

Csaba Szántay und Marietta Bárczai-Beke¹⁾

Die stereospezifische Synthese des (–)-Corynantheidins²⁾

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

(Eingegangen am 9. Juni 1969)

Das Keton **2** kondensiert mit Cyanessigsäure-methylester zur Methylenverbindung **3**, deren Reduktion, und saure Methanolyse zum Diester **4b** führt. Durch die selektive Reduktion des letzteren erhält man den α -Formyl-ester **4f** \rightleftharpoons **1b**. Die Methylierung des Natriumsalzes **1c** führt in quantitativer Ausbeute zu (+)-Corynantheidin (**1a**). Jeder Schritt der Synthese ist stereospezifisch. Die *racem.* Verbindung wurde mit Hilfe von *O,O*-Dibenzoyl-D-weinsäure in ihre optischen Antipoden gespalten.

Indolalkaloide mit charakteristischer β -Methoxy-acrylsäure-methylester-Funktion sind in der Pflanzenwelt ziemlich verbreitet³⁾. Die ungewöhnliche Struktur bedeutet für den präparativen organischen Chemiker eine anziehende Aufgabe, und so gab es in den vergangenen Jahren zahlreiche Versuche, die Synthese eines Vertreters dieser Verbindungsgruppe zu verwirklichen⁴⁻⁷⁾. Die Ausbeuten waren sehr gering und die Racemate wurden nicht gespalten⁸⁾.

Unser Ziel war die einfache Synthese eines charakteristischen Repräsentanten dieser Verbindungsgruppe, des (–)-Corynantheidins. Dieses Alkaloid wurde von Janot und Mitarbb.⁹⁾ aus *Pseudocinchona africana* isoliert und in seiner Struktur geklärt. Die Base wurde später auch aus *Mitragynen*-Arten isoliert³⁾. Die einzige Synthese der *racem.* Form wurde von Weisbach und Mitarbb.⁵⁾ bekanntgegeben.

A. Darstellung des Diesters 4b

Das leicht zugängliche Keton **2**¹⁰⁾ kondensiert mit Cyanessigsäure-methylester in guter Ausbeute zu **3**. Auf Grund der Beobachtungen bei analogen Reaktionen an strukturähnlichen Benzo[*a*]chinolizin-Derivaten^{11,12)} war zu erwarten, daß am Koh-

¹⁾ Teil der Dissertat., Techn. Univ. Budapest 1969.

²⁾ Vorläufige Mitteil.: Cs. Szántay und M. Bárczai-Beke, *Tetrahedron Letters* [London] **1968**, 1405.

³⁾ R. H. F. Manske, *The Alkaloids, Chemistry and Physiology*, Bd. X, S. 521, Academic Press, New York, London 1968.

⁴⁾ E. E. van Tamelen und J. B. Hester, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 3805 (1959).

⁵⁾ E. E. van Tamelen und I. G. Wright, *Tetrahedron Letters* [London] **1964**, 295.

⁶⁾ J. A. Weisbach, J. L. Kirkpatrick, K. R. Williams, E. L. Anderson, N. C. Yim und B. Douglas, *Tetrahedron Letters* [London] **1965**, 3457.

⁷⁾ R. L. Autrey und P. W. Scullard, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 4917 (1968).

⁸⁾ Für die Synthese von (+)-Corynanthein ging man vom natürlichen (+)-Yohimbin aus.

⁹⁾ ^{9a)} M.-M. Janot, R. Goutarel und J. Chabasse-Massonneau, *Bull. Soc. chim. France* **1953**, 1033; ^{9b)} M.-M. Janot, R. Goutarel, A. Le Hir, G. Tsatsas und V. Prelog, *Helv. chim. Acta* **38**, 1073 (1955).

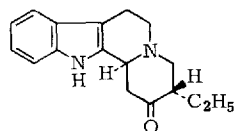
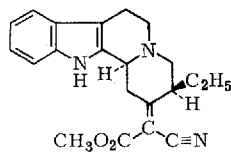
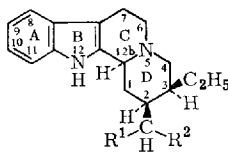
¹⁰⁾ Cs. Szántay, L. Töke, K. Honty und Gy. Kalaus, *J. org. Chemistry* **32**, 423 (1967).

¹¹⁾ A. Brossi und O. Schnider, *Helv. chim. Acta* **45**, 1899 (1962).

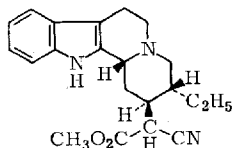
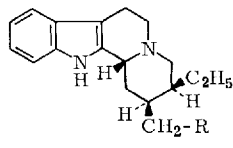
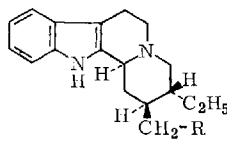
¹²⁾ H. T. Openshaw und N. Whittaker, *J. chem. Soc.* [London] **1963**, 1461.

lenstoffatom mit der Äthylgruppe Epimerisierung eintreten würde. Diese Inversion fand tatsächlich statt, wie die weiteren Untersuchungen eindeutig bewiesen.

	R
1a	CH ₃
b	H
c	Na

**1a-c****2****3****4a-f**

	R ¹	R ²
4a	CN	CO ₂ CH ₃
b	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃
c	H	CO ₂ H
d	H	CO ₂ CH ₃
e	H	CH ₂ OH
f	CHO	CO ₂ CH ₃

**5****6a-c****7a-c**

	R
6,7a	CO ₂ H
b	CO ₂ CH ₃
c	CH ₂ OH

Bei der Reduktion der semicyclischen Doppelbindung in **3** mit Natriumborhydrid¹³⁾ erhielten wir in 85proz. Ausbeute das zur *allo*-Reihe gehörende Derivat **4a**, in dessen NMR-Spektrum zwei für die Methoxygruppe charakteristische Singulets bei δ 3.67 und 3.72 ppm mit fast gleicher Intensität auftreten. Bei Erhöhung der Temperatur ändert sich das Intensitätsverhältnis der Signale nicht, die deshalb nicht von Rotationsisomeren stammen können. Als Erklärung bleibt also nur, daß bei der Ausbildung des neuen Asymmetriezentrums zwischen der Nitril- und Estergruppe ein Gemisch der Epimeren etwa im Verhältnis 1:1 entstanden ist. Chromatographisch gelang es nicht, die Komponenten zu trennen. Bei der sauren Methanolyse von **4a** erhielt man in guter Ausbeute den einheitlichen, gut kristallisierbaren Diester **4b**, welcher das in **4a** entstandene Asymmetriezentrum nicht mehr enthält.

Wurde **3** katalytisch hydriert, so entstand **4a** nur in geringerer Ausbeute neben dem Epimeren **5**. Dessen Menge hing von der Qualität des verwendeten Katalysators ab; im Falle von Pd/Kohle oder Pd/Calciumcarbonat schätzten wir die Ausbeute an **5** auf Grund der Dünnschichtchromatographie auf etwa 15–20%.

B. Bestimmung der sterischen Anordnung von **4a** und **5**

Im IR-Spektrum von **4a** und der daraus entstandenen Verbindung **4b** wird die *trans*-Verknüpfung der Ringe C/D durch die charakteristische „Bohlmann-Bande“¹⁴⁾

¹³⁾ J. A. Marshall und R. D. Carrol, J. org. Chemistry **30**, 2748 (1965).

¹⁴⁾ F. Bohlmann, Chem. Ber. **91**, 2157 (1958); Angew. Chem. **69**, 641 (1957).

zwischen 2700 und 2800/cm angezeigt. Im Einklang damit¹⁵⁾ fehlt im NMR-Spektrum oberhalb δ 3,8 ppm das Multiplett von 12b-H. Bei den corynantheidin-artigen Verbindungen läßt sich die C/D-*trans*-Anellierung entweder einer *normal*- oder einer *allo*-Konfiguration zuordnen¹⁶⁾. Beim Kochen von **4a** in 20proz. Salzsäure findet Hydrolyse und Decarboxylierung statt. Dünnschichtchromatographisch sind danach zwei epimere Essigsäurederivate **4c** und **6a** nachzuweisen. Bis zur Erreichung des Gleichgewichtes, nach etwa 10–12 Stdn., wächst die Menge von **6a**, auch nach dem Verschwinden des Ausgangsmaterials **4a**. Hydrolysiert man anstatt **4a** den daraus bereiteten Diester **4b** unter gleichen Bedingungen, so erhält man schon nach etwa 50 Min. **4c**, das nur eine sehr kleine Menge von **6a** enthält.

Methyliert man **4c**-Hydrochlorid mit Diazomethan, so erhält man „(±)-Methylcorynantheidat“ (**4d**). **4d**-Hydrochlorid wurde von *Weisbach* et al.⁶⁾ sowie auch *Wenkert* et al.¹⁷⁾ auf anderem Weg hergestellt. Die Base **4d**, die als an der Luft instabiles Produkt beschrieben wird¹⁷⁾, ist nach unseren Erfahrungen in reinem Zustand eine gut kristallisierbare und haltbare Substanz mit scharfem Schmelzpunkt. Die Formylierung von **4d** und nachfolgende Methylierung zum *racem.* Corynantheidin sind bekannt⁶⁾.

Durch Reduktion von **4c**- sowie **4d**-Hydrochlorid mit Lithiumalanat erhielten wir chromatographisch reines (±)-Corynantheidol (**4e**), dessen *allo*-Struktur bewiesen ist^{17,18)}, in 52- bzw. 89proz. Ausbeute. Die optisch aktive Form (–)-**4e** wurde durch Abbau des natürlichen Corynantheidins erhalten¹⁹⁾.

Diese neue Synthese des (±)-Corynantheidols ist zugleich ein Beweis der *allo*-Struktur von **4a** und **4b**.

Durch Kochen von **4a** mit Salzsäure erhält man ein Gemisch, aus dem sich das **6a**-Hydrochlorid durch fraktionierte Kristallisation isolieren läßt. Methylierung mit Diazomethan führt zum Ester **6b**. Wir erhielten die Base, die sehr instabil sein soll¹⁷⁾, in reiner, kristalliner Form. Reduktion von **6b**-Hydrochlorid mit Lithiumalanat gab das auf anderen Wegen schon früher hergestellte (±)-Isocorynantheidol^{17,18)} (**6c**), wodurch die *epi-allo*-Struktur von **6a** bewiesen ist.

Unter den Produkten der Salzsäure-Hydrolyse von **4a** waren selbst Spuren der Carbonsäure **7a** nicht nachweisbar. Authentisches **7a** wurde durch Hydrolyse des von uns früher hergestellten Esters **7b**^{20,6)} gewonnen.

Mit den reinen Verbindungen **4d** und **6b** wurden Epimerisierungsversuche durchgeführt. In siedender Salzsäure erfolgt in beiden Fällen rasche Hydrolyse zu den Säuren **4c** + **6a**. Die Gleichgewichtskonstante der von beiden Seiten her verwirklichten Reaktion beträgt

$$K = \frac{6a \text{ (epi-}allo\text{)}}{4c \text{ (allo)}} = 2.4$$

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

¹⁶⁾ *W. F. Trager, C. M. Lee und A. H. Beckett, Tetrahedron [London]* **23**, 365, 375 (1967).

¹⁷⁾ *E. Wenkert, K. G. Dave, R. G. Lewis und P. W. Sprague, J. Amer. chem. Soc.* **89**, 6741 (1967).

¹⁸⁾ *E. Wenkert, K. G. Dave und T. Haglid, J. Amer. chem. Soc.* **87**, 5461 (1965).

¹⁹⁾ *N. J. Dastoor, A. A. Gorman und H. Schmid, Helv. chim. Acta* **50**, 213 (1967).

²⁰⁾ *Cs. Szántay und L. Töke, Acta chim. Acad. Sci. hung.* **39**, 249 (1963).

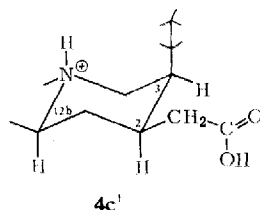
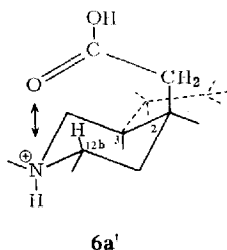
Auch 100stdg. Sieden von **4a** in Salzsäure führte zum gleichen Produktverhältnis von **6a** und **4c**.

An zahlreichen Indolo[2,3-*a*]chinolizidin-Abkömmlingen wurde festgestellt, daß sich das Asymmetriezentrum 12b unter Säure-Einwirkung epimerisiert. Bei den gegenseitigen Umwandlungen von *pseudo*- und *normal*-Verbindungen ist das Gleichgewicht immer stark zu Gunsten des letzteren Typs verschoben^{19,21)}.

Bei *allo* \rightleftharpoons *epi-allo*-Derivaten ist die Energiedifferenz zwischen den einzelnen Konformeren kleiner¹⁶⁾ und die Lage des Gleichgewichts von Verbindung zu Verbindung verschieden^{16,22)}. So liegt zum Beispiel beim *epi-allo*-Yohimban und *allo*-Yohimban, die nur das bloße Grundskelett besitzen, das Gleichgewicht auf der Seite des *epi-allo*-Yohimbans ($K = 3.6$)²³⁾. Bei der Erklärung dieser Erscheinung ging *Wenkert* davon aus, daß die Raumerfüllung des einsamen Elektronenpaares des Stickstoffatoms größer ist als die des angularen Protons und daß die *allo*-Form daher sterisch ungünstiger sei^{23,24)}.

Es ist aber in Betracht zu ziehen, daß in der zur Epimerisierung verwendeten sauren Lösung das Stickstoffatom vollkommen protoniert ist. Die $N^{\oplus}-H$ -Bindung ist in wäßrig-saurer Lösung hydratisiert und hat deswegen eine größere Raumerfüllung als die C-H-Bindung. Unsere Überlegungen werden durch die Tatsache unterstützt, daß der in aprotischen Lösungsmitteln gefundene Unterschied zwischen der äquatorialen und axialen Lage der an einen Cyclohexanring gebundenen NH_2 -Gruppe ($-\Delta G = 1.2$ kcal/Mol) in protischen Lösungsmitteln anwächst ($-\Delta G = 1.8$ kcal/Mol)²⁵⁾.

Im stabilen Konformer **6a'** von *epi-allo*-**6a** kommen sich das positiv geladene Stickstoffatom und die CO_2H -Gruppe so nahe (etwa 2 Å), daß zwischen ihnen Dipol-Dipol-Wechselwirkungen auftreten können, die die Stabilität des Moleküls erhöhen. Diese Wechselwirkung ist im Falle der *allo*-Verbindung **4c'** nicht wahrscheinlich.



In dem im festen Zustand aufgenommenen IR-Spektrum des bei der katalytischen Reduktion von **3** gewonnenen Nebenproduktes **5** fehlt die „Bohlmann-Bande“ fast vollständig, in Chloroformlösung völlig, was auf die *cis*-Anellierung der Ringe C/D hinweist¹⁴⁾. In Übereinstimmung damit tritt im NMR-Spektrum von **5** das Signal des an das anellierte Kohlenstoffatom gebundenen Wasserstoffs 12b-H bei δ 4 ppm auf¹⁵⁾. Auf Grund der Konformationsanalyse¹⁶⁾ kann aus der C/D-*cis*-Verknüpfung gefolgert werden, daß die Verbindung **5** zur *pseudo*-Reihe gehört.

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

22) G. A. *Morrison*, Conformational Analysis of Some Alkaloids, in Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe, Herausgeb. L. *Zechmeister*, Bd. 25, S. 269, Springer Verlag, Wien-New York 1967.

23) E. *Wenkert* und L. H. *Liu*, Experientia [Basel] **11**, 302 (1955).

24) E. L. *Eliel*, N. L. *Allinger*, S. J. *Angyal* und G. A. *Morrison*, Conformational Analysis, S. 330, John Wiley and Sons, Inc., New York-London-Sydney 1965.

25) E. L. *Eliel*, E. W. *Della* und T. H. *Williams*, Tetrahedron Letters [London] **1963**, 831.

Durch Kochen von **5** mit 20proz. Salzsäure gelangten wir zur Säure **7a**, die eine *normale* Konfiguration hat und auch durch Hydrolyse des zur *normal*-Reihe gehörenden Esters **7b**^{6,20)} mit verd. Salzsäure erhalten wird. Auch chromatographisch konnten weder **4c** noch **6a** unter den Hydrolyseprodukten nachgewiesen werden. Das Entstehen von **7a** mit *normaler* Konfiguration ist, übereinstimmend mit der allgemeinen Erfahrung, durch Epimerisierung des 12b-Kohlenstoffs im zur *pseudo*-Reihe gehörenden **5**^{19,21)} zu erklären, womit die Verbindung in die stabilere Konfiguration übergegangen ist.

Lithiumalanat-Reduktion von **7b** führt zu (–)-Dihydrocorynantheol (**7c**). Die optisch aktive Form von **7c** kann man aus *Aspidosperma marcgravianum* isolieren²⁶⁾. Das von uns erhaltene **7c** war mit natürlichem Dihydrocorynantheol²⁷⁾ und mit dem aus dem natürlichen Corynanthein hergestellten Produkt^{28–30)} identisch. Durch die so verwirklichte Totalsynthese des (–)-Dihydrocorynantheols ist auch die Raumstruktur von **7a** und **7b** aufgeklärt.

C. Die Bildung der β -Methoxy-acrylsäureester-Gruppe

In allen früheren Versuchen zur Herstellung der in den Indolalkaloiden enthaltenen β -Methoxy-acrylsäureester-Gruppe wurden Ester vom Typ **7b** formyliert und nachfolgend methyliert^{4–7)}.

Wir fanden, daß der Diester **4b** in ätherischer Lösung bei 50° mit Lithiumalanat selektiv zu **1b** reduziert wird, wobei sich dessen Aluminiumkomplex ausscheidet. Unseres Wissens ist das das erste Beispiel einer selektiven Reduktion eines α -Diesters zu einem α -Formyl-ester.

Das einheitliche Natriumsalz **1c** wurde in 46proz. Ausbeute erhalten. Laut IR-Spektrum ist die aus **1c** freigesetzte Base ein Gemisch der Aldehyd- (**4f**) und Enolform (**1b**) ungefähr im Verhältnis 1 : 1. Eine Trennung der beiden Formen durch Kristallisation gelang uns nicht³¹⁾.

Die Methylierung des *racem.* **1b** mit Diazomethan wurde von Weisbach und Mitarbb.⁶⁾ beschrieben, jedoch ohne Versuchsangaben. Diese Methode ergab, auch bei anderen Modellen, nur geringe Ausbeuten und zahlreiche Nebenprodukte^{32–34)}. Das Hydrochlorid von **1b** gibt in Äther oder Essigester mit Diazomethan laut chromatographischer Bestimmung etwa 20% **1a** und außerdem mehrere Nebenprodukte. Einige davon wurden isoliert und werden von uns weiter untersucht. Wir glauben, daß wir unter ihnen das an der C=C-Doppelbindung geometrische Isomere von **1a** (das Naturprodukt ist die *trans*-Form^{6,16)}) und das durch Methylierung der Aldehydform **4f** ableitbare Methylketon finden werden.

²⁶⁾ B. Gilbert, L. D. Antonaccio und C. Djerassi, J. org. Chemistry **27**, 4702 (1962).

²⁷⁾ Für die freundliche Überlassung einer Probe des (–)-Dihydrocorynantheols danken wir Herrn Professor C. Djerassi, California, USA, herzlich.

²⁸⁾ M.-M. Janot und R. Goutarel, Bull. Soc. chim. France **1951**, 588.

²⁹⁾ C. Vamvacas, W. v. Philipsborn, E. Schlitter, H. Schmid und P. Karrer, Helv. chim. Acta **40**, 1793 (1957).

³⁰⁾ Eine Probe des (–)-Corynantheins und des (–)-Corynantheidins wurde uns von Herrn Professor R. Goutarel (Gif-sur-Yvette) zur Verfügung gestellt, wofür wir an dieser Stelle herzlich danken möchten.

³¹⁾ Das Analogon von **1b** in der Benzo[a]chinolizidin-Reihe wurde von uns auch in reiner kristalliner Form hergestellt.

³²⁾ A. Chatterjee und P. Karrer, Helv. chim. Acta **33**, 802 (1950).

³³⁾ J. B. Hester, Dissertat., Univ. of Wisconsin 1960.

³⁴⁾ P. W. Scullard, Dissertat., Univ. of Rochester 1967.

Bei der Synthese des Dihydrocorynantheins und Corynantheins wurde die Methylierung mit Methanol/Chlorwasserstoff durchgeführt^{6,7)}. Reines Corynanthein konnte man jedoch nur mit 1.9proz. Ausbeute isolieren⁷⁾. Eine Methylierung von **1b** ist uns auf diesem Wege nicht gelungen.

Bei den Versuchen zur Herstellung des Dihydrocorynantheins durch Methylierung des Epimeren von **1b** mit Dimethylsulfat in Methanol/Natriummethylat entstand das gewünschte Produkt nur in Spuren³³⁾. Wurde aber das Natriumsalz **1c** in heterogener Phase (Suspension in Benzol) bei Raumtemperatur mit der äquivalenten Menge Dimethylsulfat alkylert, so entstand das *racem.* Corynantheidin mit *fast quantitativer Ausbeute*. Dabei wird also die Quartärisierung des Stickstoffatoms gänzlich zurückgedrängt. Interessant ist die Reaktion auch deswegen, weil aus **1c** ausschließlich das *trans*-Geometrie aufweisende **1a** gebildet wird. So verläuft also die Reaktionsfolge **2** → **3** → **4a** → **4b** → **1c** → **1a** in *jedem ihrer Schritte stereospezifisch*. Die Untersuchung des Mechanismus der Methylierung wird von uns weitergeführt.

Die Spaltung des *racem.* **1a** in seine optischen Antipoden führten wir mit Hilfe der *O.O*-Dibenzoyl-D-weinsäure durch. Das erhaltene (–)-Corynantheidin stimmte in jeder Hinsicht mit dem Naturprodukt überein.

Für die Aufnahme der ORD-Kurven sind wir Herrn Dr. *M. Kajtár* zu Dank verpflichtet. Für die technische Hilfe danken wir Frau *M. Krakoviczer*, für die Ausführung der Mikroanalysen Frau *I. Batta-Balogh*, Frau *S. Simon-Viszt* und Fräulein *K. Ofalvy*, für die Unterstützung dieser Arbeit der *Ungarischen Akademie der Wissenschaften*.

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 Varian A-60 und die ORD-Kurven mit einem Opton-REPM 12 aufgenommen.

Einengen und Kochen der Lösungen wurden stets unter Stickstoff durchgeführt.

Für die Dünnschichtchromatographie wurde inaktives Silicagel G (Merck) als Adsorbens verwendet.

1. (\pm)-3 β -Äthyl-2-[cyan-methoxycarbonyl-methylen]-1.2.3.4.6.7.12.12ba-octahydro-indolo-[2.3-a]chinolizin (**3**): Eine Lösung von 3.2 g (12 mMol) Keton **2**¹⁰⁾, 2 g (21 mMol) Cyanessigsäure-methylester, 0.36 g Ammoniumacetat und 0.4 ccm Eisessig in 15 ccm Toluol wurde 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt und das sich bildende Wasser kontinuierlich entfernt. Man gab weitere 1.2 g (12 mMol) Cyanessigsäure-methylester, 0.12 g Ammoniumacetat und 0.12 ccm Eisessig zu, kochte 1 Stde. und destillierte 8 ccm Lösungsmittel ab. Nach Stehenlassen des dunkelroten Reaktionsgemisches über Nacht im Kühlschrank wurden die hellgelben Kristalle abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und aus Benzol umgelöst: 2.78 g (66%), Schmp. 182–183°. Das Produkt ist luft- und lichtempfindlich.

$C_{21}H_{23}N_3O_2$ (349.4) Ber. C 72.18 H 6.63 N 12.03 Gef. C 72.00 H 6.56 N 12.14

IR (KBr): C=O konj. 1735; C≡N konj. 2230; C=C 1600; NH 3360; „Bohlmann-Bande“ 2765, 2805/cm. — In $CHCl_3$: C=O konj. 1735; C=N konj. 2230; C=C 1600; NH 3360, 3470; „Bohlmann-Bande“ 2765, 2810/cm.

NMR ($CDCl_3$): CO_2CH_3 δ 3.75 ppm (3); CH_2-CH_3 0.9 ($J = 16$ Hz) (3); NH 8.3 (1).

2. (\pm)-2 β -[Methoxycarbonyl-cyan-methyl]-3 β -äthyl-1.2.3.4.6.7.12.12ba-octahydro-indolo-[2.3-a]chinolizin (**4a**) und das Epimere **5**

a) 1.0 g (2.84 mMol) **3** wurde in 200 ccm Methanol über 2 g *Pd/Kohle* hydriert. Die ber. Menge *Wasserstoff* (104%) war in 45 Min. aufgenommen. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 8 ccm Methanol gelöst, die Lösung mit Methanol/HCl schwach angesäuert und ca. 10 ccm absol. Äther zugegeben. Nach 24 Stdn. bei Raumtemp. wurden 0.49 g Kristalle abgesaugt, mit Methanol/Äther (1:2) und Äther gewaschen. Nach Dünnschichtchromatographie (DC) mit Benzol/Methanol (16:1) enthält das erhaltene **4a-Hydrochlorid** (R_F 0.51) nur sehr wenig **5** (R_F 0.3).

Nach Einengen der Mutterlauge i. Vak. erhielt man noch 0.48 g **4a-Hydrochlorid**, das etwa 20–25% **5-Hydrochlorid** enthält. Dieses Gemisch wurde in der 10fachen Menge Dimethylformamid bei Raumtemp. gerührt, und die Kristalle von **5-Hydrochlorid**, 45 mg (5.4%), wurden abgesaugt. Schmp. 210°.

$C_{21}H_{26}N_3O_2]Cl \cdot H_2O$ (405.9) Ber. C 62.13 H 6.95 $1 H_2O$ 4.43 Gef. C 62.63 H 7.02 H_2O 4.98

Die Mutterlauge wurde mit der gleichen Menge Äther und 0.1 ccm Wasser vermischt, wobei sich 0.52 g (45%) chromatographisch reines **4a-Hydrochlorid**, Schmp. 213° ausschieden.

$C_{21}H_{26}N_3O_2]Cl \cdot H_2O$ (405.9) Ber. C 62.13 H 6.95 N 10.35 Gef. C 62.26 H 7.13 N 10.39

Zur Suspension von **5-Hydrochlorid** in Methylenchlorid wurde die äquiv. Menge 0.1*n* *NaOCH*₃ in Methanol gegeben, dann mit Äther verdünnt, mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet (*MgSO*₄) und i. Vak. eingeengt. Die in fast quantitat. Ausb. erhaltene schaumartige Base **5** ist luftempfindlich.

IR(KBr): C=O 1750; C \equiv N 2248; NH 3415; „Bohlmann-Bande“ 2760, 2810/cm (schwach). — In *CHCl*₃: C=O 1745; C \equiv N 2248; NH 3470.

NMR (*CDCl*₃): *CO*₂*CH*₃ δ 3.73, 3.70 ppm; NH 7.76; 12b-H 4.03.

Die Base **4a** setzte man wie oben frei.

$C_{21}H_{25}N_3O_2$ (351.4) Ber. C 71.77 H 7.17 N 11.96 Gef. C 71.84 H 7.09 N 11.93

IR (KBr): C=O 1745; C \equiv N 2250; NH 3410; „Bohlmann-Bande“ 2750, 2800/cm. — In *CHCl*₃: C=O 1755; C \equiv N 2255; NH 3480; „Bohlmann-Bande“ 2755, 2805/cm.

NMR (*CDCl*₃): *CO*₂*CH*₃ δ 3.67, 3.72 ppm (3); NH 7.9 (1).

b) Zur Lösung von 2.8 g (8 mMol) **3** in 570 ccm Methanol wurden unter Rühren bei 0° während 1 Stde. 0.1–0.2 g *Natriumborhydrid* in kleinen Portionen gegeben, bis das Ausgangsmaterial verschwunden war. Die Reaktion wurde durch DC verfolgt: Benzol/Methanol (24:1), R_F von **3** 0.45, R_F von **4a** 0.36.

Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft, die Lösung des Rückstands in 40 ccm Benzol mit Wasser gewaschen, getrocknet und wieder eingedampft. Die zurückgebliebene ölige Base wurde, wie unter a) beschrieben, in das Hydrochlorid übergeführt. Ausb. 2.76 g (85%) chromatographisch reines **4a-Hydrochlorid**. Die freie Base **4a** war auf Grund des NMR-Spektrums mit dem nach a) hergestellten Material identisch.

3. (\pm)-2 β -[Bis-methoxycarbonyl-methyl]-3 β -äthyl-1.2.3.4.6.7.12.12ba-octahydro-indolo-[2.3-a]chinolizin (**4b**): In eine Suspension von 2.5 g (6.15 mMol) **4a-Hydrochlorid** in 40 ccm *Methanol* wurde unter kräftigem Rühren und Kühlen mit Eis/Kochsalz-Mischung in raschem Strom trockener *Chlorwasserstoff* geleitet. Das Salz ging nach 25 Min. in Lösung. Die Sättigung mit HCl wurde noch 30 Min. fortgesetzt. Nach 15 Min. bei +5° wurde 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, abgekühlt, erneut mit HCl gesättigt (15 Min.) und noch 2 Stdn. erhitzt. Nach einigen Stdn. bei 0° wurde abgesaugt und mit Methanol und Äther gewaschen.

Das Salz (2.3 g) wurde in 5 ccm absol. Methanol suspendiert, die Base mit 1 *n* methanol. *NaOCH*₃ freigesetzt, die Lösung mit Äther verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand (1.62 g, 69%) war nach DC (CH₂Cl₂/Methanol 26 : 1) einheitlich. Er wurde in der 5fachen Menge Chloroform gelöst. Nach Verdünnen mit Hexan erhielt man farblose, luftempfindliche Kristalle von **4b**. Ausb. 1.26 g (52%), Schmp. 156–157°.

C₂₂H₂₈N₂O₄ (384.4) Ber. C 68.72 H 7.34 N 7.29 Gef. C 68.88 H 7.52 N 7.28

IR (KBr): C=O 1715, 1760; NH 3410; „Bohlmann-Bande“ 2760, 2795/cm. — In CHCl₃: C=O 1730, 1755; NH 3475; „Bohlmann-Bande“ 2750, 2805/cm.

NMR (CDCl₃): CO₂CH₃ δ 3.75, 3.82 ppm (6); NH 7.95 (1).

4. (*±*)-*Desmethylcorynantheidin* (**1b** ⇌ **4f**): Zu 1.95 g (5 mMol) **4b** in 80 ccm über Lithiumalanat frisch dest. Äther wurde bei –50° in 4 Stdn. unter Rühren (Stickstoff-Atmosphäre) eine äther. Lösung von 3.6 Äquiv. *Lithiumalanat* getropft. Das Rühren wurde noch 1.5 Stdn. fortgesetzt, zur Suspension wurden 12 ccm gesättigte Natriumsulfat-Lösung gegossen und über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Man dekantierte die organische Phase und wusch den Rückstand mit Äther, bis die Eisenchlorid-Probe (violette Färbung) negativ wurde. Die vereinigten äther. Lösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet, i. Vak. eingengt, der Rückstand über P₂O₅ getrocknet, in 50 ccm absol. Äther gelöst, 2.5 ccm 1 *n* *NaOCH*₃ zugegeben, nach Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank die gut ausgebildeten, farblosen Kristalle abgesaugt und mit absol. Äther gewaschen. Das *Natriumsalz* **1c** (0.92 g, 46%) ist nach DC einheitlich.

NaC₂₁H₂₅N₂O₃·H₂O (394.4) Ber. C 63.95 H 6.90 Na 5.83 Gef. C 63.96 H 6.84 Na 5.96

IR (KBr): C=O, C=C 1650, 1630 (Schulter); 1530; NH 3400/cm (breit).

0.1 mMol **1c** wurden in 0.6 ccm 2 *n* *Essigsäure* gelöst und unter Kühlung 2 *n* *NH*₄*OH* zugegeben, bis kein Niederschlag mehr ausfiel. Man saugte ab, wusch mit eiskaltem Wasser und trocknete über P₂O₅. Ausb. 98%.

Die Base konnte man aus Äther/Hexan als ein Gemisch von Aldehyd- und Enol-Form **1b/4f** kristallisieren; der Schmp. lag zwischen 93 und 119°.

IR (KBr): C=O 1740, 1720 (Aldehyd-Form); C=O, C=C 1665, 1650 (Schulter) (Enol-Form); NH, OH 3410/cm (breit).

UV (Äthanol): λ_{max} 225, 282, 290 mμ (log ε 4.51, 3.95, 3.88).

NMR (CDCl₃): CO₂CH₃ (Enol-Form) δ 3.82 ppm; CO₂CH₃ (Aldehyd-Form) 3.63; NH 8.05; CHO 9.7.

5. (+)-*Corynantheidin* (**1a**): 195 mg (0.516 mMol) gepulvertes, i. Vak. über P₂O₅ getrocknetes **1c** wurde in absol. Benzol suspendiert und mit 65 mg (0.516 mMol) *Dimethylsulfat* in 4 ccm Benzol unter Stickstoff 50 Stdn. gerührt, dann die schwach opalisierende Lösung mit Äther verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. unter Stickstoff eingedampft. Das fast quantitativ erhaltene Material war chromatographisch einheitlich. Chromatographisches Verhalten, UV-³⁵⁾ und IR-Spektren des synthetischen und natürlichen Produktes³⁰⁾ stimmten überein.

IR (CHCl₃): C=O 1705 (Schulter), 1700; C=C 1645, 1630; NH 3480; „Bohlmann-Bande“ 2750, 2800; C—O—C 1108, 1230/cm.

1a-Perchlorat: Schmp. 241–242° (Methanol) (Lit.⁶¹: 240–242°).

C₂₂H₂₉N₂O₃]ClO₄ (468.9) Ber. C 56.35 H 6.23 N 5.97 Gef. C 56.02 H 6.38 N 5.56

³⁵⁾ A. H. Beckett, E. J. Shellard, J. D. Phillipson und C. M. Lee, *Planta med.* [Stuttgart] **14**, 277 (1966).

6. (–)-Corynantheidin [(–)-1a]: Zu 38 mg *racem.* 1a in 0.3 ccm Methanol wurde eine Lösung von 39 mg (–)-O,O-Dibenzoyl-D-weinsäure in 0.3 ccm Methanol gegeben. Die Lösung wurde mit aus dem Naturprodukt bereitetem Salz geimpft und 2 Tage im Kühlschrank stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und mit wäbr. Methanol gewaschen. Ausb. 11 mg (29%), Schmp. 153–154°, $[\alpha]_D^{30}$: –135° ($c = 0.027$, Methanol).

Die optisch aktive Base wurde mit Hilfe von Natriummethylat aus dem Salz freigesetzt, mit Äther extrahiert, der Auszug mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingeengt. $[\alpha]_D^{30}$: –158° ($c = 0.054$, Methanol). Authent. Naturprodukt: $[\alpha]_D^{30}$: –155° ($c = 0.103$, Methanol) [Lit.^{9a}): $[\alpha]_D$: –171° ($c = 1.0$, Methanol)].

Die ORD-Kurven der synthetischen und natürlichen Produkte ^{30,16)} stimmten überein.

7. (±)-2β-Methoxycarbonylmethyl-3β-äthyl-1.2.3.4.6.7.12.12ba-octahydro-indolo[2.3-a]chinolizin = (±)-,Methylcorynantheidin“ (4d): 1.0 g (2.6 mMol) 4b oder die äquiv. Menge 4b-Hydrochlorid wurde mit 50 ccm 20proz. Salzsäure unter Stickstoff 50 Min. gekocht. Die nach Abkühlung ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit Salzsäure gewaschen und über Kaliumhydroxid i. Vak. getrocknet. Das Salz (0.60 g, 66%) ist nach DC (Aceton/Wasser 8 : 1, R_F von 4c 0.57, R_F von 6a 0.43) praktisch reines 4c-Hydrochlorid. Die Mutterlauge enthält 4c und 6a im Verhältnis von etwa 2 : 1.

0.25 g (0.71 mMol) 4c-Hydrochlorid wurden in Methanol/Äther (3 + 3 ccm) suspendiert, bei –5° unter ständigem Rühren äther. Diazomethan-Lösung zugetropf, bis alle Kristalle in Lösung gegangen waren (15–20 Min.) und noch 10 Min. weitergerührt. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Äther/Hexan umgelöst. Ausb. 0.15 g (65%), Schmp. 125–126°.

$C_{20}H_{26}N_2O_2$ (326.4) Ber. C 73.58 H 8.03 N 8.58 Gef. C 73.71 H 8.18 N 8.72

IR (KBr): C=O 1715; NH 3390; „Bohlmann-Bande“ 2750, 2800/cm. – In $CHCl_3$: C–O 1730; NH 3475; „Bohlmann-Bande“ 2750, 2800/cm.

UV (Äthanol): λ_{max} 225, 282, 290 m μ ($\log \epsilon$ 4.37, 3.82, 3.72).

4d wurde auch durch Kochen von 4c-Hydrochlorid mit Methanol erhalten.

4d-Hydrochlorid: Schmp. 255–258° (Lit.⁶⁾: 257–258°; Lit.¹⁷⁾: 256–258°).

$C_{20}H_{27}N_2O_2[Cl]$ (362.9) Ber. C 66.19 H 7.50 Gef. C 66.19 H 7.57

IR (KBr): C–O 1730/cm (Lit.^{6,17)}: C=O 1730/cm).

8. (±)-3β-Äthyl-2β-(2-hydroxy-äthyl)-1.2.3.4.6.7.12.12ba-octahydro-indolo[2.3-a]chinolizin = (±)-,Corynantheidol“ (4e)

a) In die siedende Lösung von 0.24 g (5.8 mMol) Lithiumalanat in Äther wurden unter ständigem Rühren 0.15 g (0.14 mMol) gepulvertes 4d-Hydrochlorid unter Stickstoff eingebracht. Nach 2stdg. Kochen wurde die Suspension mit Eis/Kochsalz gekühlt, mit Äther verdünnt und 3 ccm gesätt. wäbr. Natriumsulfat-Lösung zugetropf. Die äther. Phase wurde dekantiert, der Rückstand mit Äther und Benzol gewaschen, die vereinigten Auszüge wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. 4e kristallisierte aus Benzol/Hexan in glänzenden, farblosen Nadeln. Ausb. 0.11 g (89%), Schmp. 161–162° (Lit.^{17,18)}: 158–160°).

$C_{19}H_{26}N_2O$ (298.4) Ber. C 76.47 H 8.78 N 9.39 Gef. C 76.29 H 8.89 N 9.05

IR (KBr): OH, NH 3270 (sehr breit); „Bohlmann-Bande“ 2750, 2810/cm. – In $CHCl_3$: OH 3620; NH 3480; „Bohlmann-Bande“ 2745, 2800/cm.

b) 4c-Hydrochlorid wurde mit Lithiumalanat, wie unter a) beschrieben, reduziert. Ausb. 52% 4e.

9. (\pm) -2 β -Methoxycarbonylmethyl-3 β -äthyl-1.2.3.4.6.7.12.12 β -octahydro-indolo[2.3-a]chinolizin = $(+)$ -„Methylisocorynantheida“ (6b): Eine Lösung von 1.2 g (2.95 mMol) 4a-Hydrochlorid in 60 ccm 20proz. Salzsäure wurde 20 Stdn. gekocht. Nach Stehenlassen über Nacht wurde der Niederschlag abgesaugt und über Kaliumhydroxid i. Vak. getrocknet. Das Produkt erwies sich nach DC als ein Gemisch von 6a- und 4c-Hydrochlorid (\sim 2 : 1). Nach Einengen der Mutterlauge erhielt man weitere Mengen Hydrochloride. Nach fraktionierter Kristallisation aus Wasser wurden 0.46 g (45 %) 6a-Hydrochlorid erhalten.

0.40 g 6a-Hydrochlorid wurden, wie unter 7. beschrieben, mit Diazomethan methyliert. Ausb. 0.27 g (67 %) 6b, Schmp. \sim 75° (Äther/Hexan), nach Trocknen über P₂O₅ i. Vak. 131–132°.

C₂₀H₂₈N₂O₂·H₂O (344.5) Ber. C 69.74 H 8.19 N 8.13 l H₂O 5.23

Gef. C 69.49 H 7.93 N 8.19 H₂O 5.11

IR (KBr): C=O 1710; NH, OH 3230, 3370, 3530; „Bohlmann-Bande“ 2760, 2800, 2825/cm. — In CHCl₃: C=O 1730; NH 3470; OH 3680; „Bohlmann-Bande“ 2760, 2800/cm.

UV (Äthanol): λ_{\max} 225, 282, 290 m μ . (log ϵ 4.37, 3.82, 3.72).

6b-Hydrochlorid: Schmp. 264–265° (Lit.¹⁷): 261–262°.

IR (KBr): C=O 1730/cm (Lit.¹⁷): C=O 1730/cm.

10. (\pm) -3 β -Äthyl-2 β -[2-hydroxy-äthyl]-1.2.3.4.6.7.12.12 β -octahydro-indolo[2.3-a]chinolizin = (\pm) -„Isocorynantheidol“ (6c): 6b-Hydrochlorid wurde, wie unter 8a) beschrieben, reduziert. Ausb. 68%. Dasselbe Produkt (6c) wurde bei der Reduktion eines Gemisches der Hydrochloride von 4c und 6a (s. 9.) und nachfolgende fraktionierte Kristallisation aus Äther oder Benzol/Essigester erhalten. Ausb. 56%, Schmp. 191–192° (Lit.^{17,18}): 191–192°.

C₁₉H₂₆N₂O (298.4) Ber. C 76.47 H 8.78 N 9.39 Gef. C 76.60 H 8.83 N 9.37

IR (KBr): NH, OH 3400, 3220; „Bohlmann-Bande“ 2760, 2800/cm. In (CHCl₃): OH 3615; NH 3475; „Bohlmann-Bande“ 2765, 2800/cm.

11. Epimerisations-Gleichgewicht zwischen 4c- und 6a-Hydrochlorid: 1 Teil 4a wurde in 300 Teilen 20proz. Salzsäure 100 Stdn. gekocht, i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand, wie unter 7. beschrieben, mit Diazomethan in die Ester 4d und 6b übergeführt. Das Gemisch wurde an inaktivem Silicagel HR (Cyclohexan/Essigester 2 : 1.2) chromatographiert, mit Äthanol cluiert und die Konzentration UV-spektral (282 m μ) bestimmt. Das Verhältnis betrug 4c/6a = 1 : 2.4.

Dasselbe Gleichgewicht erhielten wir aus 4b oder 4d bzw. 6b unter gleichen Bedingungen.

12. (\pm) -3 α -Äthyl-1.2.3.4.6.7.12.12 β a-octahydro-indolo[2.3-a]chinolizin-essigsäure-(2 β) (7a)

a) Eine Lösung von 0.652 g (2 mMol) 7b²⁰⁾ in 50 ccm 2n HCl und 12 ccm Äthanol wurde 15 Stdn. gekocht. Nach Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank wurden die Kristalle von 7a-Hydrochlorid abgesaugt: 0.630 g (91 %), Schmp. 243–250° (Äthanol). R_F 0.50 (Aceton/Wasser 8 : 1).

C₁₉H₂₅N₂O₂]Cl (348.9) Ber. Cl 10.17 N 8.03 Gef. Cl 10.45 N 7.95

IR (KBr): C=O 1715/cm.

70 mg Hydrochlorid wurden durch 4 stdg. Sieden in 5 ccm Methanol in Gegenwart einer katalyt. Menge Chlorwasserstoff in den Ester übergeführt. Nach Aufarbeiten wurden 55 mg Ausgangsmaterial 7b erhalten, d. h. während des Kochens mit Salzsäure findet keine bemerkenswerte Epimerisierung statt.

b) 29 mg 5-Hydrochlorid wurden in 20proz. Salzsäure 40 Stdn. gekocht. Das Ausgangsmaterial war schon nach 10 Stdn. (DC) verschwunden. Die Lösung wurde zur Trockne eingengt, der Rückstand mit Äther verrieben, über Kaliumhydroxid i. Vak. getrocknet und,

wie unter a) beschrieben, in den *Ester* übergeführt. Ausb. 11 mg. Sowohl Hydrochlorid als auch Ester erwiesen sich mit den nach a) bereiteten Produkten identisch.

13. (\pm)-*Dihydrocorynantheol* (**7c**): Zu 0.75 g (2.3 mMol) **7b** in 20 ccm absol. Äther wurde eine Lösung von 0.45 g *Lithiumalanat* in 40 ccm Äther getropft. Die Suspension wurde 1.5 Stdn. gekocht, nach Abkühlung mit 15 ccm Essigester und danach mit 1.5 ccm Wasser vermischt, der Niederschlag abgesaugt und mit Essigester gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingengt. Aus Essigester 0.61 g (89%) **7c**, Schmp. 186–187° (Lit.³⁶); 178–180.5° bzw. 180–182°.

$C_{19}H_{26}N_2O$ (298.4) Ber. C 76.46 H 8.78 N 9.39 Gef. C 76.43 H 8.89 N 9.36

Im IR-Spektrum und chromatographischen Verhalten stimmte das Produkt mit dem optisch aktiven Naturprodukt überein.

Man kann unter den epimeren Alkoholen mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie unterscheiden. Die R_F -Werte sind mit Silicagel G (Benzol/Methanol 11 : 1) 0.25 (**7c**), 0.31 (**4e**) und 0.18 (**6c**). Die Reihenfolge, die bei den Corynantheidin-Alkaloiden festgestellt wurde³⁷, ist also auch hier gültig.

³⁶ F. E. Ziegler und J. G. Sweeny, *Tetrahedron Letters* [London] **1969**, 1097.

³⁷ J. D. Phillipson und E. J. Shellard, *J. Chromatogr.* [Amsterdam] **24**, 84 (1966) und **31**, 427 (1967).