

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

102. Jahrg. Nr. 12

S. 3959–4287

Lajos Novák und Csaba Szántay

Einfache Synthese des (–)-Octahydro-indolo[2.3-*a*]chinolizins

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

(Eingegangen am 27. Mai 1969)

Durch Reaktion des Perchlorats von 9-Benzyl-3,4-dihydro- β -carbolin (**2b**) mit Methylvinylketon, nachfolgende Alkalisierung, *Wolff-Kishner*-Reduktion und Entbenzylierung wurde eine einfache Synthese des *racem.* Octahydro-indolo[2.3-*a*]chinolizins (**1a**) verwirklicht. Die Racematspaltung der Base wurde mit Camphersulfonsäure vorgenommen.

Die linksdrehende Form der Base **1a** wurde vor kurzem von *Johns* und Mitarbb.¹⁾ aus der Pflanze *Dracontomelum mangiferum* isoliert. Die Synthese der *racem.* Form von **1a** war bereits früher bekannt²⁾, die Herstellung der zur Racematspaltung erforderlichen Menge auf den beschriebenen Wegen schien uns jedoch umständlich.

Bei früheren Untersuchungen haben wir bereits die Synthesen zahlreicher substituierter Indolo[2.3-*a*]chinolizidine durch Umsetzung von 3,4-Dihydro- β -carbolin (**2a**) mit α,β -ungesättigten Ketonen verwirklicht³⁾. Die zur Herstellung der unsubstituierten Verbindung **1a** angestrebte Reaktion von **2a** mit Methylvinylketon gelang nicht, obwohl sich die substituierten Derivate immer mit guter Ausbeute bildeten.

Unter forcierten Bedingungen führte zwar die Reaktion des Perchlorats von **2a** mit Methylvinylketon zum quartären Salz **3a**; dessen alkalische Behandlung lieferte jedoch das erwartete **4a** nicht.

Wurde aber der Ringschluß mit dem am Indolstickstoff benzylierten Derivat von **3a** (**3b**) durchgeführt, so erhielten wir in 93% Ausbeute das gewünschte Produkt **4b**. Reduktion nach *Wolff-Kishner* und Entbenzylierung von **1b** lieferte die *racem.* Base **1a**.

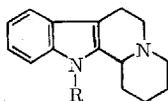
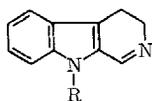
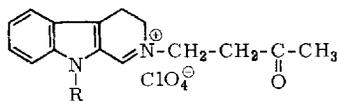
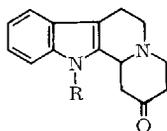
¹⁾ *S. R. Johns, J. A. Lamberton und J. L. Occolowitz*, Austral. J. Chem. **19**, 1539 (1966); *S. R. Johns, J. A. Lamberton und A. A. Sioumis*, ebenda **22**, 801 (1969).

^{2a)} *L. H. Graney und G. A. Swan*, J. chem. Soc. [London] **1952**, 650; ^{2b)} *K. B. Prasad und G. A. Swan*, J. chem. Soc. [London] **1958**, 2024.

³⁾ *Cs. Szántay, L. Töke, K. Honty und Gy. Kalaus*, J. org. Chemistry **32**, 423 (1967).

Die Racematspaltung gelang mit Camphersulfonsäure. Die linksdrehende Substanz war in jeder Hinsicht mit dem Naturprodukt⁴⁾ identisch, abgesehen von der optischen Drehung, die bedeutend höher war als beim natürlichen Alkaloid.

Während wir die vorliegende Synthese bearbeiteten, erschienen Veröffentlichungen, welche die Herstellung der links- bzw. rechtsdrehenden Formen von **1a** durch Spaltung^{5,6)} des synthetischen *racem.* **1a** oder aus einem optisch aktiven Ausgangsstoff⁷⁾ beschrieben. Beim synthetischen Derivat fanden sämtliche Verfasser höhere optische Drehwerte, wodurch nachgewiesen wurde, daß das isolierte organische Naturprodukt zum größten Teil die *racem.* Form darstellt.

**1a,b****2a,b****3a,b****4a,b**

1-4	R
a	H
b	Benzyl

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden mit einem Unicam SP 700, die IR-Spektren mit einem Perkin-Elmer 221, die NMR-Spektren mit einem Perkin-Elmer R 12-Gerät aufgenommen.

1. 2-[3-Oxo-butyl]-3,4-dihydro- β -carbolinium-perchlorat (**3a**): 2.50 g (9.2 mMol) **2a-Perchlorat**⁷⁾ wurden mit 10 ccm *Methylvinylketon* auf dem Dampfbad 3 Stdn. erwärmt, *i. Vak.* eingedampft und der Rückstand aus 10 ccm Methanol umgelöst: 2.37 g (75%) gelbes, kristallines **3a**. Schmp. 173°.

$C_{15}H_{17}N_2O]ClO_4$ (340.8) Ber. C 52.87 H 5.03 Cl 10.40 N 8.22

Gef. C 52.89 H 4.87 Cl 10.12 N 8.04

IR (KBr): 3320 (NH), 1715 (CO), 1645/cm ($C=\overset{\ominus}{N}$).

UV (in Wasser): λ_{max} (log ϵ) 203 (4.34), 247 (4.09), 357 m μ (4.25).

2. 9-Benzyl-3,4-dihydro- β -carbolin (**2b**): 14.0 g (56 mMol) *1-Benzyl-tryptamin*⁸⁾ wurden mit 4 ccm absol. *Ameisensäure* im Ölbad 45 Min. auf 170–180° erhitzt. Nach Abkühlen wurden 250 ccm Benzol zugegeben und 10 Min. gekocht. Die Lösung wurde auf 40° gekühlt, 40 ccm *Phosphoroxchlorid* zugegeben, 30 Min. zum Sieden erhitzt und *i. Vak.* eingedampft.

4) Für das zur Verfügung gestellte authentische Naturprodukt sind wir Prof. Dr. S. R. Johns (Australia) zu Dank verpflichtet.

5) J. Pospisek, Z. Koblíková, J. Trojanek und K. Blaha, Chem. and Ind. **1969**, 25.

6) S. Yamada und T. Kumieda, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **15**, 499 (1967).

7) Cs. Szántay, L. Töke, B. Bárczai M. und Gy. Kalaus, Periodica polytechn. [Budapest] **9**, 231 (1965); C. A. **65**, 3848^e (1966).

8) A. Kaliv und S. Száva, J. med. pharmac. Chem. **1966** (9), 793.

Man kochte den Rückstand mit 250 ccm 10proz. Eisessig aus, filtrierte und gab noch heiß 15 ccm 60proz. *Perchlorsäure* zu. Nach Abkühlen wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 700 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 9.70 g (48 %) gelbes, kristallines **2b-Perchlorat**. Schmp. 141–143°.

$C_{18}H_{17}N_2]ClO_4$ (360.8) Ber. C 59.92 H 4.75 Cl 9.83 N 7.76
Gef. C 59.67 H 4.57 Cl 9.68 N 7.73

IR (KBr): 3210, 1625/cm ($C=N^{\oplus}$).

UV (in Methanol): λ_{max} 323 m μ (qualitativ).

Das Perchlorat wurde in heißem Wasser gelöst, mit gesätt. Natriumcarbonatlösung alkalisiert und die ausgeschiedene farblose, kristalline *Base 2b* aus Äthanol umgelöst. Schmp. 138°.

$C_{18}H_{16}N_2$ (260.3) Ber. C 83.04 H 6.20 N 10.76 Gef. C 82.76 H 6.22 N 10.81

IR (KBr): 1618/cm ($C=N$).

UV (in Äthanol): λ_{max} 248, 322 m μ (qualitativ).

3. 2-[3-*Oxo-butyl*]-9-benzyl-3,4-dihydro- β -carbolinium-perchlorat (**3b**): 6.10 g (17 mMol) **2b-Perchlorat** und 20 ccm *Methylvinylketon* wurden 2 Stdn. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach Abkühlen wurden die ausgeschiedenen, gelben Kristalle abgesaugt und mit 10 ccm Methanol ausgekocht: 5.82 g (80 %). Schmp. 188–190°.

$C_{22}H_{23}N_2O]ClO_4$ (430.9) Ber. C 61.32 H 5.38 N 6.50 Gef. C 61.60 H 5.58 N 6.49

IR (KBr): 1725 (CO), 1640/cm ($C=N^{\oplus}$).

4. 2-*Oxo-12-benzyl-1.2.3.4.6.7.12.12b-octahydro-indolo[2,3-a]chinolizin* (**4b**): Eine Suspension von 7.60 g (17.6 mMol) **3b** in 50 ccm Methanol wurde mit 7 ccm frisch dest. *Triäthylamin* 5 Tage bei Raumtemp. stehengelassen und gelegentlich umgeschüttelt. **3b** ging langsam in Lösung und es schied sich ein rotes Material aus. Das Methanol wurde dekantiert, die Lösung mit 100 ccm Wasser übergossen und nach einigen Stdn. das hellgelbe **4b** abgesaugt. Ausb. 5.40 g (93 %). Schmp. 130°, nach Umlösen aus Methanol/Wasser 134–135°.

$C_{22}H_{22}N_2O$ (330.4) Ber. C 79.97 H 6.71 N 8.48 Gef. C 79.70 H 6.70 N 8.21

IR (KBr): 1705/cm (CO).

NMR: Aromatische Protonen τ 2.4–3.2 (9), $C_6H_5-CH_2-N<$ 4.75 (2), angulares Proton 6.05 (1) (t, $J = 8$ Hz).

5. 12-*Benzyl-1.2.3.4.6.7.12.12b-octahydro-indolo[2,3-a]chinolizin* (**1b**): Ein Gemisch von 5.40 g (16.4 mMol) **4b**, 5 g (0.1 Mol) *Hydrazin-hydrat* und 5.50 g (90 mMol) *Kaliumhydroxid* wurden in 20 ccm Diäthylenglykol 1 Stde. im Ölbad auf 170° unter Rückfluß erwärmt. Nach Entfernung des Rückflußkühlers wurde das Reaktionsgemisch noch 15 Min. auf 200° erhitzt und unter einem Steigrohr noch 1 Stde. bei 200° weiter erwärmt. Nach Abkühlen wurde in 100 ccm Wasser gegossen und der Niederschlag abgesaugt. Umlösen aus Äthanol/Wasser lieferte 4.05 g (78 %) hellgelbes **1b**. Schmp. 115°.

$C_{22}H_{24}N_2$ (316.4) Ber. C 83.50 H 7.65 N 8.86 Gef. C 83.48 H 7.73 N 8.97

IR (KBr): 2740, 2800/cm (Bohmann-Bande).

UV (in Methanol): λ_{max} (log ϵ) 286 m μ (3.90); in 3proz. Salzsäure: λ_{max} 281 m μ (3.95).

NMR: Aromatische Protonen τ 2.7–3.05 t (9), $C_6H_5-CH_2-N<$ 4.78 (2).

6. (\pm)-1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahydro-indolo[2,3-*a*]chinolizin (**1a**): 7.0 g (304 mg-Atom) *Natrium* wurden in 250 ccm flüssigem *Ammoniak* gelöst, unter Rühren 4.0 g (12 mMol) **1b** zugegeben und das Gemisch stehengelassen, bis das Ammoniak verschwunden war. Man gab 30 ccm Methanol, danach 100 ccm Wasser zu. Am anderen Morgen wurde abgesaugt, getrocknet und mit 120 ccm Petroläther ausgekocht, filtriert und die Lösung mit Kohle geklärt. Nach Abkühlen 1.27 g (44 %). Schmp. 149–150° (Lit. ^{2b}): 150°.

Das *Hydrochlorid* schmilzt bei 312° (Methanol/Äther) (Lit.^{2b}): 311–312°.

7. *Racematspaltung von 1a*: 0.60 g (2.6 mMol) *racem. 1a* wurden in 120 ccm Äthanol gelöst und 0.82 g (3.5 mMol) *d-Camphersulfonsäure* zugegeben. Tags darauf wurde der Niederschlag abgesaugt und aus 80 ccm Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.34 g (56%) *1a-d-Camphersulfonat*. Schmp. 320–322°.

$C_{25}H_{36}N_2O_4S$ (460.6) Ber. C 65.19 H 7.88 N 6.08 Gef. C 65.30 H 7.62 N 5.70

IR (KBr): 1740/cm (CO).

UV (in Methanol): λ_{max} (log ϵ) 270 (3.80), 278 (3.80), 287 m μ (3.72).

0.25 g *1a-d-Camphersulfonat* wurden mit 5 ccm Wasser und 2 ccm gesätt. *Natriumcarbonat*-Lösung 1 Stde. gerührt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet und aus 8 ccm Petroläther umkristallisiert. Ausb. 0.08 g, Schmp. 150° (Lit.⁵): 149–151°). $[\alpha]_D^{25}$: +86° ($c = 1.04$, Methanol). Lit.⁵): $[\alpha]_D$: +84.8° (Methanol).

Die Mutterlauge des *1a-d-Camphersulfonats* wurde eingengt und der Rückstand aus 10 ccm Äthanol umkristallisiert. Die Base wurde aus dem Salz (0.38 g, 62%) freigesetzt, wie oben beschrieben. Ausb. 0.14 g mit $[\alpha]_D^{25}$: –42° ($c = 0.88$, Äthanol). Man löste die Base in 10 ccm Äthanol und gab 0.18 g *l-Camphersulfonsäure* zu. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden zweimal aus Äthanol umgelöst. Ausb. 0.17 g, Schmp. 312–314°. Die aus dem Salz freigesetzte Base wog 0.05 g. Schmp. 148–150°, $[\alpha]_D^{25}$: –86° ($c = 0.9$, Methanol). Lit.⁵): $[\alpha]_D$: –86.5° (Methanol).

Das Material erwies sich mit dem Naturprodukt in jeder Hinsicht (IR, UV-Spektren, dünn-schichtchromatographisches Verhalten) als identisch, nur das Drehungsvermögen¹⁾ war größer.