totalsynthese von DL-Ajmalicin, DL-19-*epi*-Ajmalicin, DL-Formosanin und Isoformosanin

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin
(Eingegangen am 5. Mai 1969)

Ausgehend vom ungesättigten Keton **1** gelingt die stereoselektive Totalsynthese mehrerer heterocyclischer Indol- und Oxindol-Alkaloide. Speziell der stereoselektive Aufbau der C-19-Konfiguration sowie der Einfluß dieses Zentrums auf die Folgereaktionen werden diskutiert. Die Massenspektren der verschiedenen stereoisomeren Zwischenprodukte werden gegenübergestellt.

In der VIII. Mitteilung dieser Reihe¹⁾ berichteten wir über die Darstellung des ungesättigten Ketons **1**, das durch Michael-Addition mit Malonester stereoselektiv in die Ketoester der Struktur **2** überführbar ist. Während das Produkt der kinetisch gelenkten Reaktion in die Reihe der *DE-cis*-verknüpften Alkaloide führte¹⁾, zeichnet sich das Produkt der thermodynamisch kontrollierten Reaktion (**2**), das auf diese Weise stereoselektiv als einziges Produkt gewonnen wird, durch *trans*-ständige diäquatoriale Reste aus¹⁾. Die *cis*-Verknüpfung des Chinolizidin-Systems geht auch



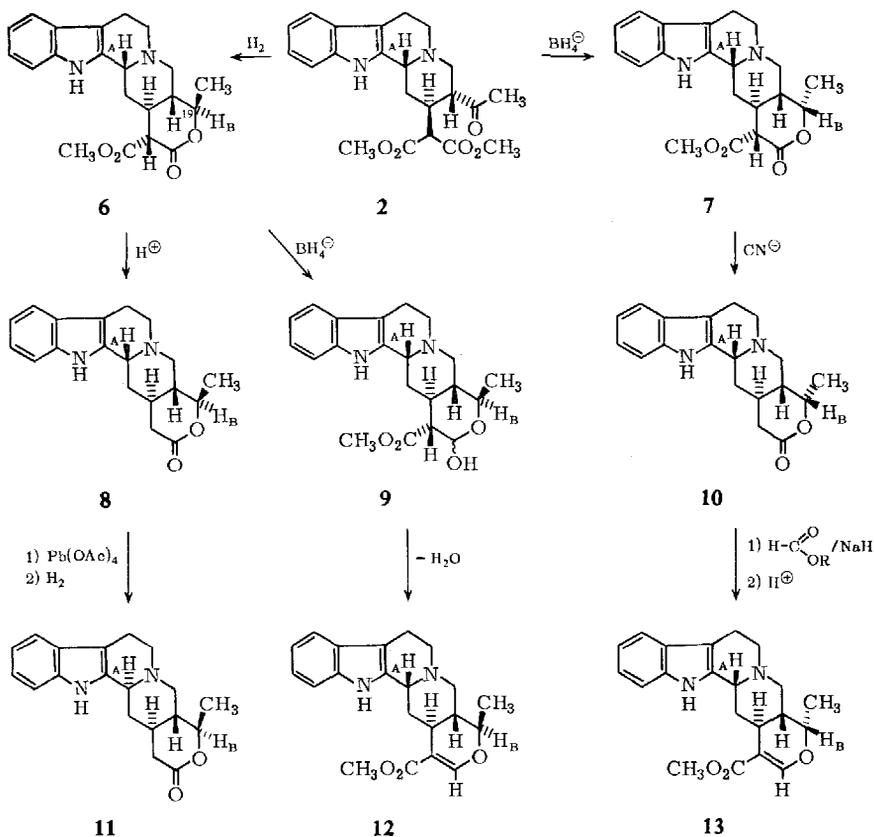
*¹⁾ X. Mittel.: E. Winterfeldt, I. Hinz und P. Strehlke, Chem. Ber. **102**, 310 (1969).

¹⁾ E. Winterfeldt, H. Radunz und T. Korth, Chem. Ber. **101**, 3172 (1968). S. hier zur bereits mitgeteilten Ajmalicin-Synthese durch Tamelen und Placeway¹⁹⁾.

hier wieder klar aus den spektralen Daten hervor (keine Bohlmann-Bande²⁾, Proton H_A bei τ 5,80³⁾).

Da die Konfiguration am C-3 beliebig variierbar ist¹⁾, sollte **2** ein gutes Startmaterial für das Ajmalicin (**3**) und das 19-*epi*-Ajmalicin (**4**) sein. Diese Verbindung – obwohl mit der thermodynamisch stabilsten Konfiguration dieser Serie – ist bisher in der Natur nicht mit Sicherheit nachgewiesen worden. Möglicherweise wird ein Vergleich mit sterisch noch nicht eindeutig zugeordneten Proben diese Frage noch klären (s.u.), auf alle Fälle sollte diese Verbindung mit Standardmethoden in das Formosanin (**5**) überführbar sein, um die diesem Alkaloid zugewiesene Konfiguration (**5**) durch Synthese zu bestätigen^{*)}.

Die Reduktion der Methylketon-Gruppierung von **2** zu den beiden C₁₉-epimeren Lactonen **6** und **7** konnte mit hoher Stereoselektivität durchgeführt werden. Während bei der Hydrierung glatt **6** mit äquatorialer Methylgruppe erhalten wird, liefert die



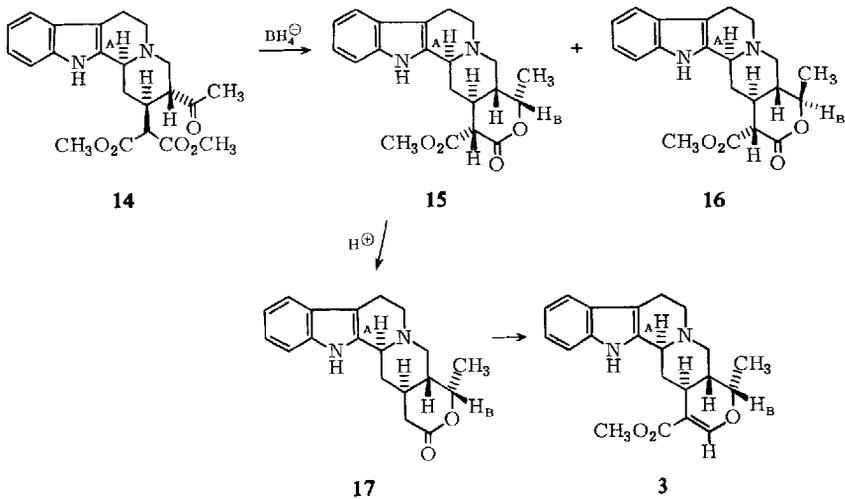
*) Die relevanten Literaturzitate zu allen erwähnten Alkaloiden finden sich in *M. Hesse, „Indolalkaloide in Tabellen“*, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968.

²⁾ F. Bohlmann, *Chem. Ber.* **91**, 2157 (1958).

³⁾ M. Uskokovic, H. Bruderer, C. V. Planta, T. Williams und A. Bossi, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 3364 (1964).

Boranat-Reduktion **7** (Methylgruppe axial). Zwar treten im Dünnschichtchromatogramm des rohen Reduktionsproduktes die Flecken der entsprechenden Carbinole auf, durch kurze Behandlung mit Natriummethylat-Lösung wird jedoch vollständige Umwandlung in die sterisch einheitlichen Lactone erzielt.

Den gleichen Verlauf nimmt die Boranat-Reduktion des durch Konfigurationsumkehr am C-3 darstellbaren Ketoesters **14**. Stereoselektiv bildet sich das Lacton **15**, dessen veränderte Konfiguration am C-3 durch eine deutlich auftretende Bohlmann-Bande und die Verschiebung des NMR-Signals des Protons H_A zu hohem Feld klar belegt ist. Die C-19-epimere Verbindung **16** tritt nur als Nebenprodukt auf.



Die Konfiguration dieser Lactone am C-19 geht eindeutig aus der Spin-Entkopplung des Protons H_B hervor. Während des Einstrahlens beim Signal der Methylgruppe erscheint das Proton bei **6** als Dublett mit der großen, für axial-axial-Kopplungen typischen Aufspaltung von 10 Hz, während dieses Proton im Lacton **7** bei der Spin-Entkopplung als Dublett mit $J = 4.5$ Hz erscheint. Ganz analog wird eine kleine Kopplung auch bei **15** (äquatoriales H, Methyl axial) beobachtet. Es liefern also in diesen Fällen die Boranat-Reduktion und die Hydrierung entgegengesetzte Konfigurationen am C-19. Obwohl über die Stereochemie der Reduktion bzw. Hydrierung cyclischer Ketone umfangreiches Material vorliegt⁴⁻¹¹, ist relativ wenig über vergleichbare Effekte in der Seitenkette bekannt¹². Legt man zugrunde, daß die Carbonylgruppe aliphatischer und cycloaliphatischer Ketone mit einer der benachbarten

4) E. L. Eliel, „Stereochemistry of Carbon Compounds“, Mc Graw-Hill, New York 1962.

5) M. Balasubramanian und N. Padma, Tetrahedron Letters [London] **14**, 23 (1960).

6) W. M. Jones, J. Amer. chem. Soc. **82**, 2528 (1960).

7) E. L. Eliel und M. N. Rerick, J. Amer. chem. Soc. **82**, 1362 (1960).

8) H. C. Brown und D. B. Bigley, J. Amer. chem. Soc. **83**, 3166 (1961).

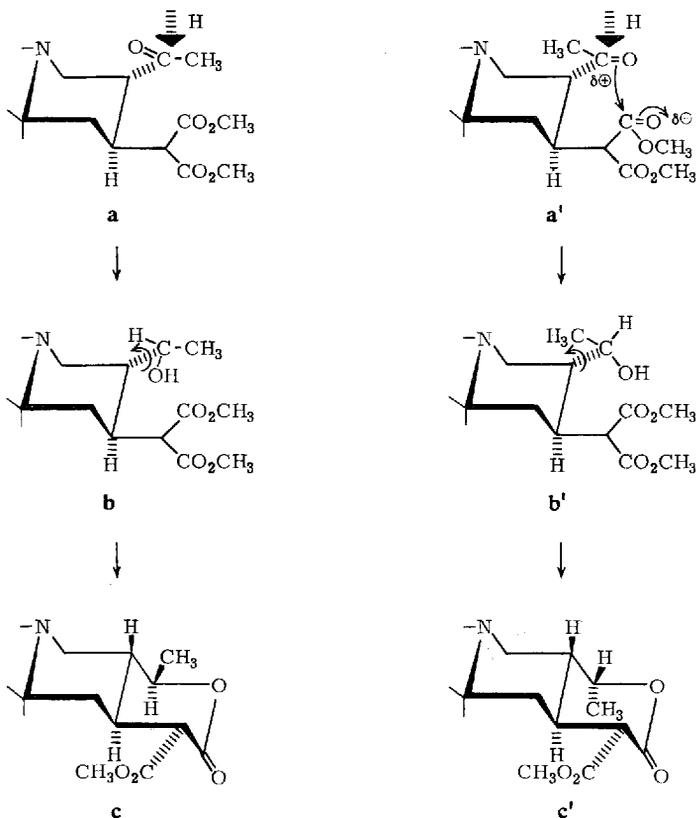
9) H. Haubenstock und E. L. Eliel, J. Amer. chem. Soc. **84**, 2368 (1962).

10) H. Utery und J. H. Richards, J. Amer. chem. Soc. **86**, 3113 (1964).

11) W. Cooker, T. B. H. McMurry und E. R. Simmons, J. chem. Soc. [London] **1965**, 3022.

12) G. J. Karabatsos, J. Amer. chem. Soc. **89**, 1367 (1967). Hier einige Beispiele zusammengefaßt.

CC-Bindungen ekliptisch steht¹³⁾ und speziell aus NMR-Messungen von *Karabatsos*¹³⁾ diese Konformation für Acyl-cyclohexane nahegelegt wird, so ist, wenn man Annäherung des Reagenzes von der Seite des kleinsten Restes (H) annimmt, mit den beiden Übergangszuständen **a** und **a'** zu rechnen.

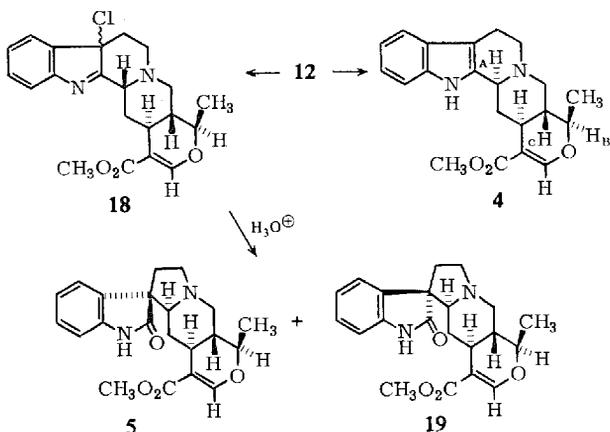


Zur Erklärung der Stereoselektivität ist dann für die Hydrierung der reaktanten-ähnliche Übergangszustand **a** zu diskutieren, der unter Angriff des Wasserstoffes von der besser zugänglichen Oberseite über **b** das entsprechende Lacton **c** liefert. Bei der Boranat-Reduktion ist im polaren Solvens und unter basischen Bedingungen schon eine Wechselwirkung des Carbonyl-Sauerstoffes mit einer Estergruppe zu erwarten, die dann über den produktähnlichen Übergangszustand **a'** unter wiederum günstigerem Angriff des Hydrid-Ions von der Oberseite die Konfiguration **c'** erzeugt. Wieweit dieses Schema zu verallgemeinern ist, wird im Moment an verschiedenen Modellsubstanzen geprüft.

Zur Umwandlung in Naturstoffe wurde die Reduktion der Lactone mit Natriumborant verwendet. **6** liefert dabei glatt das Cyclohalbacetal **9**, das beim Erhitzen mit Polyphosphorsäure in Äthylenglykol-dimethyläther in 3-*iso*-19-*epi*-Ajmalicin (**12**)

¹³⁾ Eine Zusammenstellung der verschiedenen Untersuchungen zu dieser Frage findet sich bei *G. J. Karabatsos* und *N. Hsi*, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 2864 (1965).

übergicht. Konfigurationsumkehr am C-3 liefert das 19-*epi*-Ajmalicin (**4**), das auch direkt aus dem Lacton **16**, in dem die *trans*-Chinolizidin-Konfiguration bereits vorliegt, durch Reduktion und Wasserabspaltung gewonnen wird.



Die Verbindung **4** unterscheidet sich nur noch in der Konfiguration der C-19-Methylgruppe vom Ajmalicin; es war nun interessant festzustellen, daß Schmelzpunkt, UV-Spektrum und IR-Spektrum dieser Base keine verlässliche Unterscheidung vom Ajmalicin erlauben, da nur geringe Abweichungen auftreten. Zwar sind die R_F -Werte im System Methylenchlorid/5% Methanol etwas verschieden; den überzeugenden Beweis jedoch, daß die thermodynamisch stabilere Konfiguration **4** vorliegt, liefert wieder die Spin-Entkopplung, bei der das Proton H_B als breites Dublett mit $J = 10$ Hz auftritt, wie sie für axial-axial-Kopplung mit H_C zu erwarten ist. Aus den oben erwähnten Gründen scheint es uns somit sinnvoll, Alkaloidproben, die dieser Serie angehören und deren sterische Zuordnung noch nicht eindeutig gesichert ist, im Hinblick auf die C-19-Konfiguration besonders kritisch zu betrachten. Über das Massenspektrum als Hilfsmittel wird im Anhang die Rede sein.

Für die Umwandlung in die Oxindole ist die Konfiguration am C-3 unerheblich, denn unabhängig von der Konfiguration des Indolo-chinolizidins bildet sich bei der Umlagerung des mit *tert.*-Butylhypochlorit darstellbaren Chlor-indolenins **18** mit wäßrig-methanolischer Säure stets die energetisch günstigere *trans*-Verknüpfung der Ringe C und D aus^{14,15}). Als Epimere bezüglich der Spiro-Position werden jedoch Formosanin (**5**) und Isoformosanin (**19**) gebildet, die sich glatt trennen ließen und deren Identität mit natürlichem Material¹⁶) durch Dünnschichtchromatographie und IR-Spektrum gesichert wurde.

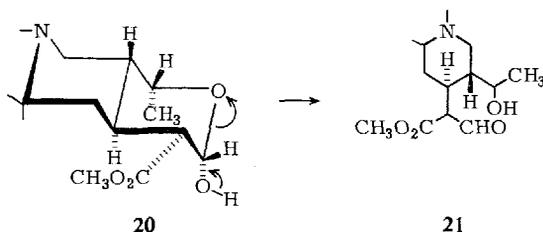
Zur Synthese des Ajmalicins wurde versucht, die Lactone **7** und **15** zu reduzieren. Man erhielt in allen Fällen ein Gemisch sehr polarer Verbindungen, das im IR-Spektrum nur noch schwache Carbonylabsorption zeigte. Offenbar schießt die

¹⁴) N. Finch und W. T. Taylor, J. Amer. chem. Soc. **84**, 1318, 3871 (1962).

¹⁵) H. Zinnes und J. Shavel jr., J. org. Chemistry **31**, 1765 (1966).

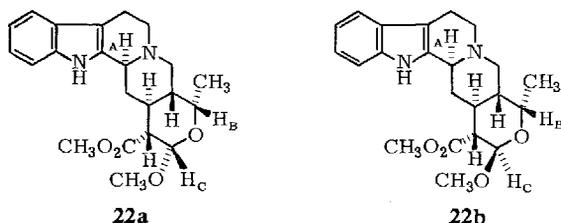
¹⁶) Für eine Probe Formosanin danken wir Professor Dr. M. Raymond-Hamet aus Paris sehr herzlich.

Reduktion auch bei tiefen Temperaturen über das Ziel hinaus zu Esterdiolen bzw. Triolen. Vielleicht schirmt die α -ständige Methylgruppe die Unterseite des Moleküls gegen das Reduktionsmittel ab, so daß das Hydrid-Ion, von der Oberseite angreifend,



eine axiale OH-Gruppe erzeugt (**20**). Dieses Cyclohalbacetal sollte wegen der 1,3-diaxialen Beziehung von CH₃- und OH-Gruppe die ringoffene Aldehydform (**21**) bevorzugen und somit weiterem Hydrid-Angriff ungeschützt ausgesetzt sein.

Als Ausweichmöglichkeit bietet sich an, die Esterlactone zu den entsprechenden Lactonen **10** und **17** zu decarboxylieren, die dann durch Kondensation mit Ameisensäureester und anschließende Acyl-Lacton-Umlagerung nach Korte¹⁷⁾ in Enoläther-Alkaloide übergehen sollten. Diese Decarboxylierung gelingt bereits durch Erhitzen in Eisessig. Da jedoch bei **7** unter diesen Bedingungen bereits Inversion am C-3 unter Ausbildung des *trans*-Chinolizidin-Systems eintrat, wurde diese Verbindung nach der Methode von Krapcho und Mitarbb.¹⁸⁾ mit Natriumcyanid in Dimethylsulfoxid in das Lacton **10** übergeführt. Durch Spin-Entkopplung wurde jeweils sichergestellt, daß keine Änderung der C-19-Konfiguration unter diesen Bedingungen eintritt. Beide Lactone wurden nach Umsetzung mit Natriumhydrid und Ameisensäureester der Acyl-Lacton-Umlagerung unterworfen, wobei sich jedoch zeigte (dünnschichtchromatographische Analyse), daß 3-*iso*-Ajmalicin (**13**) und Ajmalicin (**3**) unter diesen Bedingungen — Erhitzen mit methanolischer Salzsäure — nur in untergeordnetem Maße gebildet werden. Hauptprodukt ist speziell bei längerem Erhitzen das Methanol-Addukt **22**, das auch durch Einwirkung von methanolischer Salzsäure auf Ajmalicin zu erhalten ist.



Die epimeren Acetale **22a** und **22b** fallen im Verhältnis 1 : 3 an (Integral des Kernresonanzspektrums, Proton H_C). Eine dünnschichtchromatographische Verfolgung zeigt, daß die Umlagerung nach 10 Min. bereits beendet ist und daß dann etwa ein 1 : 1-Verhältnis von Enoläther und Methanol-Addukt vorliegt. Bei der Umlagerung

¹⁷⁾ H. Wamhoff, G. Schorn und F. Korte, Chem. Ber. **100**, 1296 (1967).

¹⁸⁾ A. P. Krapcho, G. A. Glynn und B. J. Grenon, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 215.

in mit HCl-Gas gesättigtem Dioxan ist eine Addition an den Enoläther nicht möglich, jedoch resultiert natürlich die entsprechende Säure, die aber mit Diazomethan ausschließlich Ajmalicin liefert (Dünnschichtchromatographie). Da bei der von *van Tamelen* angegebenen Synthese¹⁹⁾ das Gemisch der stereoisomeren Lactone eingesetzt wurde und bisher auch keine Angaben über die Reaktionszeit bei der Umlagerung gemacht wurden, ist nicht zu entscheiden, ob diese Autoren die Methanol-Addukte **22a** und **22b** nicht erhalten oder nicht isoliert haben. Da uns alle 4 stereoisomeren Lactone mit *trans*-DE-Ringverknüpfung zur Verfügung standen, haben wir auch das Verhalten der Lactone **8** und **11** mit β -ständiger, also äquatorialer Methylgruppe in der Korte-Umlagerung untersucht. Sie liefern bei Umlagerung in methanolischer Salzsäure ausschließlich die Methanol-Additionsprodukte vom Typ **22**, die auch beim weiteren Erhitzen mit methanolischer Salzsäure nicht mehr in **4** oder **12** überführbar sind.

Somit ergänzen sich die beiden Darstellungsmöglichkeiten ideal. Während man zur Synthese von Verbindungen mit äquatorialer Methylgruppe die Esterlactone reduziert, gelingt der Aufbau der pentacyclischen Systeme mit axialer Methylgruppe nur über die Acyl-Lacton-Umlagerung in Dioxan.

Anhang

Vergleich der Massenspektren der verschiedenen stereoisomeren Basen²⁰⁾

Da einige natürlich vorkommende Alkaloide dieses Typs bereits von *Spiteller*²¹⁾ untersucht sind, sei zu diesem Verbindungstyp nur erwähnt, daß wir *Spitellers* Resultate voll bestätigt finden. Alle Alkaloide mit *cis*-Verknüpfung der Ringe D und E zeigen die typischen Spitzen bei 223 und 251 ME, die bei den Substanzen mit *trans*-Verknüpfung dieser Ringe nur sehr schwach in Erscheinung treten. Die wichtigsten Spitzen wurden nach der Methode des Anteils am Gesamtionenstrom ausgewertet und sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Tab. 1. Charakteristische Spitzen der pentacyclischen Enoläther-Alkaloide der *cis*- und der *trans*-DE-Serie, bezogen auf den Gesamtionenstrom (α -H an C-3 bedeutet *trans*-, β -H an C-3 *cis*-Ständigkeit zum freien Elektronenpaar am N)

ME	DE- <i>trans</i> -Serie				DE- <i>cis</i> -Serie		
	3	13	4	12	Rauniticin	Tetrahydro- akuammigin	alstonin
251	0.2	0.2	0.2	0.2	1.2	1.0	3.0
184	6.6	5.4	5.4	5.8	0.7	1.2	1.8
156	9.2	10.0	12.0	13.3	3.1	4.6	5.0

Leider zeigt sich dabei, daß auch die durch Elektronenstoß induzierte Fragmentierung von 19-*epi*-Ajmalicin (**4**) der von Ajmalicin (**3**) wiederum sehr ähnlich ist, da beide der *trans*-DE-Reihe angehören. Es vermag also auch diese Methode nicht zwischen den beiden Epimeren zu unterscheiden.

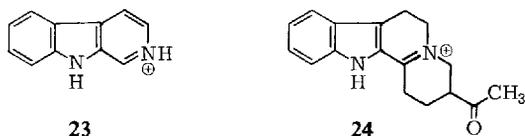
¹⁹⁾ E. E. van Tamelen und C. Placeway, J. Amer. chem. Soc. **83**, 2594 (1961).

²⁰⁾ Die Massenspektren wurden mit dem MS 9 bei 200° und 70 eV gemessen. Herrn Dr. D. Schumann danken wir für die Aufnahme der Spektren und die Hochoflösung wichtiger Spitzen.

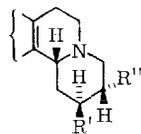
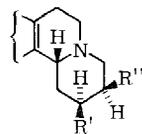
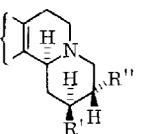
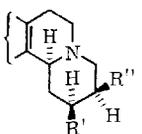
²¹⁾ G. Spiteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1966.

Interessante Unterschiede werden auch bei den Ketoestern vom Typ 2 beobachtet, die als Produkt der Michael-Addition erhalten werden. Hier unterscheiden sich die *cis*-CD- und die *trans*-CD-Systeme charakteristisch, und zwar unabhängig davon, wie die Reste R' und R'' zueinander stehen. Bei den Verbindungen mit offenem Ring E wirkt sich also die Konfiguration an diesen Zentren nicht aus, die Fragmentierung wird jetzt durch die Chinolizidin-Konfiguration bestimmt.

Während bei den *cis*-Verbindungen das Aromatenfragment bei 169 ME (23) bei relativ kleinem Molekül und (M-1)-Ion als base peak auftritt, sind die *trans*-Verbindungen durch den base peak bei 267 ME (24), also den Verlust des Malonatrestes, charakterisiert. Zusätzlich treten sehr viel intensivere Molekül- und (M-1)-Ionen auf (s. Tab. 2).



Tab. 2. Charakteristische Spitzen der stereoisomeren Michael-Additionsprodukte vom Typ 2, R' = CH(CO₂CH₃)₂, R'' = COCH₃ (α -H an C-3 bedeutet *trans*-, β -H an C-3 *cis*-Ständigkeit zum freien Elektronenpaar am N)

ME	CD- <i>cis</i> -Serie		CD- <i>trans</i> -Serie	
				
398 (M [⊕])	2.9	1.8	5.5	5.4
397	2.0	0.9	3.6	3.8
267	2.9	4.3	8.6	6.7
169	5.6	5.7	4.7	4.6

Recht wenig Konfigurationsabhängigkeit zeigen die Massenspektren der durch Boranat-Reduktion bzw. Hydrierung aus diesen Vorstufen darstellbaren Esterlactone 6, 7, 15 und 16 (s. Tab. 3).

Tab. 3. Wichtige Spitzen der Esterlactone 6, 7, 15 und 16, bez. auf den Gesamtionenstrom

ME	CD- <i>cis</i> -Serie		CD- <i>trans</i> -Serie	
	6	7	15	16
368 (M [⊕])	9.0	8.0	15.9	15.7
367	7.5	6.5	14.1	14.5
184	2.9	5.0	6.9	4.7
170	2.1	2.4	2.3	2.5
169	3.6	3.6	3.9	3.9
156	3.6	4.3	4.0	4.6

Erwähnenswert sind nur die weniger intensiven Molekül-Ionen- und (M-1)-Spitzen der *cis*-Verbindungen.

Ganz analog gestaltet sich das Bild bei den aus diesen Substanzen sich herleitenden Lactonen **8**, **10**, **11** und **17**, so daß auf eine tabellarische Wiedergabe dieser Spektren verzichtet wird.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie der *Gesellschaft der Freunde der Technischen Universität Berlin* sind wir für finanzielle Förderung dieser Untersuchungen sehr dankbar. Der eine von uns — A. J. Gaskell — dankt der *Technischen Universität Berlin* für ein Austausch-Stipendium.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden in Chloroform bzw. als KBr-Preßling mit dem Beckman IR 5 bzw. IR 9 und 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 Methylenechlorid/5% Methanol als Laufmittel. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Leitz-Heiztischmikroskop ermittelt. Die Analysen verdanken wir der Mikroanalytischen Abteilung des Organisch-Chemischen Instituts der Technischen Universität Berlin unter der Leitung von Frau Dr. U. Faass.

17-Oxo-16.17-dihydro-3-iso-19-epi-ajmalicin (**6**): 100 mg **2**¹), gelöst in 10 ccm Eisessig, wurden unter Zusatz von 25 mg *Platinoxid* bis zur Aufnahme von 1 Moläquiv. *Wasserstoff* hydriert. Nach Filtrieren, Eindampfen i. Vak., Aufnehmen in Methylenechlorid und Schütteln mit gesätt. Natriumcarbonatlösung dampfte man das Solvens i. Vak. ab und erhielt 70 mg des Lactons **6** (78%) vom Schmp. 203° (Zers.).

UV: λ_{\max} 224, 281, 289 m μ ($\epsilon = 35\,900, 7200, 5900$).

IR (KBr): NH 3440, C=O 1710/cm breit.

NMR (CD₃COCD₃): NH τ 1.98 [1] breit, H_A 5.56 [1] m, H_B 5.92 [1] m, CO₂CH₃ 6.27 [3] s, CH₃ 8.73 [3] d ($J = 6$ Hz), arom. Protonen 2.5—3.1 [4] m.

Durch Einstrahlen bei τ 8.73 geht das Multipllett bei τ 5.92 in ein Dublett mit $J = 10$ Hz über (axial-axial-Kopplung).

MS: M⁺ 368 ME (100%), 367 (85%), 337 (10%), 309 (12%), 184 (35%), 169 (39%), 156 (39%), 143 (20%), 129 (8%).

C₂₁H₂₄N₂O₄ (368.2) Ber. C 68.46 H 6.57 N 7.60 Gef. C 68.43 H 6.64 N 7.41

17-Oxo-16.17-dihydro-3-iso-ajmalicin (**7**): Eine Lösung von 100 mg **2** in 15 ccm Isopropylalkohol versetzte man bei Raumtemp. langsam mit *Natriumborant*, bis sich das Ausgangsmaterial dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisen ließ (~4 Stdn.). Unter Eiskühlung wurde dann mit 2*n* HCl angesäuert und 30 Min. gerührt. Man goß dann in Wasser, versetzte mit gesätt. Natriumcarbonatlösung bis zur deutlich alkalischen Reaktion und extrahierte mit Methylenechlorid. Nach Eindampfen i. Vak. kristallisierte man aus Äther und erhielt 60 mg des Lactons **7** vom Schmp. 211° (67%).

UV: λ_{\max} 223, 282, 289 m μ ($\epsilon = 36\,200, 7100, 6200$).

IR (KBr): NH 3370, C=O 1745, 1725/cm.

NMR (CD₃SOC₂D₃): NH τ -0.75 [1] breit, arom. Protonen 2.5—3.1 [4] m, H_A 5.65 [1] m, H_B 5.38 [1] m, CO₂CH₃ 6.24 [3] s, CH₃ 9.05 [3] d ($J = 5.5$ Hz).

Durch Einstrahlen bei τ 9.05 geht das Multipllett bei τ 5.38 in ein Dublett mit $J = 4.5$ Hz über (äquatorial-axial-Kopplung).

MS: M^{\oplus} 368 ME (100%), 367 (84%), 337 (5%), 309 (38%), 184 (40%), 169 (45%), 156 (53%), 143 (3%), 129 (15%).

$C_{21}H_{24}N_2O_4$ (368.2) Ber. C 68.46 H 6.57 N 7.60 Gef. C 67.70 H 6.76 N 7.35

2-[Bis-methoxycarbonyl-methyl]-3-acetyl-1.2.3.4.6.7.12.12b-octahydro-indolo[2.3-a]chinolizin (**14**): Zu 1.0 g des Ketodiesters **2**, gelöst in 100 ccm Eisessig, wurde bei Raumtemp. langsam eine Lösung von 1.3 g *Bleitetraacetat* in 50 ccm *Eisessig* getropft. Nach Auftreten von UV-Maxima bei 356 und 248 m μ wurde das Reaktionsgemisch auf 0° abgekühlt und so lange mit festem *Natriumborant* versetzt, bis wieder normale Indol-UV-Absorption gemessen wurde. Sodann dampfte man den Eisessig i. Vak. ein, nahm in Methanol auf und zersetzte mit Eis. Mit gesätt. Natriumcarbonatlösung wurde dann auf pH 8–9 eingestellt und mit Methylenechlorid extrahiert. Der Rückstand nach Abdampfen des Solvens i. Vak. wurde mit Äther/Petroläther (4:1) an Kieselgel filtriert. Man erhielt 680 mg (68%) des nur sehr schlecht kristallisierenden Ketodiesters **14**, aus Äther Schmp. 104° (Zers.).

UV: λ_{\max} 223, 280, 290 m μ . (qualitativ).

IR (KBr): NH 3490, *trans*-Chinolizidin 2780, 2830, CO₂CH₃ 1760, 1740, COCH₃ 1700/cm.

NMR (CDCl₃): NH τ 1.90 [1] breit, arom. Protonen 2.45–2.95 [4] m, OCH₃ 6.26 [3] s, 6.32 [3] s, COCH₃ 7.75 [3] s.

MS: s. Tab. 2.

$C_{22}H_{26}N_2O_5 \cdot H_2O$ (416.4) Ber. C 63.45 H 6.78 N 6.73 Gef. C 63.27 H 6.76 N 6.72

Auf die gleiche Weise gewann man aus dem an der 3-Position epimeren Ketodiester den stereoisomeren Ketoester mit *cis*-ständigen Substituenten (an vierter Stelle in Tab. 2), Ausb. 58%, Schmp. 180°.

UV: λ_{\max} 223, 280, 290 m μ . (qualitativ).

IR (KBr): NH 3310, *trans*-Chinolizidin 2820, 2780, C=O 1760, 1745, 1705/cm.

NMR (CDCl₃): NH τ 2.01 [1] breit, arom. Protonen 2.5–3.0 [4] m, OCH₃ 6.20 [3] s, 6.29 [3] s, COCH₃ 7.83 [3] s.

MS: s. Tab. 2.

$C_{22}H_{26}N_2O_5$ (398.4) Ber. C 66.32 H 6.57 N 7.03 Gef. C 66.19 H 6.64 N 6.93

Borant-Reduktion des Ketodiesters 14: 600 mg **14**, gelöst in einem Gemisch von 15 ccm Tetrahydrofuran, 15 ccm Methanol und 2 ccm Wasser, wurden bei –80° portionsweise mit 200 mg *Natriumborant* versetzt. Nach 6 Stdn. wurde mit 2*n* HCl angesäuert, auf Eis gegossen und natriumcarbonat-alkalisch gemacht. Nach Extraktion mit Methylenechlorid und Abdampfen des Solvens i. Vak. erhielt man 595 mg Rohprodukt, das dünnschichtchromatographisch neben Ausgangsmaterial zwei sehr polare Flecken erkennen ließ (offenbar die Carbinole), die jedoch leicht, z. B. durch Behandeln mit Kieselgel, in zwei unpolare Substanzen übergehen. In der Annahme, daß es sich um die beiden Lactone **15** und **16** handelte, chromatographierte man nun die Rohbase an Kieselgel und erhielt mit Äther/Petroläther (1:1) 125 mg des Ausgangsmaterials zurück. Mit reinem Äther eluierte man sodann 23 mg (5.5%) des *17-Oxo-16.17-dihydro-19-epi-ajmalicins* (**16**) vom Schmp. 220° (Zers.).

UV: λ_{\max} 222, 281, 290 m μ . (qualitativ).

IR (KBr): NH 3320, *trans*-Chinolizidin 2810, 2760, C=O 1760, 1720/cm.

MS: M^{\oplus} 368 ME (100%), 367 (93%), 324 [M^{\ominus} –CO₂; m^* 285.2] (3%), 309 (5%), 184 (30%), 170 (16%), 169 (25%), 156 (28%).

Da die Substanz nur in geringer Menge anfällt und für weitere synthetische Operationen keine Verwendung findet, wurde die Elementarzusammensetzung durch Hochauflösung des Molekül-Ions ermittelt.

$C_{21}H_{24}N_2O_4$ Mol.-Gew. Ber. 368.1736 Gef. 368.1730

Beim weiteren Eluieren mit Äther/10% Methanol gewann man 260 mg (62%) 17-Oxo-16,17-dihydro-ajmalicin (**15**) vom Schmp. 222° (Zers.).

UV: λ_{\max} 223, 281, 290 m μ (qualitativ).

IR (KBr): NH 3500, *trans*-Chinolizidin 2825, 2780, C—O 1755, 1720/cm.

NMR (CD₃SOCD₃): arom. Protonen τ 2.5–3.1 [4] m, CO₂CH₃ 6.22 [3] s, C-19-CH₃ 8.72 [3] d ($J = 6.5$ Hz), 19-H 5.33 [1] m, $H_A > 6.2$.

Durch Einstrahlen bei τ 8.72 geht das Multiplet bei 5.33 in ein verbreitertes Singulett mit J etwa 1 Hz über (äquatorial-axial-Kopplung).

MS: M⁺ 368 ME (100%), 367 (88%), 324 [M⁺ – CO₂; m^* 285.2] (3%), 309 (5%), 184 (42%), 170 (15%), 169 (24%), 156 (25%).

$C_{21}H_{24}N_2O_4$ (368.2) Ber. C 68.46 H 6.57 N 7.61 Gef. C 67.87 H 6.51 N 7.53
Mol.-Gew. 368.1727 (massenspektroskop.)

3-iso-19-epi-Ajmalicin (**12**): 65 mg des Lactons **6** wurden in 3.5 ccm Methanol bei –20° mit 22 mg Natriumboratan versetzt. Nach 2 Stdn. säuerte man an, goß auf Eis, stellte mit gesätt. Natriumcarbonatlösung auf pH 8–9 ein und extrahierte mit Methylenchlorid. Den nach Abdampfen des Solvens verbleibenden Rückstand spritzte man mit Äther an und erhielt das Epimerengemisch der *Hemiacetale* **9** vom Schmp. 212° (Zers.).

IR (KBr): NH 3380, OH 3400–2700 (breit), C=O 1720/cm.

$C_{21}H_{26}N_2O_4$ (370.4) Ber. C 68.07 H 7.07 N 7.56 Gef. C 68.01 H 7.10 N 7.48

Ohne Trennung der Epimeren löste man 100 mg des Gemisches in 3 ccm Glykoldimethyläther und hielt nach Zusatz eines Tropfens *Polyphosphorsäure* unter starkem Rühren 1 Stde. bei 60–70°. Nach Abkühlen und Versetzen mit gesätt. Natriumcarbonatlösung extrahierte man mit Methylenchlorid, filtrierte nach Abdampfen des Solvens i. Vak. an Kieselgel (Äther/5% Methanol) und erhielt 54 mg **12** vom Schmp. 189° (Ausb. 57%).

UV: λ_{\max} 289.5, 282, 274, 240, 224 m μ ($\epsilon = 7140, 8400, 7900, 14800, 42200$).

IR (CHCl₃): NH 3460, C=O 1695, Enoläther 1620, 1290, 1180, 1100/cm.

NMR (CDCl₃): arom. Protonen und olefin. Proton τ 2.3–3.1 [5] m, H_A 5.50 [1] m, H_B 6.49 [1] m, OCH₃ 6.31 [3] s, CH₃ 8.71 [3] d ($J = 6.5$ Hz).

Durch Einstrahlen bei τ 8.71 geht das Multiplet bei τ 6.49 in ein Dublett mit $J = 9.5$ Hz über (axial-axial-Kopplung).

MS: s. Tab. 1.

$C_{21}H_{24}N_2O_3$ (352.4) Ber. C 71.57 H 6.87 N 7.95 Gef. C 71.45 H 6.84 N 7.93

19-epi-Ajmalicin (**4**): Zur Konfigurationsumkehr am C-3 (Chinolizidinverknüpfung) setzte man 36 mg **12**, wie für **14** angegeben, mit *Bleitetraacetat* in *Eisessig* um und erhielt 19 mg kristallines **4** (53%). Aus feuchtem Äther kristallisierte ein Hydrat, das sich ab 115° zersetzte.

UV: λ_{\max} 290, 282, 274, 240, 224 m μ ($\epsilon = 6200, 7500, 7100, 13600, 42100$).

IR (CHCl₃): NH 3475, *trans*-Chinolizidin 2800, 2750, C=O 1685, Enoläther 1610, 1290, 1180, 1100/cm.

NMR (CDCl₃): arom. Protonen τ 2.5–3.1 [4] m, NH 1.97 [1] breit, olefin. H 2.43 [1] s, OCH₃ 6.27 [3] s, H_B 6.12 [1] m, CH₃ 8.71 [3] d ($J = 6.5$ Hz).

C₂₁H₂₄N₂O₃·H₂O (370.4) Ber. C 68.07 H 7.07 N 7.56 Gef. C 68.06 H 7.24 N 7.59

Unterwirft man 60 mg des *Lactons* **16** der auf S. 3568 zur Bildung von **12** beschriebenen *Borant*-Reduktion und schließt ohne Isolierung des Zwischenproduktes die Wasserabspaltung mit *Polyphosphorsäure* in Glykoldimethyläther an, so erhält man 50 mg (95%) *19-epi-Ajmalicin* (**4**). UV, IR- und R_F -Wert (Laufmittel: Methylenchlorid/5% Methanol) identisch mit oben beschriebenem Produkt.

DL-Formosanin (**5**): 33 mg des *3-iso-19-epi-Ajmalicins* (**12**) in 2 ccm Methylenchlorid versetzte man bei -5° zunächst mit 3 Tropfen *Triäthylamin* und anschließend unter kräftigem Rühren mit einer Lösung von 3 Tropfen *tert.-Butylhypochlorit* in 1.5 ccm Methylenchlorid. Nach 30 Min. war die Reaktion beendet (dünn-schichtchromatographische Kontrolle). Man goß in Wasser, schüttelte mit Methylenchlorid aus und dampfte dann das Solvens i. Vak. ab. Ohne Isolierung des *Chlor-indolenins* **18** versetzte man sofort mit 4 ccm Methanol, 2 ccm Wasser und 2 Tropfen *Eisessig*, kochte 1 Stde. unter Rückfluß, stellte dann mit gesätt. Natriumcarbonatlösung auf pH 8–9 ein und extrahierte die Basen mit Methylenchlorid. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. zeigte die dünn-schichtchromatographische Analyse zwei Substanzen unterschiedlicher Polarität in etwa gleicher Menge, von denen die polarere den gleichen R_F -Wert zeigte wie natürliches *Formosanin*. Man trennte durch präparative Dünn-schichtchromatographie (Laufmittel: Methylenchlorid/5% Methanol) und erhielt 21 mg (60%) kristallines *Formosanin* vom Schmp. 225–226° (Lit.²²): 216–217°).

UV: λ_{\max} 208, 243 m μ ($\epsilon = 31200, 18000$), übereinstimmend mit dem des Naturstoffs.

IR (KBr): C=O 1723, 1700, Enoläther 1615, 1282, 1188, 1095/cm, übereinstimmend mit dem des Naturstoffs.

MS: (M⁺ + 1) 369 ME (18%), 368 (68%), 224 (16%), 223 (100%), 180 (3.5%), 152 (75%), 144 (7%), 55 (22.5%).

C₂₁H₂₄N₂O₄ Mol.-Gew. Ber. 368.1736 Gef. 368.1738

Aus der weniger polaren Fraktion isolierte man 8 mg (23%) *Isoformosanin* (**19**) vom Schmp. 204.5–205° (Lit.²²): 120–130°, Monohydrat).

UV: λ_{\max} 208, 243 m μ ($\epsilon = 30600, 17800$), übereinstimmend mit dem des Naturstoffs.

IR (KBr): C=O 1720–1700 (breit), Enoläther 1617, 1283, 1184, 1095/cm, übereinstimmend mit dem des Naturstoffs.

MS: (M⁺ + 1) 369 ME (18%), 368 (62%), 224 (20%), 223 (100%), 149 (34%), 130 (24%), 69 (86%), 55 (74%).

C₂₁H₂₄N₂O₄ Mol.-Gew. Ber. 368.1736 Gef. 368.1741

Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung der Methoxycarbonylgruppe der Esterlactone 6, 7 und 15

a) *Erhitzen in Eisessig*: Man erhitzte das *Lacton* (50 mg) in *Eisessig* (2 ccm) 48 Stdn. auf 90°, dampfte dann ein und nahm in Methylenchlorid auf. Nach Schütteln mit gesätt. Natriumcarbonatlösung und Abdampfen des Solvens i. Vak. kristallisierte man aus Äther.

b) *Erhitzen in Dimethylsulfoxid/Natriumcyanid*: Man erhitzte das *Lacton* (50 mg) in 2 ccm Dimethylsulfoxid nach Zusatz von 75 mg getrocknetem *Natriumcyanid* 48 Stdn. auf 80°. Anschließend wurde in Wasser gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert und das Solvens i. Vak. abgedampft.

²² M. Hesse, *Indolalkaloide in Tabellen*, S. 87, Springer Verlag, Berlin 1964.

17-Oxo-16.17-dihydro-demethoxycarbonyl-3-iso-19-epi-ajmalicin (**8**): Dargestellt nach a), Ausb. 70%, Schmp. 230° (Sublimation).

UV: λ_{\max} 224, 281, 289 m μ ($\epsilon = 35\,200, 7700, 6450$).

IR (CHCl₃): Indol-NH 3480, C=O 1730/cm.

NMR (CD₃SOCD₃): Indol-NH $\tau -0.72$ [1] breit, arom. Protonen 2.7–3.1 [4] m, H_A 5.65 [1] m, H_B 6.01 [1] m, CH₃ 8.80 [3] d ($J = 6$ Hz).

MS: M⁺ 310 (91%), 309 (100%), 225 (14%), 223 (10%), 184 (28%), 170 (20%), 169 (30%), 156 (30%), 144 (14%).

C₁₉H₂₂N₂O₂ (310.1) Ber. C 73.52 H 7.14 N 9.02 Gef. C 73.64 H 7.14 N 8.81

Zur Überführung in das entsprechende *trans*-Chinolizidin (**11**) setzte man 100 mg **8**, wie für **14** angegeben, mit *Bleitetraacetat* um und erhielt 50 mg (50%) des kristallinen *17-Oxo-16.17-dihydro-demethoxycarbonyl-19-epi-ajmalicin* (**11**) vom Schmp. 258°.

UV: λ_{\max} 224, 281, 289 m μ ($\epsilon = 36\,900, 6650, 5500$).

IR (KBr): NH 3360, *trans*-Chinolizidin 2760, C=O 1710/cm.

NMR (CD₃SOCD₃): Indol-NH $\tau -0.7$ [1] breit, arom. Protonen 2.7–3.1 [4] m, H_B 5.82 [1] m, CH₃ 8.72 [3] d ($J = 6.5$ Hz).

Durch Einstrahlen bei $\tau 8.72$ geht das Multipllett bei $\tau 5.82$ in ein Dublett mit $J = 8.5$ Hz über (axial-axial-Kopplung).

MS: M⁺ 310 ME (94%), 309 (100%), 225 (14%), 223 (8%), 184 (24%), 170 (16%), 169 (24%), 156 (22%), 143 (13%).

C₁₉H₂₂N₂O₂ (310.1) Ber. C 73.52 H 7.14 N 9.02 Gef. C 72.99 H 7.14 N 8.64

17-Oxo-16.17-dihydro-demethoxycarbonyl-ajmalicin (**17**): Dargestellt nach a), Ausb. 52%, Schmp. 250° (Zers.).

UV: λ_{\max} 223, 283, 290 m μ ($\epsilon = 38\,100, 6810, 6120$).

IR (KBr): NH 3360, *trans*-Chinolizidin 2820, 2775, C=O 1710/cm.

NMR (CD₃SOCD₃): Indol-NH $\tau -0.75$ [1] breit, arom. Protonen 2.6–3.1 [4] m, H_B 5.35 [1] m, CH₃ 8.77 [3] d ($J = 6.5$ Hz).

Durch Einstrahlen bei $\tau 8.77$ geht das Multipllett bei $\tau 5.35$ in ein verbreitertes Singulett über (axial-äquatorial-Kopplung).

MS: M⁺ 310 ME (100%), 309 (100%), 225 (25%), 184 (32%), 169 (25%), 170 (17%), 156 (25%), 143 (10%).

C₁₉H₂₂N₂O₂ Ber. C 73.52 H 7.14 N 9.02 Gef. C 73.45 H 7.26 N 8.95

Mol.-Gew. Ber. 310.1681 Gef. 310.1675 (massenspektroskopisch)

17-Oxo-16.17-dihydro-demethoxycarbonyl-3-iso-ajmalicin (**10**): Dargestellt nach b), Ausb. 80%, gelblicher Schaum, der nicht zum Kristallisieren gebracht werden konnte. Die Einheitlichkeit wurde durch dünnschichtchromatographische Analyse mit den Systemen Methylenchlorid/5% Methanol und Äther/Essigester (1:1) gesichert.

UV: λ_{\max} 290, 281, 274, 224 m μ (qualitativ).

IR (CHCl₃): NH 3450, C=O 1725/cm.

NMR (CD₃SOCD₃): Indol-NH $\tau 0.72$ [1] breit, arom. Protonen 2.6–3.1 [4] m, H_B 5.40 [1] m, H_A 5.68 [1] m, CH₃ 9.06 [3] d ($J = 6.5$ Hz).

MS: M⁺ 310 ME (100%), 309 (94%), 225 (28%), 184 (48%), 169 (82%), 170 (37%), 156 (46%), 143 (28%).

C₁₉H₂₂N₂O₂ Mol.-Gew. Ber. 310.1681 Gef. 310.1675 (Massenspektrum)

Man überführte die Verbindung nach der für **14** angegebenen Vorschrift in das oben beschriebene CD-*trans*-Lacton **17** (Ausb. 30%), dessen Identität durch das IR-, das UV-Spektrum und die dünnschichtchromatographische Analyse (Methylenchlorid/5% Methanol) gesichert wurde.

3-iso-Ajmalicin (**13**): Zu 20 mg des Lactons **10** in 2 ccm über Natriumhydrid destilliertem Dioxan gab man 10 mg einer 40proz. Suspension von Natriumhydrid in Öl und anschließend eine Lösung von 10 mg *Ameisensäure-äthylester* in 1 ccm Dioxan (absol., s.o.). Nach 2 Stdn. bei Raumtemp. zeigte die dünnschichtchromatographische Analyse kein Ausgangsmaterial mehr. Man versetzte mit 5 ccm Dioxan (gesätt. mit *HCl*), kochte 1 Stde. unter Rückfluß, dampfte dann ein und nahm in Methylenchlorid auf. Man veresterte mit einem Überschuß äther. *Diazomethan*-Lösung, dampfte nach wenigen Min. bei Raumtemp. erneut ein, nahm in Methylenchlorid auf und schüttelte mit gesätt. Natriumcarbonatlösung. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. erhielt man 14 mg (61%) **13**. In UV-Spektrum, IR-Spektrum und dünnschichtchromatographischem Verhalten übereinstimmend mit einer nach *Wenkert*²³⁾ aus *Ajmalicin* gewonnenen Probe. **13** wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

MS: s. Tab. 1.

$C_{21}H_{24}N_2O_3$ Mol.-Gew. Ber. 352.1786 Gef. 352.1787

DL-Ajmalicin (**3**): 30 mg des *3-iso-Ajmalicins* (**13**) erhitze man 24 Stdn. im Bombenrohr in 1 ccm *Eisessig* unter Stickstoff auf 130°. Nach Eindampfen nahm man in Methylenchlorid auf und schüttelte mit gesätt. Natriumcarbonatlösung. Nach Eindampfen i. Vak. nahm man in Aceton/Äther auf und erhielt nach mehrstdg. Stehenlassen im Eisschrank 10 mg (33%) krist. *Ajmalicin*, das nach UV- und IR-Spektrum sowie im dünnschichtchromatographischen Verhalten Identität mit natürlichem Material zeigte²⁴⁾. Schmp. 228–231° (Lit.²⁵⁾: 253–254°.

$C_{21}H_{24}N_2O_3$ Mol.-Gew. Ber. 352.1786 Gef. 352.1772

Auf einem zweiten unabhängigen Weg gewann man *DL-Ajmalicin* nach der für **13** gegebenen Vorschrift aus dem Lacton **17**. Hier wurde jedoch, um die von *van Tamelen* angegebenen Bedingungen¹⁹⁾ zu reproduzieren, die Umlagerung mit *methanolischer Salzsäure* durchgeführt. Eine dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte, daß neben *Ajmalicin* sofort auch das Gemisch der epimeren Methyläther **22a** und **22b** gebildet wurde. Der Vergleich der Fleckenintensität mit Eichlösungen bekannter Konzentration gab folgende Werte:

- a) 10 Min. Rückfluß ~50% *Ajmalicin* im Reaktionsprodukt
- b) 60 Min. Rückfluß ~20% *Ajmalicin* im Reaktionsprodukt
- c) 20 Stdn. Rückfluß <10% *Ajmalicin* im Reaktionsprodukt

Aus 50 mg des Lactons **17** gewann man auf diese Weise nach 10 Min. Kochen unter Rückfluß (a) 46 mg Rohprodukt, das durch Chromatographie an Kieselgel getrennt wurde. Mit Petroläther/30% Äther eluierte man 12 mg *Ajmalicin* (21%), — identisch mit dem oben beschriebenen Produkt — und mit Petroläther/70% Äther 15 mg (24%) der epimeren Methyläther *17-Methoxy-16,17-dihydro-ajmalicin* (**22a**, **22b**), Schmp. 238–240°.

UV: λ_{\max} 290, 282, 280 m μ (qualitativ).

IR (CHCl₃): NH 3480, *trans*-Chinolizidin 2760, 2805, C=O 1725/cm.

²³⁾ *E. Wenkert* und *D. K. Roychaudhuri*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 1613 (1958).

²⁴⁾ Der Firma *C. F. Boehringer* (Mannheim) sind wir für eine zur Verfügung gestellte Probe sehr dankbar.

²⁵⁾ *N. Neuss*, *H. E. Boaz* und *J. W. Forbes*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3236 (1954).

NMR (CDCl₃): NH τ 1.9 [1] breit, arom. Protonen 2.5 – 3.0 [4] m, H_C 5.05, 5.26 [zusammen 1] d ($J = 3.5$ und 8 Hz), CO₂CH₃ 6.30, 6.52 [zusammen 3], H_B 5.80 [1] breit, OCH₃ 6.57, 6.63 [zusammen 3], CH₃ 8.80 [3] d ($J = 7$ Hz).

MS: M⁺ 384 ME (100%), 383 (86%), 353 (15%), 184 (39%), 169 (40%), 156 (35%), 143 (20%), 129 (15%).

C₂₂H₂₈N₂O₄ Mol.-Gew. Ber. 384.2049 Gef. 384.2053

Kocht man *Ajmalicin* (3) 24 Stdn. in *methanolischer Salzsäure* unter Rückfluß, so erhält man nach Eindampfen, Aufnehmen in Methylenchlorid, Schütteln mit gesätt. Natriumcarbonatlösung und Eindampfen des Solvens i. Vak. mit 85% Ausb. das gleiche Gemisch epimerer Methyläther, wie durch Vergleich der IR-Spektren und durch dünnschichtchromatographische Analyse (Laufmittel: Methylenchlorid/5% Methanol) gezeigt werden konnte.

[180/69]