

Reaktionen an Indolderivaten, XXV¹⁾

Die stereoselektive Totalsynthese des Roxburghins D²⁾

Günter Benz, Hubert Riesner und Ekkehard Winterfeldt*

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität Hannover,
D-3000 Hannover, Schneiderberg 1 B

Eingegangen am 16. Juli 1974

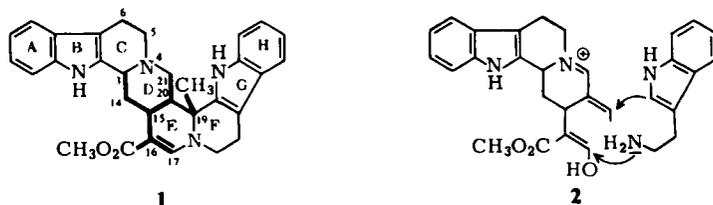
Das biogenetisch interessante, octacyclische Indolalkaloid Roxburghin D kann, ausgehend von einem sterisch einheitlichen Zwischenprodukt, stereoselektiv aufgebaut werden. Der sterische Verlauf der entscheidenden Cyclisierungsreaktion wird unter Verwendung von Modellsubstanzen geklärt.

Reactions with Indole Derivatives, XXV¹⁾

The Stereoselective Total Synthesis of Roxburghin D²⁾

The biogenetically interesting, octacyclic indole alkaloid roxburghin D can be synthesized stereoselectively from a configuratively pure intermediate. The steric course of the decisive cyclisation reaction is disclosed by means of model substances.

Anfang der siebziger Jahre berichteten *Merlini* und Mitarbeiter³⁾ über die Isolierung, Trennung, Strukturaufklärung und Konfigurationszuweisung^{4,5)} einer neuen Gruppe von Indolalkaloiden aus *Uncaria Gambier* Roxb., die Roxburghine genannt wurden. Allen gemeinsam ist die Konstitution 1, an der vor allem die Tatsache bemerkenswert ist, daß in diesem Falle zwei Tryptophaneinheiten mit einer C₁₀-Terpenkomponente (fett gezeichnet) verknüpft sind, während bei den anderen monomeren Indolalkaloiden generell das 1:1-Verhältnis von Aminosäure und C₁₀-Terpeneinheit eingehalten wird.



Bei der Konstitutionszuweisung der verschiedenen stereoisomeren Verbindungen spielte neben einigen naheliegenden chemischen Umwandlungen vor allem die Massenspektroskopie eine ganz entscheidende Rolle. Von den verschiedenen möglichen Anordnungen der Ringe zueinander erschien die in 1 wiedergegebene, auch auf

¹⁾ XXIV. Mitteil.: *H. Riesner* und *E. Winterfeldt*, *Chem. Ber.* **108**, 243 (1975), vorstehend.

²⁾ Kurzmitteil.: *H. Riesner* und *E. Winterfeldt*, *J. C. S. Chem. Commun.* **1972**, 786.

³⁾ *L. Merlini*, *R. Mondelli*, *G. Nasini* und *M. Hesse*, *Tetrahedron* **26**, 2259 (1970).

⁴⁾ *C. Cistaro*, *L. Merlini*, *R. Mondelli* und *G. Nasini*, *C. S. J. Chem. Commun.* **1972**, 785.

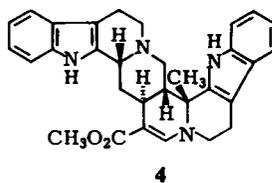
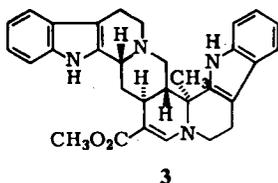
⁵⁾ *C. Cistaro*, *L. Merlini*, *R. Mondelli* und *G. Nasini*, *Gazz. Chim. Ital.* **103**, 153 (1973).

Grund biogenetischer Überlegungen, als die vernünftigste. Bedenkt man, daß das Dehydro-Geissoschizin **2** als ein sehr frühes und stark variationsfähiges Intermediat in der biogenetischen Sequenz angenommen werden muß, so ist gut zu verstehen, daß eine Kondensation einer Tryptamin- oder Tryptophankomponente mit der β -Dicarbonylgruppierung und dem vinylogem Imoniums zu dem angegebenen Strukturtyp führen sollte.

Konnte somit die Konstitution der in Frage stehenden Verbindungen aufgrund chemischer Umwandlungen, massenspektroskopischer Untersuchungen und biogenetischer Überlegungen eindeutig geklärt werden, so bereitete doch die Konfigurationszuweisung zunächst einige Schwierigkeiten. Die vier Chiralitätszentren an C-3, C-15, C-20 und C-19 geben zu 16 Stereoisomeren Anlaß. Da fünf reine einheitliche Verbindungen von *Merlini* und Mitarbeitern isoliert und mit den Bezeichnungen Roxburghin A bis Roxburghin E versehen worden waren, ist klar, daß eine große Zahl der prinzipiell möglichen stereoisomeren Formen tatsächlich als Naturstoff vorliegt.

Bei der Konfigurationszuweisung der verschiedenen Stereoisomeren mit Hilfe von Kernresonanzmessungen wurde die Spin-Entkopplungstechnik sehr erfolgreich angewendet, vor allem die Konfiguration an C-15 und C-20 konnte auf diese Weise eindeutig gesichert werden. Die C-3-Konfiguration ließ sich mit Hilfe der bekannten IR-⁶⁾ und NMR-Kriterien⁷⁾ ebenfalls zweifelsfrei aufklären. Als Sorgenkind erwies sich indessen die angular substituierte Position 19. Hier lassen sich die oben erwähnten Kriterien nicht ohne weiteres anwenden, denn sie beruhen insgesamt auf der relativen räumlichen Lage des Wasserstoffatoms an der Ringverknüpfung zum freien Elektronenpaar am Stickstoff. Zunächst wurde dem Hauptalkaloid dieser Serie, dem Roxburghin D, die in **3** wiedergegebene relative Konfiguration zugewiesen.

Dem Roxburghin E, dessen Konfigurationen an den Zentren C-3, C-15 und C-20 sich mit D als gleich erwiesen hatten, fiel demnach die Konfiguration **4** zu. Absolut sicher war jedoch nur, daß diese beiden Alkaloide lediglich bezüglich der Konfiguration an C-19 verschieden waren, ohne daß eine völlig zweifelsfreie Zuordnung möglich gewesen wäre.

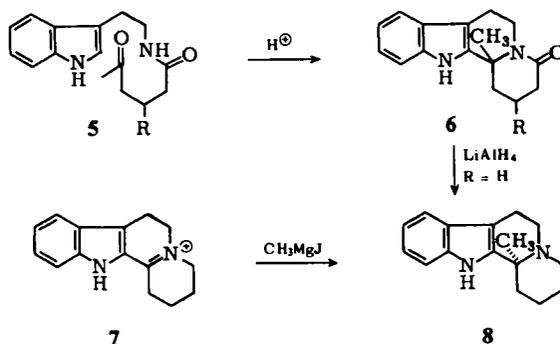


Für die angegebene sterische Anordnung der Methylgruppen sprach vor allem die bei relativ hohem Feld zu registrierende Resonanz der angularen Methylgruppe beim Roxburghin D. Die Hinzuziehung von Modellchinolizidinen lieferte Hinweise, daß in der Tat axiale Methylgruppen in der Nachbarschaft zum Chinolizidin-Stickstoff bei höherem Feld erscheinen als entsprechende äquatoriale⁵⁾.

⁶⁾ F. Bohlmann, Chem. Ber. **91**, 2157 (1958).

⁷⁾ M. Uskokovic, H. Bruderer, C. V. Planta, T. Williams und A. Brossi, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 3364 (1964).

In dieser Situation meinten wir, durch synthetische Bemühungen einen Beitrag zu dieser Problematik liefern zu können. Vor einigen Jahren wurde von uns die Cyclisierung von Ketoamiden des Typs **5** zu den angular substituierten Indolochinolizidinen **6** beschrieben⁸⁾.



Da diese Cyclisierung durch Erhitzen mit Salzsäure erreicht worden war, mußte damit gerechnet werden, daß das thermodynamisch stabile *trans*-Chinolizidin mit axialer Methylgruppe vorliegt. Tatsächlich erwies sich das Cyclisierungsprodukt nach Reduktion zu **8** als identisch mit dem Umsetzungsprodukt des Imoniumsalses **7** mit Methylmagnesiumjodid. Die Annäherung des Nucleophils senkrecht zur Doppelbindungsebene des Imoniumsalses läßt für diesen Prozeß wohl keinen anderen sterischen Ausgang zu.

Da uns außerdem seit der Totalsynthese der Heteroyohimbinalkaloide⁹⁾ der Keto-diester **10** zur Verfügung steht, der als thermodynamisch gesteuertes Produkt der Michael-Addition von Malonester an das α,β -ungesättigte Keton **9** stereoselektiv*) gewonnen werden kann, lag es nahe, nach Möglichkeiten zu suchen, das Halbamid **12** zu bereiten; es sollte auf eine an das biogenetische Geschehen angelehnte Weise nach Art der unter $5 \rightarrow 6$ vorgestellten Reaktion in das octacyclische System **11** überführbar sein.

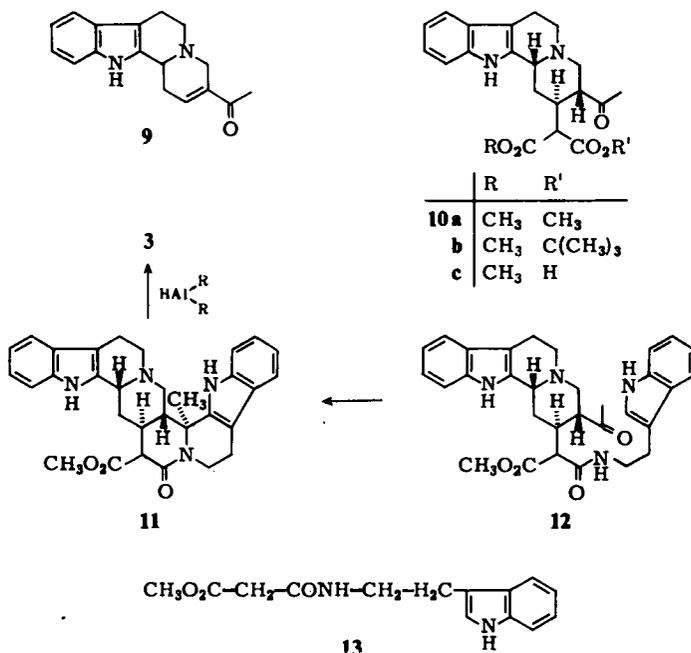
Unterstellt man, daß auch hier im thermodynamisch gelenkten Reaktionsakt die α -Konfiguration der Methylgruppe hervorgebracht wird, so wäre mit einem solchen Lactamester das stereochemische Problem der Synthese gelöst und es wäre nur noch die chemische Aufgabe der Umwandlung des Lactamesters in ein vinyloges Urethan zu bewältigen.

Das Amid **12** wurde somit zum ersten Ziel unserer Bemühungen. Eine direkte Aminolyse des Dimethylesters mit Tryptamin verbietet sich, da das Tryptamin die stärker polarisierte Ketocarbonylgruppe nucleophil angreift und das dann entstehende Enamin zu einem Yohimbonderivat cyclisiert¹⁾.

*) Die 3β -Konfiguration mit *cis*-Chinolizidin-Konformation resultiert in diesem Falle wahrscheinlich aus einem Umklappvorgang mit gleichzeitigem Durchschwingen des Ringstickstoffes. Dieser Prozeß würde ausgelöst, wenn der Malonester sich senkrecht zur Doppelbindungsebene näherte und somit zu einem axialen α -Substituenten würde. Der Umklappvorgang würde dann für diesen sperrigen Substituenten die sterisch günstigere äquatoriale Anordnung ermöglichen.

⁸⁾ E. Winterfeldt, Chem. Ber. **97**, 2463 (1964).

⁹⁾ E. Winterfeldt, H. Radunz und T. Korth, Chem. Ber. **101**, 3172 (1968).



Die Möglichkeit, das Amid durch Michael-Addition mit Malonsäure-monomethylester-tryptamid **13** bzw. den entsprechenden *tert*-Butylester direkt zu gewinnen, mußte ebenfalls bald aufgegeben werden. An die Michael-Addition schloß sich offensichtlich eine Cyclisierung zu β -Dicarbonylverbindungen an, die den Charakter von Aminosäuren haben. Basische Substanzen ließen sich jedenfalls nicht mehr ausschütteln.

Blieb die Möglichkeit, die Amidbindung aus der entsprechenden Malonhalbsäure **10c** und Tryptamin mit Hilfe der aus der Peptidchemie wohlbekannten Techniken zu knüpfen.

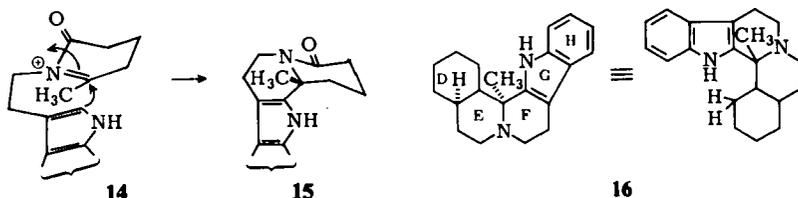
Es wurde daher der Malonsäure-*tert*-butylester-methylester in die Michael-Addition eingesetzt, wobei man den Diester **10b** gewann, der mit Trifluoressigsäure glatt zum Halbester **10c** gespalten wurde. Unsere anfängliche Befürchtung, daß hierbei auch gleichzeitig Decarboxylierung der Malonhalbsäure stattfinden würde, erwies sich als völlig unbegründet. Selbst nach dem Abdampfen der Trifluoressigsäure im Vakuum konnte der Halbester **10c** in vorzüglicher Ausbeute isoliert werden. Spätere Untersuchungen haben dann gezeigt, daß bei basischen Verbindungen dieses Typs die Decarboxylierung generell recht drastische Bedingungen erfordert¹⁰. Die Bildung des Amids **12** mit Tryptamin und DCCI verlief in der erhofften Weise mit praktisch quantitativer Ausbeute. Die Konstitution und Konfiguration dieser wichtigen Schlüsselverbindung wurde mit allen zur Verfügung stehenden Techniken belegt.

¹⁰ K. Frey, Dissertation, Techn. Univ. Hannover 1974.

Bevor wir die Cyclisierung in Angriff nahmen, hielten wir es für angebracht, den sterischen Verlauf dieser Reaktion noch etwas detaillierter zu studieren. Es gab nämlich noch einige Schwierigkeiten zu bedenken.

Wohl hatte die Cyclisierung von **5** das *trans*-Chinolizidin **6** als Resultat thermodynamischen Reaktionsabschlusses ergeben; eigentlich sollte man aber erwarten, daß die kinetisch gesteuerte Reaktion das *cis*-verknüpfte System hervorbringen würde. Denn die Addition des Indolrestes an die sicher primär gebildete Imoniumgruppierung sollte, senkrecht zur Doppelbindungsebene erfolgend, zu einem *cis*-verknüpften Ringsystem führen, wie in **14** → **15** angegeben.

Da dieser Prozeß reversibel ist, kann natürlich bei thermodynamischer Lenkung schließlich das einheitliche *trans*-Produkt resultieren. Dieser Sachverhalt ist bei polycyclischen Basen dieses Typs experimentell gesichert¹¹⁾. Somit erhebt sich einmal die Frage, ob möglicherweise auch das kinetisch gesteuerte *cis*-System auf diese Weise zu erhalten ist, und zum anderen, an welchem Molekül diese sterische Lenkung zu studieren sei. Um die Verhältnisse am Roxburghin möglichst gut zu simulieren, haben wir ein sogenanntes inside-Yohimban **16**¹²⁾ verwendet, da tatsächlich die entscheidenden Ringe D, E, F, G und H des Roxburghins diesem Typ entsprechen.



Die Besonderheit dieses Ringsystems beruht nämlich auf der räumlichen Nähe der CH_2 -Gruppen des Ringes D zur Indol-NH-Gruppierung, ein Aspekt, der wohl beachtet werden sollte und von dem einfacheren, um einen Ring ärmeren Modell **8** nicht berücksichtigt wird. Zur stereoselektiven Synthese des entsprechenden inside-Yohimbans haben wir den folgenden Weg beschritten.

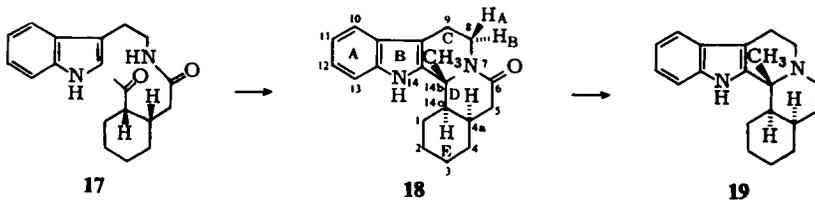
Die über Michael-Addition von Di-*tert*-butylmalonat an Cyclohexenylmethylketon und anschließende saure Verseifung und Decarboxylierung darstellbare Säure wurde als ihr Tryptamid charakterisiert. Es wurde davon ausgegangen, daß die Michael-Addition als *trans*-Additionsprozeß die einheitliche *cis*-konfigurierte Verbindung **17** als kinetisch gesteuertes Produkt hervorbringt.

Dieses kristalline Ketoamid **17** cyclisiert bereits mit 1proz. Trifluoressigsäure in Dioxan bei Raumtemperatur und liefert dabei ein thermodynamisch instabiles pentacyclisches Lactam, dem somit die *anti-cis*^{*)}-Konfiguration **18** zugewiesen wird und das von Lithiumalanat in die *anti-cis*-Base **19** übergeführt wird. In schöner Übereinstimmung mit dieser Zuweisung zeigt **19** das von Shavel für diesen Konfigurationstyp als charakteristisch erkannte sehr schmale Band der aliphatischen CH_2 -Signale im Protonenresonanzspektrum.

*) *syn* und *anti* beziehen sich auf die relative räumliche Lage von Methyl und H. *cis* und *trans* auf die Lage der beiden Wasserstoffe.

11) G. Stork und R. N. Guthikonda, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 5109 (1972).

12) G. C. Morrison, W. A. Cetenko und J. Shavel jr., J. Org. Chem. **32**, 2768 (1967).



Die Konfigurationszuordnung im Chinolizidonteil gelingt bei diesen Substanzen leicht anhand des Aufspaltungsmusters des im Anisotropiebereich der Carbonylgruppen liegenden und somit recht stark entschirmten Protons H_B . Dieses Proton zeigt eine kräftige geminale Kopplung mit H_A und außerdem eine ebenfalls ausgeprägte Kopplung mit dem benachbarten α -Proton (0° -Winkel), während die Kopplung mit dem entsprechenden β -Proton sehr schwach ist. Registriert wird also ein Doppeldublett mit den Kopplungskonstanten $J(H_B H_A) = 13 \text{ Hz}$ und $J(H_B H_\alpha) = 6 \text{ Hz}$. Bei den entsprechenden *trans*-Verbindungen (s. z. B. **6**) ist es dagegen das äquatoriale β -Proton, das im Anisotropiebereich liegt und somit neben der geminalen Kopplung nur relativ schwache Kopplung mit den beiden Protonen der benachbarten CH_2 -Gruppe zeigt, so daß man hier ein zu schmalen Triplets aufgespaltenes Dublett registriert. Es wird somit dieses Proton zu einer verlässlichen und empfindlichen Sonde für die Ringverknüpfung dieser Lactame; da man mit Sicherheit davon ausgehen kann, daß diese Konfiguration bei der anschließenden Alanatreduktion nicht mehr berührt wird, kann die hier abgelesene Konfiguration auf die entsprechenden Basen übertragen werden.

Behandlung von **18** mit reiner Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur erzeugt sodann ein neues Lactam, das die erwartete Änderung des Signals für das Proton im Anisotropiebereich der Carbonylgruppe erkennen läßt. Das Auftreten eines Doppeltripletts belegt die Chinolizidon-Konfiguration. Es war somit zu erwarten, daß nunmehr das *syn-cis*-Lactam **20** vorliegt; um die *DE-cis*-Verknüpfung nun auch chemisch zu beweisen, wurde die Verknüpfung mit einer pentacyclischen Base bekannter Konfiguration angestrebt.

Den Beweis liefert die Reduktion mit Alanat, die als einziges Produkt die *syn-cis*-Base **21** hervorbringt, eine Verbindung, die nun wiederum identisch ist mit dem Reaktionsprodukt aus dem sterisch einheitlichen Imoniumsalz **23**¹³⁾ und Methylmagnesiumbromid.

Die *DE-cis*-Konfiguration dieser Verbindung geht aber auch aus der Alkoholatisomerisierung des Ketoamids **17** hervor. Erzeugt man das kinetisch gesteuerte Cyclisierungsprodukt nach dieser Basenbehandlung, so ist **18** nur noch in untergeordneter Menge anzutreffen. Als Reaktionsprodukt wird jetzt ein schwer trennbares Lactamgemisch isoliert, das das *syn-trans*-Lactam **22** als Hauptbestandteil enthält. Die Konfiguration geht aus folgenden Befunden hervor. Das durch PSC (Laufmittel Äther/Essigester 9:1) abgetrennte Lactam zeigt einmal das stark aufgespaltene Signal für H_B und wird von Alanat in die *syn-trans*-Base **25** übergeführt, deren *DE-trans*-Ver-

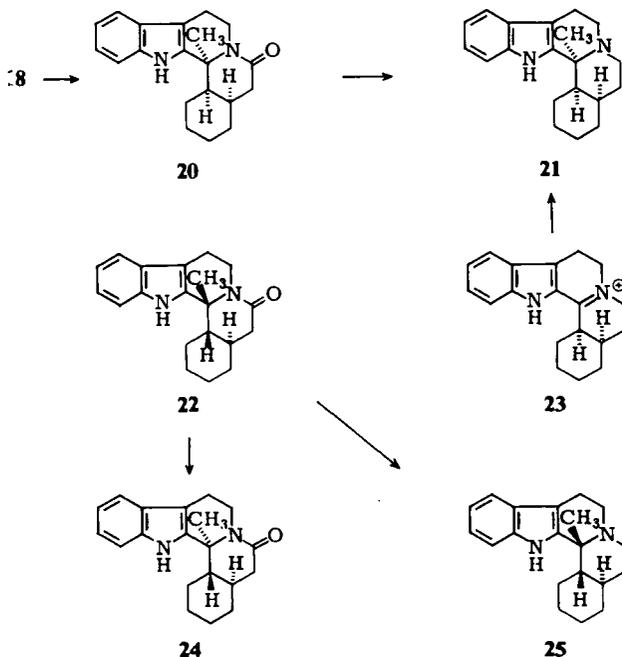
¹³⁾ Das Imoniumsalz **23** wurde vor einigen Jahren von *J. Shavel jr.* und Mitarbeitern als konfigurativer gesichertes Produkt in stereoselektiven Reaktionsschritten gewonnen¹²⁾ und uns freundlicherweise großzügig zur Verfügung gestellt. Für diese wichtige Hilfe möchten wir uns an dieser Stelle noch einmal ganz herzlich bei *Dr. Shavel* bedanken.

knüpfung aus dem sehr breiten, strukturierten NMR-Signal¹²⁾ der CH₂-Gruppen hervorgeht. Außerdem läßt sich nach Behandlung mit reiner Trifluoressigsäure das NMR-spektroskopisch leicht zu diagnostizierende (Doppeltriolett für H_A!), thermodynamisch stabile *anti-trans*-Chinolizidon **24** isolieren¹⁴⁾.

Diese Resultate zeigen, daß in beiden Fällen als kinetisch gelenktes Cyclisierungsprodukt tatsächlich ein *cis*-Chinolizidon mit β -konfigurierter Methylgruppe gewonnen wird, während bei thermodynamischem Reaktionsabschluß die entsprechende *trans*-Verbindung erhalten wird.

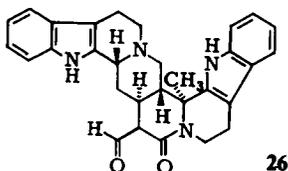
Unterwirft man nun das Esterlactam **12** den oben beschriebenen Cyclisierungsbedingungen, so wird mit verdünnter Trifluoressigsäure überhaupt keine Cyclisierung beobachtet; man kann hier also nicht hoffen, das kinetische *cis*-Produkt zu präparieren. Erst Stehenlassen in reiner Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur führt in glatter Reaktion mit hoher Ausbeute stereoselektiv zu einem octacyclischen Lactam, das sich unter diesen Bedingungen als stabil erweist und dem somit die in **11** angegebene Konfiguration zukommt.

Mit der Isolierung des sterisch einheitlichen octacyclischen Lactams **11** steht ein ideales Zwischenprodukt für die Synthese des Roxburghins D zur Verfügung, und es gilt jetzt die Aufgabe zu lösen, das β -Dicarbonylsystem in das entsprechende vinyloge Urethan zu überführen. Der reduktive Angriff muß also auf die Lactamgruppe gerichtet werden und die normalerweise leichter reduzierbare Estergruppe intakt lassen. Es war



¹⁴⁾ Die Diskussion der spektroskopischen Daten der vier stereoisomeren Lactame sowie der daraus hervorgehenden Basen wird in einer demnächst erscheinenden Arbeit abgehandelt. Hier wird auch über die Verwendbarkeit der einzelnen Kriterien bei der Konfigurationszuweisung zu berichten sein.

von Anfang an klar, daß komplexe Hydride für diesen Prozeß nicht brauchbar sein würden, sondern nur ein Reduktionsmittel mit Lewis-Säurecharakter Erfolg versprechen könnte. Es lag somit nahe, Diisobutylaluminiumhydrid als Reduktionsmittel zu verwenden. Bei -70°C in Äthylenglycoldimethyläther als Solvens und bei unvollständiger Reduktion des Ausgangsmaterials erhielt man laut DC-Kontrolle zwei Reduktionsprodukte in jeweils etwa 10proz. Ausbeute bei 50proz. Umsatz. Das unpolarste Produkt wurde durch PDC abgetrennt und konnte kristallin gewonnen werden. R_F -Wert, IR-Spektrum, UV-Spektrum und Massenspektrum zeigten völlige Identität mit einer Probe des Roxburghins D¹⁵⁾ und alle Daten waren deutlich verschieden von denen des Roxburghins E. Das in der Polarität folgende Produkt erwies sich als unverändertes Ausgangsmaterial, und für die dritte, polarste Verbindung konnte aufgrund spektroskopischer Daten die Aldehydlactamstruktur **26** sehr wahrscheinlich gemacht werden.



Die Tatsache, daß die Reduktion des Lactamringes in **11** nur das Roxburghin D liefert, belegt noch einmal die Stereoselektivität der Cyclisierungsreaktion und stützt die konfigurative Zuordnung der verschiedenen Roxburghine.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sind wir für entscheidende finanzielle Förderung dieses Vorhabens sehr dankbar, dem *Fonds der Chemischen Industrie* gebührt Dank für erhebliche Sachmittel.

Experimenteller Teil

IR-Spektren (in Chloroform bzw. als KBr-Preßling): Beckman IR 5 bzw. Perkin-Elmer 457. UV-Spektren (in Methanol): Beckman DB-GT. Kernresonanzspektren: Varian HA 100 (Tetramethylsilan als Locksubstanz). Die elektronisch integrierten Protonenzahlen stehen in Klammern. Massenspektren: CH-5 der Firma Varian MAT (aufgenommen bei 70 eV und bei den jeweils angegebenen Temperaturen). Chromatographie: Kieselgel der Akt.-St. II (Korngröße 0.15–0.30 mm). Dünnschichtchromatographie: Methylenchlorid/5% Methanol als Laufmittel. Die Schmelzpunkte wurden mit der Kofler-Bank ermittelt und sind in den meisten Fällen Zersetzungspunkte. Die Analysen verdanken wir Frau *E. Jirokova* im mikroanalytischen Labor des Organisch-Chemischen Instituts der Technischen Universität Hannover.

3-Acetyl-2-[(tert-butoxycarbonyl)(methoxycarbonyl)methyl]-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo(2,3-a)chinolizin (10b): 2.0 g des ungesättigten Ketons **9** gab man zu einer Lösung von 200 mg Natriummethylat in 15 ml Malonsäure-*tert*-butylester-methylester und rührte 24 h bei 60°C unter Stickstoff. Anschließend goß man auf Eis und extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid. Nach Abdampfen des Solvens und des überschüssigen Malonesters i. Vak. chromatographierte man den Rückstand an basischem Aluminiumoxid und erhielt mit Äther/Petroläther (1:1) 1.20 g (36%) des Ketoesters **10b** vom Schmp. 185°C .

¹⁵⁾ Für die freundliche Überlassung von Proben des Roxburghins D und Roxburghins E danken wir Prof. Dr. *L. Merlini*.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 289, 282, 274 nm ($\epsilon = 5700, 6800, 6350$). — IR (KBr): NH 3400, 3355, CO 1700, 1720, 1740 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): Indol-NH $\tau = 1.8$ [1] breit, 2.0 [1] breit, arom. Protonen 2.5–3.0 [8] m, CO₂CH₃ 6.31 [3] s, 6.43 [3] s, COCH₃ 7.85 [6], C(CH₃)₃ 8.54 [9] s, 8.56 [9] s. Alle Integralwerte erscheinen verdoppelt, da ein 1:1-Gemisch der beiden an der Malonatgruppierung epimeren Diester vorliegt. — MS (140°C): M[⊕] 440 ME (18%), 439 (60%), 383 (61%), 339 (44%), 267 (90%), 184 (100%), 170 (55%), 169 (54%), 156 (33%).

C₂₅H₃₂N₂O₅ (440.5) Ber. C 68.16 H 7.32 N 6.36 Gef. C 68.22 H 7.44 N 6.42

3-Acetyl-2-[[2-(3-indolyl)äthylcarbamoyl](methoxycarbonyl)methyl]-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin (12): 900 mg des Ketoesters 10b in 10 ml Trifluoressigsäure ließ man 3 h bei Raumtemp. stehen und dampfte anschließend i. Vak. zur Trockne. 500 mg des zurückbleibenden kristallinen Rückstandes löste man zusammen mit 180 mg Tryptamin in 10 ml wasserfreiem Methylchlorid und fügte 350 mg Dicyclohexylcarbodiimid hinzu. Man rührte anschließend noch 1 h bei Raumtemp., saugte dann den ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und dampfte die Methylchloridlösung i. Vak. ein. Auf diese Weise erhielt man in quantitativer Ausbeute das Amid 12, das jedoch noch mit sehr geringen Mengen des Harnstoffs verunreinigt ist. Da die Abtrennung des Harnstoffs nach der Cyclisierungsreaktion sehr viel leichter gelingt, wurde dieses Produkt ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet. Eine Probe reinigte man jedoch zur Charakterisierung durch PDC. Schmp. 220°C (Zers.).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 289, 281, 274, 223 nm ($\epsilon = 9300, 11700, 10600, 40100$). — IR (KBr): NH 3400, C=O 1725, sek. Amid 1655, 1540 cm⁻¹. — NMR ([D₆]DMSO): Indol-NH $\tau = -0.8$ [1] breit, -0.58 [1] breit, Amid-NH 1.65 [1], arom. Protonen 2.4–3.2 [9] m, CO₂CH₃ 6.30 [3] s, CH₃CO 8.02 [3] s. — MS (160°C): M[⊕] 526 ME (2%), 352 (8%), 340 (4%), 280 (10%), 266 (18%), 170 (25%), 143 (100%), 130 (95%).

C₃₁H₃₄N₄O₄·H₂O (544.7) Ber. C 68.36 H 6.66 N 10.29 Gef. C 68.40 H 6.36 N 10.11

C₃₁H₃₄N₄O₄ Mol.-Masse Ber. 526.25801 Gef. 526.25801 (MS)

17-Oxo-16,17-dihydroxoburghin D (11): 5.20 g des Eindampfrückstandes aus der oben beschriebenen Reaktion löste man in 20 ml Trifluoressigsäure und ließ über Nacht bei Raumtemp. stehen. Die Trifluoressigsäure wurde anschließend i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Methylchlorid aufgenommen und die Methylchloridlösung mit verd. Na₂CO₃-Lösung sowie mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat engte man die Lösung bis zur beginnenden Kristallisation ein. Das auskristallisierte Produkt wurde sodann in Aceton aufgenommen und zur Abtrennung des restlichen Dicyclohexylharnstoffes filtriert. Die Acetonlösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Methylchlorid kristallisiert: 4.8 g des DC-reinen 11 vom Schmp. 225°C (Zers.).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 289, 281, 274, 223 nm ($\epsilon = 9200, 11150, 10500, 30800$). — IR (KBr): NH 3410, Ester 1735, Lactam 1620 cm⁻¹. — NMR ([D₆]DMSO): Indol-NH $\tau = -0.73$ [1] und 0.65 [1] breit, H_A 5.18 [1] d ($J = 11$ Hz), Chinolizidinproton 5.75 [1] breit, CO₂CH₃ 6.3 [3] s, CH₃ 8.66 [3] s.

C₃₁H₃₂N₄O₃ (508.2) Mol.-Masse Ber. 508.24543 Gef. 508.24745 (MS)

Roxburghin D (3): 180 mg des Lactams 11 in 20 ml wasserfreiem Äthylenglycoldimethyläther versetzte man bei -70°C mit 1.1 ml einer 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol, die vorher mit 4 ml wasserfreiem Äthylenglycoldimethyläther verdünnt worden war. Nach 20 min bei -70°C wird mit verd. Salzsäure zunächst deutlich angesäuert, dann mit gesätt. Na₂CO₃-Lösung alkalisch gemacht und mit Methylchlorid extrahiert. Aus dem nach dem Abdampfen des Solvens i. Vak. verbleibenden Rückstand, der noch große Mengen Ausgangsmaterial enthielt ($\approx 80\%$), trennte man durch PDC die unpolarste Verbin-

dung ab. Die aus Aceton umkristallisierte Substanz zeigte dünnschichtchromatographische Identität mit natürlichem Roxburghin D. Die Identität wurde außerdem durch Vergleich der UV-, IR- und Massenspektren gesichert.

(2-Acetylcyclohexyl)essigsäure-tryptamid (17): 1.0 g Natriumhydrid, gelöst in 8 ml wasserfreiem Methanol, versetzte man mit einer Lösung von 20 ml (1-Cyclohexenyl)methylketon in 60 ml Di-*tert*-butylmalonat. Nach 36 h bei Raumtemp. goß man in verd. Salzsäure ein und extrahierte mehrfach mit Äther. Die Ätherlösung schüttelte man mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesätt. Natriumchloridlösung. Anschließend wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens i. Vak. abgedampft. Den Rückstand erhitzte man in 160 ml Trifluoressigsäure/Wasser (1:1) 15 h unter Rückfluß und dampfte erneut i. Vak. ein. Der Rückstand wurde sodann zur Decarboxylierung bei Normaldruck am Kugelrohr destilliert, und nach erneuter Destillation i. Vak. erhielt man 18.1 g (66%) einer öligen Säure vom Siedepunkt 160°C/0.01 Torr.

Diese Säure nahm man in 250 ml wasserfreiem Äther auf und ließ nach portionsweiser Zugabe von 21.0 g Phosphorpentachlorid 30 min bei Raumtemp. stehen. Der Äther und das Phosphoroxichlorid wurden dann i. Vak. abgedampft und der Rückstand am Kugelrohr bei 80–100°C/0.01 Torr destilliert. Das Destillat (15.1 g) löste man in 30 ml wasserfreiem Dioxan, versetzte mit einer Lösung von 24.3 g Tryptamin in 90 ml wasserfreiem Dioxan und ließ über Nacht bei Raumtemp. stehen. Zur Aufarbeitung goß man in verd. wäßr. Citronensäurelösung und extrahierte mit Methylenchlorid. Nach dem Waschen der Methylenchloridphase mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesätt. Natriumchloridlösung trocknete man über Natriumsulfat und dampfte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand (20.4 g = 84%) kristallisierte aus Äther und lieferte Kristalle vom Schmp. 150–154°C.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 290, 283 nm (qualitativ). — IR (CHCl₃): Indol-NH 3480, C=O 1700, Amid 1660, Amid-II-Bande 1515 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): NH τ 1.71 [1] breit, arom. Protonen 2.31, 3.06 [5] m, NH—CO 4.3 [1] breit, CH₂ 7.04 [2] tr, $J = 6.5$ Hz, 6.42 [2] q, $J = 6.5$ Hz, COCH₃ 7.88 [3] s.

C₂₀H₂₆N₂O₂ (326.4) Ber. C 73.60 H 8.03 N 8.58 Gef. C 74.21 H 7.98 N 8.56

14b,14c-*anti*-14c,4a-*cis*-14b-Methylisoyohimban-6-on (18): 860 mg des Ketoamids 17 in 20 ml wasserfreiem Dioxan ließ man nach Zugabe von 0.2 ml Trifluoressigsäure 24 h bei Raumtemp. stehen. Die Reaktionslösung wurde sodann in gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung eingegossen und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Abdampfen erhielt man ein rohes Reaktionsprodukt, aus dem durch Kristallisation aus Aceton/Äther und anschließendes Umkristallisieren aus Aceton/Äther das dünnschichtchromatographisch einheitliche *anti-cis*-Lactam 18 in 70proz. Ausb. isoliert wurde. Schmp. 293–297°C (Zers.).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 290, 283 nm (qualitativ). — IR (CHCl₃): Indol-NH 3468, Lactam 1620 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): NH τ 2.02 [1] breit, arom. Protonen 2.46–2.96 [4] m, H_B 5.08 [1] dd, $J = 13$ Hz, $J = 6$ Hz, CH₃ 8.37 [3] s. — MS (270°C): M⁺ 308 ME (39%), 294 (24%), 293 (100%), 226 (15%), 185 (11%), 184 (31%), 183 (36%), 130 (3%).

C₂₀H₂₄N₂O (308.4) Ber. C 77.89 H 7.84 N 9.08 Gef. C 78.07 H 7.82 N 9.10

14b,14c-*anti*-14c,4a-*cis*-14b-Methylisoyohimban (19): 200 mg des Lactams 18 in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzte man langsam mit 200 mg Lithiumalanat und rührte 15 h bei 50°C. Anschließend wurde tropfenweise unter Eiskühlung mit 10proz. wäßr. Natronlauge versetzt und vom ausgefallenen Niederschlag dekantiert. Der Hydroxidniederschlag wurde noch einige Male mit Methylenchlorid ausgekocht, dann vereinigte man die organischen Phasen und dampfte das Solvens i. Vak. ab. Den Rückstand nahm man in Aceton auf, filtrierte, dampfte erneut ein und kristallisierte dann die Base aus Methanol. Ausb. 61%, Schmp. 171–172°C.

UV (CH₃OH): 290, 283 nm (qualitativ). — IR (CHCl₃): NH 3489 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): Indol-NH τ 2.3 [1] breit, arom. Protonen 2.4–3.0 [4] m, CH₃ 8.59 [3] s. — MS (80°C): M⁺ 294 ME (70%), 293 (100%), 280 (21%), 279 (89%), 212 (11%), 211 (26%), 199 (15%).

C₂₀H₂₆N₂ (294.4) Ber. C 81.59 H 8.90 N 9.51 Gef. C 81.73 H 9.04 N 9.46

14b,14c-syn-14c,4a-cis-14b-Methylisoyohimban-6-on (20): 300 mg des Lactams **18** ließ man in 10 ml Trifluoressigsäure 15 h bei Raumtemp. stehen, dampfte sodann zur Trockne ein, nahm den Rückstand in Methylenchlorid auf und schüttelte mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesätt. Natriumchloridlösung. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat dampfte man das Solvens i. Vak. ab und erhielt nach Kristallisation aus Aceton 270 mg (90%) des *syn-cis*-Lactams **20**. Schmp. 301°C (Zers.).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 290, 282 nm (qualitativ). — IR (CHCl₃): Indol-NH 3462, Lactam 1610 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): Indol-NH τ 2.09 [1] breit, arom. Protonen 2.4–3.0 [4] m, H_A 4.87 [1] d, m, *J* = 11 Hz, CH₃ 8.29 [3] s. — MS (240°C): M⁺ 308 ME (42%), 294 (24%), 293 (100%), 237 (3%), 226 (15%), 185 (11%), 184 (31%), 183 (36%), 167 (8%), 144 (12%).

C₂₀H₂₄N₂O (308.4) Ber. C 77.89 H 7.84 N 9.08 Gef. C 77.54 H 8.01 N 9.23

14b,14c-syn-14c,4a-cis-14b-Methylisoyohimban (21): 200 mg des Lactams **20** reduzierte man wie bei **19** angegeben mit Lithiumalanat und erhielt mit 40% Ausb. die Base **21** vom Schmp. 137–138°C (aus Methanol).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 290, 282 nm (qualitativ). — IR (CHCl₃): Indol-NH 3476 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): Indol-NH 2.1 [1] breit, arom. Protonen 2.36–3.0 [4] m, CH₃ 8.71 [3] s. — MS (65°C): M⁺ 294 ME (44%), 293 (52%), 280 (22%), 279 (100%), 212 (5%), 211 (14%).

C₂₀H₂₆N₂ (294.4) Ber. C 81.59 H 8.90 N 9.51 Gef. C 81.58 H 9.16 N 9.34

Die gleiche Verbindung erhielt man aus dem Imoniumsalz **23**¹³⁾ auf folgendem Weg: 500 mg Magnesium suspendierte man in 5 ml wasserfreiem Äther und bereitete durch Zugabe von 2.5 g Methyljodid in 10 ml wasserfreiem Äther die Grignardverbindung. Anschließend versetzte man mit 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und gab 100 mg des Hydrochlorids von **23** portionsweise zu dieser Lösung. Dann kochte man 4 h unter Rückfluß und goß in verd. Salzsäure ein. Man extrahierte 2 mal mit Äther, der verworfen wurde, machte anschließend deutlich alkalisch und extrahierte erneut mit Äther (3 mal). Die Ätherphase wurde mit gesätt. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann i. Vak. eingedampft. Den verbleibenden Rückstand kristallisierte man aus Methanol und erhielt nach dem Umkristallisieren aus Methanol 35 mg (38% Ausb.) der Base **21**. Die Identität wurde durch Vergleiche von Schmelzpunkt, IR- und NMR-Spektrum sowie DC-Verhalten gesichert.

14b,14c-syn-14c,4a-trans-14b-Methylisoyohimban-6-on (22): Zur Lösung von 100 mg Kalium in 10 ml *tert*-Butylalkohol gab man 400 mg des Ketoamids **17**. Unter Stickstoff kochte man 2 h unter Rückfluß und goß dann in Wasser ein. Man extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid, wusch die Methylenchloridphase mit gesätt. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und dampfte das Solvens i. Vak. ab. Den Rückstand nahm man in 20 ml wasserfreiem Dioxan auf und ließ nach Zugabe von 0.2 ml Trifluoressigsäure 15 h bei Raumtemp. stehen. Nach Aufarbeitung wie bei **18** angegeben erhielt man in 90proz. Ausb. ein Gemisch der stereoisomeren Lactame **18** und **22**, aus dem das Hauptprodukt **22** durch DSC abgetrennt wurde. Nach Umkristallisation aus Aceton/Äther erhielt man das Lactam **22** vom Schmp. 276°C (Zers.).

UV (CH₃OH): 290, 283 nm (qualitativ). — IR (CHCl₃): NH 3496, Lactam 1624 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): NH τ 2.08 [1], arom. Protonen 2.43–3.07 [4] m, H_B 4.85–5.20 [1] m, CH₃

8.27 [3] s. — MS (160°C): M^{\oplus} 308 ME (24%), 294 (23%), 293 (100%), 226 (9%), 185 (10%), 184 (25%), 183 (32%), 167 (8%), 154 (7%), 144 (7%).

$C_{20}H_{24}N_2O$ Ber. 308.1888 Gef. 308.1914 (MS)

14b,14c-syn-14c,4a-trans-14b-Methylisoyohimban (25): 200 mg des Lactams **22** reduzierte man wie bei **19** angegeben und erhielt mit 40% Ausb. die Base **25** vom Schmp. 104°C.

UV (CH₃OH): 290, 282 nm (qualitativ). — IR (CHCl₃): NH 3495 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): NH τ 2.11 [1], arom. Protonen 2.47–3.15 [4] m, CH₃ 8.48 [3] s. — MS (60°C): M^{\oplus} 294 ME (59%), 293 (85%), 288 (22%), 279 (100%), 211 (28%), 199 (14%), 198 (85%), 184 (42%), 183 (40%).

$C_{20}H_{26}N_2$ Ber. 294.2095 Gef. 294.2109 (MS)

14b,14c-anti-14c,4a-trans-14b-Methylisoyohimban-6-on (24): 200 mg des Lactams **22** wurden wie bei **20** angegeben mit Trifluoressigsäure isomerisiert und aufgearbeitet. In 90proz. Ausbeute erhielt man das thermodynamisch stabile Produkt vom Schmp. 296–297°C.

UV (CH₃OH): 290, 283 nm (qualitativ). — IR (CHCl₃): NH 3481, Lactam 1612 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): NH τ 1.89 [1], arom. Protonen 2.51–3.0 [4] m, H_A 4.73–4.95 [1] m, CH₃ 8.43 [3] s. — MS (280°C): M^{\oplus} 308 ME (34%), 294 (24%), 293 (100%), 226 (7%), 184 (12%), 183 (16%), 167 (13%), 149 (39%).

$C_{20}H_{24}N_2O$ (308.4) Ber. C 77.89 H 7.84 N 9.08 Gef. C 77.74 H 8.06 N 8.95

[279/74]