

Reaktionen an Indolderivaten, XXVI¹⁾

Der sterische Verlauf der Methylen-Lactam-Umlagerung an starren polycyclischen Systemen

*Dietrich Thielke, Joachim Wegener und Ekkehard Winterfeldt**Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität Hannover,
D-3000 Hannover, Schneiderberg 1 B

Eingegangen am 11. November 1974

Alle vier stereoisomeren, disubstituierten Indolochinolizidine des Typs 12 wurden mit Hilfe stereoselektiver Techniken dargestellt und der Methylen-Lactam-Umlagerung unterworfen. In allen Fällen wird die *E*-konfigurierte exocyclische Doppelbindung erhalten, ein Konfigurationstyp, der in vielen Indolalkaloiden angetroffen wird.

Reactions with Indole Derivatives, XXVI¹⁾

The Steric Course of Methylene-Lactam Rearrangements in Rigid Polycyclic Systems

The four stereoisomeric, disubstituted indoloquinolizidines of type 12 have been prepared in a stereoselective manner and then treated according to the methylene-lactam rearrangement. In all cases the exocyclic double bond with *E*-configuration is obtained. This type of configuration is found in many indole-alkaloids.

Der stereoselektive Aufbau der exocyclischen, trisubstituierten Doppelbindung, wie sie beispielsweise im Geissoschizin (1) vorliegt, ist ein ungelöstes präparatives Problem. Da das Geissoschizin in der biogenetischen Sequenz sehr „früh“ liegt, sind auch alle von diesem Naturstoff sich ableitenden Alkaloide von dieser Problematik betroffen. Versuche, diese Doppelbindung durch Eliminierung²⁾ oder über die Bamford-Stevens-Reaktion³⁾ einzuführen, schlugen fehl. 3,3-Sigmatrope Umlagerung entsprechender Allylcarbinol-Derivate führte zwar zu Verbindungen mit exocyclischer Doppelbindung, jedoch wurde in allen Fällen ausschließlich das Produkt mit der „unnatürlichen“ *Z*-Konfiguration gewonnen^{4, 5)}.

Die biogenetische Vorstufe für Geissoschizin ist das Vincosid (2), das nach Öffnung zum Aldehyd 3 auf zwei verschiedenen Wegen in das Indolochinolizidin-System übergehen kann^{*)}.

*) Die Konfiguration am C-3 ist nur für Vincosid (2) (β -H) und Geissoschizin (1) (α -H) korrekt anzugeben, da man sicher weiß, daß nur das Vincosid die biogenetische Vorstufe für Geissoschizin sein kann. Auf welcher Stufe die Konfigurationsumkehrung am C-3 erfolgt, ist noch ungewiß (s. auch Bemerkung auf S. 1798).

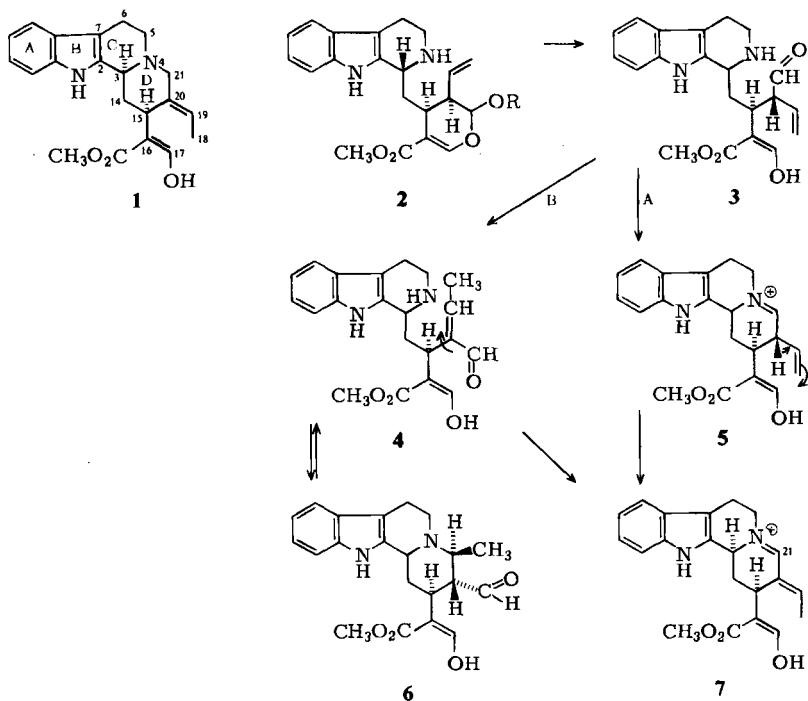
¹⁾ XXV. Mitteil.: G. Benz, H. Riesner und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 108, 248 (1975).

²⁾ M. Walkowiak, Dissertation, Techn. Univ. Hannover 1970.

³⁾ E. E. van Tamelen und I. G. Wright, J. Amer. Chem. Soc. 91, 7349 (1969).

⁴⁾ F. E. Ziegler und J. G. Sweeny, Tetrahedron Lett. 14, 1097 (1969). Allerdings werden in dieser Arbeit die Konfigurationen der Doppelbindungen nicht zugeordnet. Diese Zuordnung ist erfolgt an Produkten einer Allyl-Enol-Äther-Umlagerung, s.⁵⁾

⁵⁾ M. Walkowiak, M. Stahl und E. Winterfeldt, in Vorbereitung.



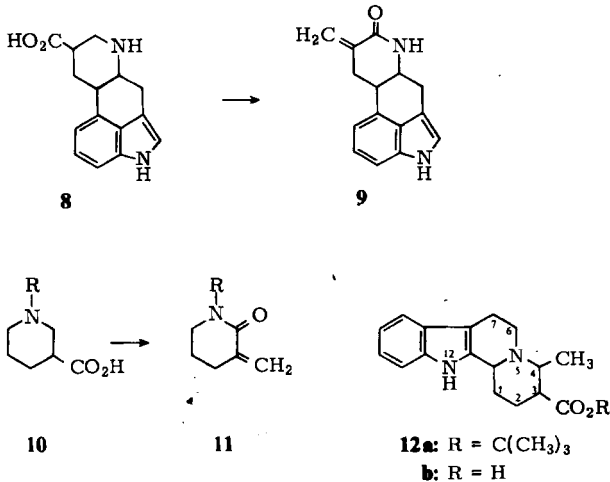
Der Bildung des Imoniumsalses 5 muß sich beim Weg A eine stereospezifische Doppelbindungsumlagerung anschließen, die zwar prinzipiell durch die Konfiguration am benachbarten Kohlenstoffatom gesteuert sein könnte, wobei aber sicher auch ein sehr mobiles Imoniumsals-Enamin-Gleichgewicht bedacht werden muß. Beim Weg B erfolgt zuerst Isomerisierung des Aldehyds zum α,β -ungesättigten Aldehyd 4, wobei der Konfiguration dieser Doppelbindung keine Beachtung geschenkt zu werden braucht, denn wegen der C-H-Acidität in α -Stellung zur Formylgruppe kann sich nach *Michael*-Addition zum Chinolizidin sehr leicht die thermodynamisch stabile *trans*-Konfiguration (6) einstellen, die dann über Ringöffnung (Retro-*Michael*-Reaktion) und Cyclisierung nur das Imoniumsals 7 mit *trans*-Anordnung von C-21 (ursprüngliche Aldehydgruppe) und Methylgruppe liefern sollte. Es wird also über Cyclisierung und Isomerisierung die am Cyclus stabile *trans*-Konfiguration gesichert, die dann erwartungsgemäß in den der Konfiguration bei 7 entsprechenden ringoffenen Aldehyd 4 übertragen wird.

Um diesen Verlauf an einem einfachen Indolochinolizidinmodell der Struktur 6 zu testen, besannen wir uns einer Reaktion, die *Jacobs* und *Craig*⁶⁾ zuerst als thermischen Prozeß an der Carbonsäure 8 beobachteten und die *Stoll*, *Hofmann* und *Troxler*⁷⁾ später durch Erhitzen in Acetanhydrid bewerkstelligten. *Ferles*⁸⁾ erkannte sie als eine allgemeine Reaktion der Piperidincarbonsäuren 10. Sie führt zu den Lactamen 9 bzw. 11.

⁶⁾ W. A. Jacobs und L. C. Craig, J. Amer. Chem. Soc. **60**, 1701 (1938).

⁷⁾ A. Stoll, A. Hofmann und F. Troxler, Helv. Chim. Acta **32**, 506 (1949).

⁸⁾ M. Ferles, Collect. Czech. Chem. Commun. **29**, 2323 (1964).



Diese Resultate regen dazu an, Chinolizidincarbonsäuren der allgemeinen Konstitution **12** zu synthetisieren, um an diesen Verbindungen folgende Fragen zu beantworten.

1. Ist die Reaktion auch auf substituierte Verbindungen anwendbar?

2. Wie beeinflusst die Konfiguration des Edukts die des Produkts? Führt die *cis*-Konfiguration von Methyl- und Säuregruppe zum *Z*-konfigurierten und die *trans*-Anordnung zum *E*-konfigurierten Lactam – mit anderen Worten ist die Reaktion stereospezifisch oder erfolgt während der Reaktion Einstellung der thermodynamisch stabilen *trans*-Konfiguration, die dann aus beiden Eduktkonfigurationen in stereoselektiver Reaktion das Lactam mit *E*-Konfiguration hervorbringt^{*)}.

Da in der Verbindung **12** drei Chiralitätszentren vorliegen, kann man 4 stereoisomere Racemate erwarten, die wir durch stereoselektive Schritte darstellen wollten. Um außerdem eine leichte Überführbarkeit in die Carbonsäure **12b** zu sichern, entschlossen wir uns für die Serie der *tert*-Butylester vom Typ **12a**, denn hier kann man, ohne Nebenreaktionen befürchten zu müssen, basenkatalysierte Isomerisierungen vornehmen und außerdem im sauren Medium unter Erhaltung der jeweils eingestellten Konfiguration die Carbonsäure **12b** erzeugen.

Für die Synthese wurde der folgende Weg beschritten:

Läßt man Tryptamin in Acetessigsäure-*tert*-butylester bei Raumtemperatur stehen, so bildet sich in quantitativer Ausbeute das Enamin **13**, das anschließend mit Acrolein zum Aldehyd **14** kondensiert wird, der ohne Isolierung sofort einer protonenkatalysierten Cyclisierung zum cyclischen vinylogem Urethan **16** unterworfen wird.

Die Konstitution dieser Verbindung ist aus den spektroskopischen Daten (s. exp. Teil) klar ablesbar. Zur Reduktion verwendeten wir nach *Djerassi*¹¹⁾ Boranat in Eisessig und

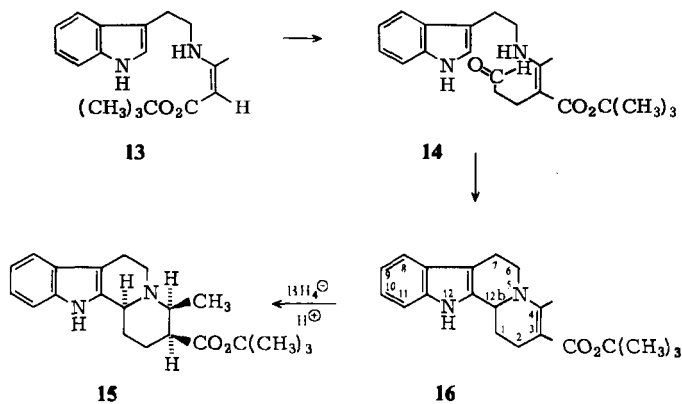
^{*)} Nach Beendigung der Versuche erschien eine Publikation von *H. Rapoport* und Mitarbb.⁹⁾ der diese Reaktion bei einer Totalsynthese des Camptothecins verwendet hatte¹⁰⁾ und nunmehr ihre Anwendbarkeit bei methylsubstituierten Piperidinderivaten demonstrierte, jedoch keine ausgeprägte Stereoselektivität registrieren konnte.

⁹⁾ *D. L. Lee, C. J. Morrow und H. Rapoport, J. Org. Chem.* **30**, 893 (1974).

¹⁰⁾ *C. Tang und H. Rapoport, J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 8615 (1972).

¹¹⁾ *C. Djerassi, H. J. Monteiro, A. Walser und L. J. Durham, J. Amer. Chem. Soc.* **88**, 1792 (1966).

erhielten in sehr hoher Ausbeute und ausgezeichneter Stereoselektivität nur einen direkt kristallisierenden Ester, dem die Konfiguration **15** zugeschrieben werden muß. Die bekannten IR¹²⁾- und NMR¹³⁾-Kriterien belegen das *trans*-Chinolizidin-System (α -H) und die Tatsache, daß Behandlung mit Kalium-*tert*-butylat bei Raumtemperatur den epimeren, thermodynamisch stabilen Ester **17** hervorbringt, zeigt, daß die Estergruppe axial angeordnet sein muß. Wenn das aber der Fall ist, dann muß die Methylgruppe die äquatoriale Lage einnehmen, denn im Falle zweier axialer Substituenten am Ringsystem würde sicher konformative Transformation unter gleichzeitiger Inversion am Stickstoff erfolgen, die dann ein *cis*-Chinolizidin erzeugt, s. u.



Damit stehen von den vier denkbaren Racematen zwei zur Verfügung, und zwar, wenn man die Bezeichnung auf die Wasserstoffe an den Chiralitätszentren bezieht und an der Chinolizidinringverknüpfung beginnend im Uhrzeigersinn fortschreitet, die *cis,cis*-Verbindung **15** und der *cis,trans*-Ester **17**. Die dazu epimeren *trans-cis*- und *trans-trans*-Ester **18** und **19** wurden über folgende einfache Sequenz durch Epimerisierung an der Chinolizidinverknüpfung gewonnen.

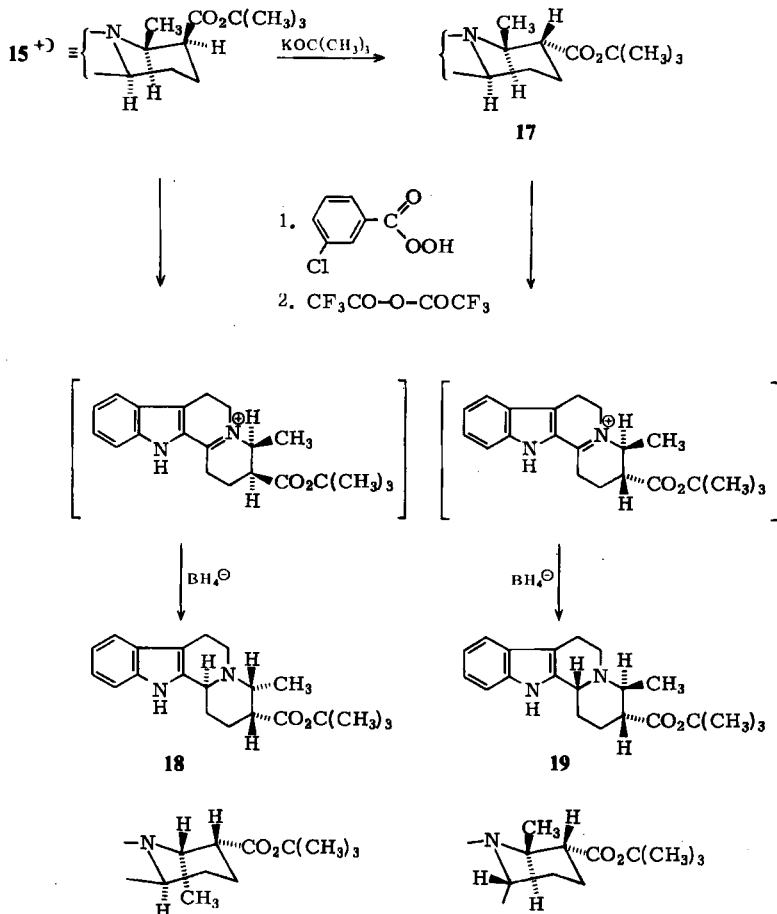
Die Amine können nach einer Vorschrift von *Merlini*¹⁴⁾ mit *m*-Chlorperbenzoesäure selektiv am basischen Chinolizidinstickstoff in das *N*-Oxid übergeführt werden, das dann ohne weitere Reinigung einer *Polonovski*-Reaktion mit Trifluoressigsäureanhydrid unterworfen wird. Das resultierende Imoniumsalz, dessen im Formelbild angegebene Konstitution aus dem UV-Spektrum abgelesen werden kann, wird sofort mit Boranat in den gesättigten Ester übergeführt. Dieser Prozeß bringt mit hoher Ausbeute und hoher Stereoselektivität die epimeren Verbindungen **18** bzw. **19** hervor, von denen **18**, weil ein *trans*-Chinolizidin spektroskopisch gesichert ist (α -H), nunmehr in der antipodalen Schreibweise wiedergegeben ist, während **19** erwartungsgemäß als *cis*-Chinolizidin vorliegt (β -H an der Ringverknüpfung), denn im *trans*-Fall müßten jetzt zwei axiale Substituenten am Ring stehen (s. die oben ausgesprochene Erwartung). Die aus **15** darstellbare Verbindung **18** erwies sich außerdem als identisch mit einem aus der Reduktion von **16** nach

¹²⁾ F. Bohlmann, Chem. Ber. **91**, 2157 (1959).

¹³⁾ M. Uskokovic, H. Bruderer, C. V. Planta, T. Williams und A. Brossi, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 3364 (1964).

¹⁴⁾ L. Merlini, G. Nasini und J. D. Phillipson, Tetrahedron **28**, 5971 (1972).

Abtrennung des Hauptproduktes **15** in sehr geringer Menge ($\approx 1\%$) aus der Mutterlauge gewinnbaren gesättigten Ester. Aus diesem Befund geht hervor, daß die Boranatreduktion in Eisessig in diesem Fall praktisch ausschließlich zu einer *cis*-Addition des Wasserstoffes führt, wobei sich das Reduktionsmittel in stark überwiegenderem Maße von der Seite des Wasserstoffatoms an der Ringverknüpfung nähert.

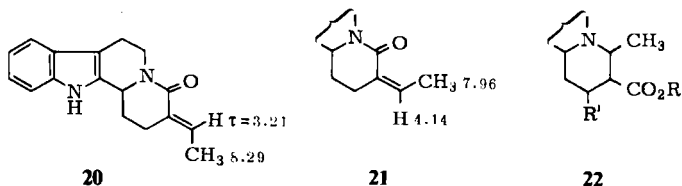


^{*)} Unter den Formelbildern sind jeweils die stabilen Konformationen ausschnittsweise angegeben.

Damit stehen die vier stereoisomeren disubstituierten Indolochinolizidine zur Verfügung. Bevor jedoch die Methylene-Lactam-Umlagerung getestet werden konnte, mußte sichergestellt werden, daß die Spaltung des Esters mit Trifluoressigsäure bei Raumtemp. ohne Epimerisierung abläuft. Dazu wurden die beiden Ester **15** und **17** bei Raumtemperatur mit Trifluoressigsäure stehengelassen. Anschließende Rückveresterung mit *tert*-Butylalkohol und DCCD liefert die konfiguratív unveränderten Ausgangsester zurück. Außerdem konnte nach unvollständiger Esterspaltung und Abtrennung der sauren Anteile das jeweils konfiguratív unveränderte Ausgangsmaterial als einzige Base isoliert werden,

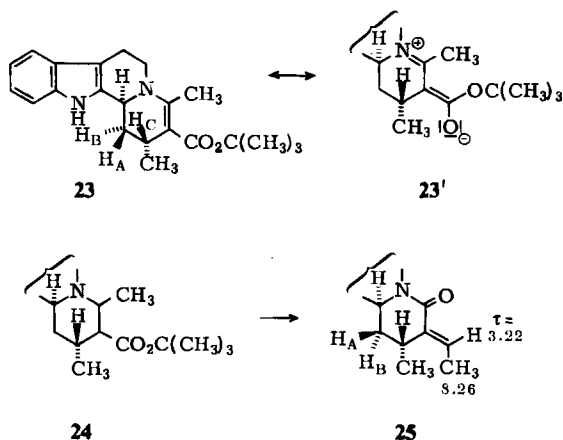
wobei in beiden Fällen die Identität durch IR-spektroskopischen und dünnschichtchromatographischen Vergleich gesichert wurde. Damit ist gezeigt, daß die nach Spaltung mit Trifluoressigsäure vorliegenden Carbonsäuren noch die ursprüngliche Konfiguration aufweisen. Die beiden Ester unterscheiden sich in der Polarität auf Dünnschichtplatten beträchtlich und färben außerdem mit *Schlitters*-Reagenz recht verschieden an (zwischen 0.5 und 1% des jeweiligen epimeren Esters sind mit Leichtigkeit zu erkennen).

Zum Studium der Methylen-Lactam-Umlagerung wurden die durch Trifluoressigsäure-Spaltung erhaltenen Carbonsäuren mit Acetanhydrid erhitzt. In allen Fällen wurde in guten Ausbeuten das sofort kristallisierende ungesättigte Lactam **20** isoliert. Die im Formelbild angegebene „natürliche“ *E*-Konfiguration der exocyclischen Doppelbindung geht aus den NMR-Daten hervor (s. Formelbild), denn die Resonanz des olefinischen Protons ist wohl nur durch die Lage im Anisotropiebereich der Carbonylgruppe zu erklären. Dennoch schien es wünschenswert, auch das Lactam **21** mit *Z*-Konfiguration zur Ermittlung der spektroskopischen Daten in die Hand zu bekommen. Somit gingen wir der Beobachtung nach, daß auf Dünnschichtchromatogrammen der Mutterlauge von Umlagerungsreaktionen des Esters **15** nach Abtrennen der Hauptmenge des Lactams **20** reproduzierbar ein zweiter Fleck einer etwas weniger polaren Substanz auftrat, der allerdings nur von sehr geringer Intensität war. Dieser unpolare Anteil mehrerer Umlagerungsreaktionen wurde gesammelt und schließlich durch präparative DC aufgetrennt. Es gelang, die reine Substanz zu kristallisieren, und die spektroskopischen und analytischen Daten wiesen eindeutig auf das Lactam **21**. Die deutlichen Unterschiede in der chemischen Verschiebung von olefinischem Proton und Methylgruppe lassen keinen Zweifel an der Konfiguration beider Lactame und beweisen damit, daß das Hauptprodukt der Methylen-Lactam-Umlagerung völlig unabhängig von der Konfiguration des Eduktes das „natürlich“ konfigurierte Lactam **20** ist. Um sicherzustellen, daß es sich hier nicht etwa um einen thermodynamisch gesteuerten Reaktionsabschluß handelt, wurden beide Lactame den Bedingungen der Umlagerung unterworfen, wobei zusätzlich sehr viel länger erhitzt wurde als zur Durchführung der Umlagerungsreaktion notwendig ist. Die Tatsache, daß sich beide Lactame bei dieser Behandlung als konstitutionell und konfigurativ stabil erwiesen, belegt sicher, daß das Lactam **20** das kinetisch bestimmte Produkt der Umlagerung der vier verschiedenen stereoisomeren Chinolizidinester repräsentiert.



Dieser Ausgang gibt der Spekulation zum eingangs erwähnten Weg B bei der Biogenese von Indolalkaloiden weitere Nahrung, vor allem, wenn man sicherstellen könnte, daß auch trisubstituierte Indolchinolizidin-Derivate vom Typ **22**, die konstitutionell einer Verbindung wie **6** ähnlich sind, in gleicher Weise umlagern.

Zur Prüfung dieser Möglichkeit wurde das Enamin **13** zur Bereitung einer einfachen Modellverbindung mit Crotonaldehyd kondensiert und anschließend cyclisiert, wobei das vinyloge Urethan **23** gewonnen wurde.



Das Kernresonanzspektrum von **23** ist nur mit der angegebenen Konfiguration mit α -ständiger, quasi-axialer Methylgruppe vereinbar, denn bei höchstem Feld ist das axiale β -ständige Proton H_A sichtbar, das als ein zu Dubletts aufgespaltenes Tripletts erscheint, somit also eine erwartungsgemäß kräftige Kopplung mit H_B und dem Proton an der Ringverknüpfung zeigt ($J = 12$ Hz), während nur eine schwache Kopplung mit H_C ($H = 4$ Hz) registriert wird.

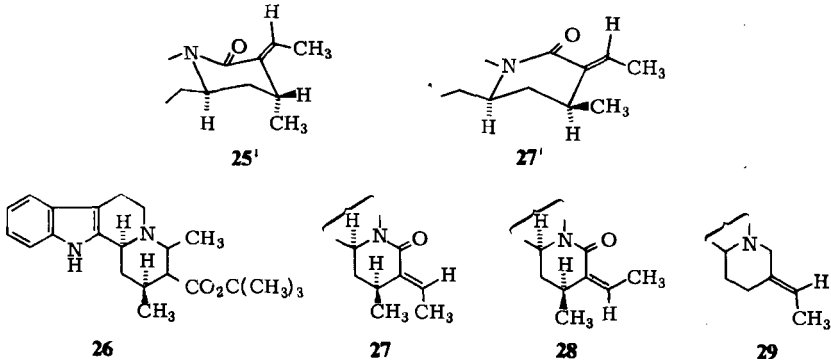
H_C muß demnach äquatoriale β -Konfiguration und somit die Methylgruppe die quasi-axiale Anordnung aufweisen. Es ist recht unwahrscheinlich, daß eine stereoselektive Ausbildung dieses Zentrums im Zuge der *Michael*-Addition erfolgt; zu erwarten ist jedoch, daß die Cyclisierung zu Produkten dieser Konfiguration leichter abläuft als zu den entsprechenden Epimeren mit quasi-äquatorialer Methylgruppe. Die vinyloge Urethan-Gruppierung verleiht in der Grenzform **23'** der Bindung zur Estergruppe einen hohen Doppelbindungscharakter, und nach der belegten, kräftigen sterischen Pressung zwischen äquatorialen Resten α - zur exocyclischen Doppelbindung, die zur Bevorzugung der axialen Anordnung dieser Substituenten führt¹⁵⁾, sollte auch der Übergangszustand der Cyclisierung von diesem Faktum profitieren. Bedenkt man zusätzlich, daß die vorgeschaltete, diese Konfiguration erzeugende *Michael*-Addition ein Gleichgewichts-Prozeß ist und daß außerdem die Gesamtausbeute der Cyclisierung 50% nicht überschreitet, so wird dieser Ausgang wohl verständlich.

Die Reduktion dieses Enamins **23** erfolgt nicht mehr mit der gleichen hohen Stereoselektivität wie bei **16**, aber durch direkte Kristallisation kann ein gesättigter Ester auch hier wieder als Hauptprodukt abgetrennt werden. Da nun die Umlagerung der Ester **15**, **17**, **18** und **19** gezeigt hatte, daß keine Abhängigkeit von der Konfiguration der neu erzeugten Chiralitätszentren zu erwarten ist, wurde dieses Reduktionsprodukt **24** direkt mit Trifluoressigsäure zur Säure gespalten und mit Acetanhydrid umgelagert.

Erwartungsgemäß zeigt das anschließend isolierbare Lactam im NMR-Spektrum wieder Resonanzen für die Methylgruppe und für das Proton an der Doppelbindung, die nur mit der in **25** angegebenen Konfiguration vereinbar sind (s. **20**). Auch die quasi-axiale α -Konfiguration der Methylgruppe ist wieder aus dem Signal des Protons H_A

¹⁵⁾ F. Johnson und S. K. Malhotra, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 5492 (1965); **93**, 5931 (1971).

ablesbar, das wie bei **23** als Triplet von Dubletts mit Kopplungskonstanten von 12 (Triplet) und 4 Hz (Dublett) erscheint. Unbefriedigend ist dabei nun lediglich die Tatsache, daß die Umlagerung mit einem α -ständigen quasi-axialen Substituenten durchgeführt wurde, denn in diesem Falle ist nach dem oben Gesagten (s. Konformation **25'**) die Wechselwirkung mit der exocyclischen Doppelbindung am wenigsten problematisch.



Sehr viel schwieriger sollte es sein, die in **27** bzw. **27'** angegebene Konfiguration und Konformation zu erzwingen, denn hier kommen sich die beiden fraglichen Methylgruppen sehr nahe. Es wurde daher in der bei den Estern **15** und **17** angegebenen Weise die Epimerisierung durchgeführt und die Verbindung **26**, die nunmehr *cis*-ständige Wasserstoffatome an den beiden entscheidenden Chiralitätszentren trägt, mit Acetanhydrid umgelagert. Die Ausbeute bleibt jetzt tatsächlich hinter den bisher untersuchten Lactamen zurück, aber das Hauptprodukt ist wiederum das Lactam **27**, das jetzt jedoch bereits von einer erheblichen Menge des *Z*-konfigurierten Lactams **28** begleitet wird. Das Verhältnis der beiden Lactame ist etwa 5 : 4. In einer Ausbeute von knapp 2% wird noch eine dritte, bisher jedoch konstitutionell nicht gesicherte Lactam-Verbindung gebildet. Somit entspricht also das Resultat durchaus den Erwartungen, nur Verbindungen mit *trans*-ständigen Wasserstoffen an C-12b und C-2 reagieren mit hoher Stereoselektivität, solche mit *cis*-ständigen Wasserstoffen zeigen wegen der sterischen Wechselwirkung verminderte Stereoselektivität*).

Um die Überführbarkeit der ungesättigten Lactame in die entsprechenden Allylamine zu studieren, wurde die Reduktion des Lactams **20** näher untersucht. Lithiumalanat erzeugt, wie auch bei anderen Verbindungen dieses Typs beschrieben¹⁶⁾, unter Reduktion der Doppelbindung ausschließlich das gesättigte Amin. Mit Diisobutylaluminiumhydrid¹⁷⁾ dagegen wird bei 0°C in hoher Ausbeute glatt das ungesättigte Amin **29** gebildet, das nunmehr ein Indolochinolizidin mit der gewünschten, in den Indolalkaloiden auftretenden *E*-konfigurierten, exocyclischen Doppelbindung repräsentiert.

*1) Es ist sicher nicht angebracht, aus dieser Konfigurationsabhängigkeit der Umlagerung am Modell auch bereits Schlüsse zu ziehen auf den biogenetischen Prozeß und daraus zu folgern, daß auch hier die *trans*-Anordnung der Wasserstoffe an C-3 und C-15 (siehe Vincosid, **2**) vorliegen muß.

¹⁶⁾ M. Shamma und P. D. Rosenstock, J. Org. Chem. **26**, 719 (1961).

¹⁷⁾ Für die großzügige Überlassung der gebrauchsfertigen Lösungen dieses Reagenzes danken wir der Firma Schering AG, Berlin und Bergkamen, sehr herzlich.

Mit der Darstellung für die Alkaloid-Synthese geeignet substituierter und konfigurierter, tetracyclischer Vorstufen sind wir z. Z. beschäftigt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir sehr für entscheidende finanzielle Förderung. Der BASF-AG, Ludwigshafen, gebührt Dank für eine größere Menge Tryptamin.

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, 70 eV. – Chromatographie: Kieselgel Akt.-St. II (Korngröße 0.15–0.3 mm). – Dünnschichtchromatographie: Methylenchlorid/5% Methanol als Laufmittel. – Schmelzpunkte: Kofler-Bank. – Die Analysen verdanken wir Frau E. Jirotkova im mikroanalytischen Labor des Organisch-Chemischen Instituts der Technischen Universität Hannover.

3-[2-(3-Indolyl)äthylamino]crotonsäure-tert-butylester (13): 4.0 g Tryptamin löste man in einem Gemisch von 5 ml Acetessigsäure-tert-butylester und 2 ml Dioxan und beließ 24 h bei Raumtemperatur. Anschließend wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand in Petroläther aufgenommen. Es setzte rasch Kristallisation ein; Ausb. quantit., Schmp. 99°C.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 283, 222 nm (qualitativ). – IR (KBr): NH 3410, vinyloges Urethan 1700, 1600 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): C(CH₃)₃ τ = 8.57 [9] s, CH₃C= 8.27 [3] s, CH₂ 7.12 [2] t, 6.62 [2] t, α -Indolproton 3.13 [1] breit, arom. H 2.0–3.0 [4] m, Indol-NH 1.85 [1] breit, NH 1.4 [1] breit.

C₁₈H₂₄N₂O₂ (300.4) Ber. C 71.97 H 8.05 N 9.33 Gef. C 71.79 H 8.10 N 9.38

4-Methyl-1,2,6,7,12,12b-hexahydroindolo [2,3-a] chinolizin-3-carbonsäure-tert-butylester (16): 4.0 g 13 in 40 ml wasserfreiem Dioxan erhitzte man mit 1.20 g Acrolein 0.5 h unter Rückfluß. Nach Abdampfen des Dioxans i. Vak. wurde in 10 ml Eisessig aufgenommen und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Man goß dann in Sodalösung ein, extrahierte mit Methylenchlorid und filtrierte den nach Abdampfen des Solvens verbliebenen Rückstand mit Äther/Petroläther (1 : 1) an Kieselgel. Ausb. 1.5 g (30%), Schmp. 205°C.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 298, 225 nm (qualitativ). – IR (KBr): NH 3340, vinyloges Urethan 1630, 1580, C–O 1120 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): C(CH₃)₃ τ = 8.57 [9] s, CH₃C= 7.61 [3] s, arom. H 2.5–3.0 [4] m, NH 1.88 [1] breit. – MS (260°C): M⁺ 338 ME (30%), 282 (32), 237 (100), 156 (25%).

C₂₁H₂₆N₂O₂ (338.5) Ber. C 74.52 H 7.74 N 8.28 Gef. C 74.48 H 7.72 N 8.27

4 β -Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo [2,3-a] chinolizin-3 β -carbonsäure-tert-butylester (15): 1 g 16 in 10 ml Eisessig versetzte man bei 0°C langsam mit 100 mg Natriumborant, ließ anschließend auf Raumtemp. kommen, rührte noch 5 min nach, neutralisierte sodann durch Eingießen in gesätt. Sodalösung und extrahierte mit Methylenchlorid. Den nach Abdampfen des Solvens i. Vak. verbleibenden Rückstand nahm man in Aceton/Äther auf. Kristallisation lieferte den Ester 15. Ausb. 80%, Schmp. 206°C (Aceton).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 293, 282, 275, 228 nm. – IR (KBr): NH 3340, Bohlmann-Bande 2760–2790, C=O 1720, C–O 1150 cm⁻¹. – NMR ([D₆]DMSO): CH₃ τ = 8.70 [3] d (*J* = 6.5 Hz), C(CH₃)₃ 8.64 [9] s, Chinolizidin-Proton 6.70 [1] m, arom. H 2.2–3.0 [4] m, NH –0.5 [1] breit. – MS (200°C): M⁺ 340 ME (60%), 383 (80), 197 (100), 156 (30).

C₂₁H₂₈N₂O₂ (340.5) Ber. C 74.08 H 8.29 N 8.23 Gef. C 74.03 H 8.31 N 8.23

4 β -Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-3 α -carbonsäure-tert-butylester (17): 250 mg **15** ließ man in 10 ml 1proz. Kalium-tert-butylat-Lösung in tert-Butylalkohol 3 h bei Raumtemp. stehen. Nach Eingießen in Wasser wurde mit Methylenchlorid extrahiert und nach Abdampfen des Solvens aus Aceton kristallisiert: 70 mg (30%), Schmp. 194 °C.

UV (CH₃OH): λ_{max} 290, 278, 222 nm (qualitativ). – IR (KBr): NH 3340, *Bohlmann*-Bande 2750–2800, C=O 1700, C–O 1160 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): CH₃ τ = 8.79 [3] d (*J* = 6.5 Hz), C(CH₃)₃ 8.56 [9] s, arom. H 2.5–3.0 [4] m, Chinolizidin-Proton 6.58 [1] m, NH 2.25 [1] m. – MS (130 °C): M[⊕] 340 ME (40%), 283 (100), 197 (90).

C₂₁H₂₈N₂O₂ (340.5) Ber. C 74.08 H 8.29 N 8.23 Gef. C 74.15 H 8.30 N 8.30

4 α -Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-3 α -carbonsäure-tert-butylester (18): 100 mg **15** in 15 ml Methylenchlorid versetzte man mit $\frac{1}{4}$ mmol *m*-Chlorperbenzoesäure in 10 ml Methylenchlorid und rührte 1 h bei Raumtemperatur. Anschließend schüttelte man mit 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung aus, die anschließend noch fünfmal mit Methylenchlorid extrahiert wurde. Nach Abdampfen des Solvens erhielt man einen mikrokristallinen, bei der DC-Analyse einheitlichen Rückstand, der sofort in Methylenchlorid (20 ml) suspendiert und bei 0 °C mit 2 ml Trifluoressigsäureanhydrid versetzt wurde. Nach 2 h bei Raumtemp. wurde erneut eingedampft und der Rückstand nach Auflösen in 10 ml Isopropylalkohol bei 0 °C mit 150 mg Natriumborant versetzt. Nach wenigen min (UV-Kontrolle!) wurde in Wasser eingegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. kristallisierte man aus Äther: 60 mg (60%), Schmp. 178 °C.

UV (CH₃OH): λ_{max} 290, 283, 222 nm (qualitativ). – IR (KBr): NH 3330, *Bohlmann*-Bande 2800, C=O 1700, C–O 1160 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): CH₃ τ = 9.02 [3] d (*J* = 7 Hz), C(CH₃)₃ 8.56 [9] s, *trans*-Chinolizidin-Proton 6.30 [1] m, arom. H 2.5–3.0 [4] m, NH 2.15 [1] breit. – MS (130 °C): M[⊕] 340 ME (30%), 283 (90), 197 (100).

C₂₁H₂₈N₂O₂ (340.2) Ber. C 74.08 H 8.29 N 8.23 Gef. C 74.12 H 8.33 N 8.20

Auf die gleiche Weise gewann man aus **17** den epimeren Ester **19** vom Schmp. 203 °C (Ausb. 58%). – UV (CH₃OH): λ_{max} 290, 279, 222 (qualitativ). – IR (KBr): NH 3350, C=O 1720, C–O 1150 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): NH τ = 2.1 [1] breit, arom. H 2.5–3.0 [4] m, 5.9 [1] breit, *cis*-Chinolizidin-Proton, C(CH₃)₃ 8.63 [9] s, CH₃ 8.85 [3] d (*J* = 7 Hz). – MS (120 °C): M[⊕] 340 ME (85%), 283 (100), 238 (38), 197 (76).

C₂₁H₂₈N₂O₂ (340.5) Ber. C 74.08 H 8.29 N 8.23 Gef. C 74.59 H 8.24 N 8.35

3-(E)-Äthyliden-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin (20): 300 mg **15** ließ man in 2 ml Trifluoressigsäure 1 h bei Raumtemp. stehen, dampfte dann die Säure i. Vak. ab, nahm den Rückstand nach mehrmaligem Abrauchen mit Methylenchlorid/Aceton in 10 ml frisch dest. Acetanhydrid auf und erhitzte unter Stickstoff 1 h zum Sieden. Anschließend dampfte man i. Vak. zur Trockene, nahm den Rückstand in einer 5proz. Lösung von Natriummethylat in Methanol auf, ließ über Nacht bei Raumtemp. stehen, goß dann in Eiswasser und extrahierte mit Methylenchlorid. Die nach Abdampfen des Solvens i. Vak. zurückbleibende Substanz wurde in sehr wenig Aceton gelöst und anschließend mit Äther angespritzt. Es kristallisierten direkt 90 mg des Lactams **20** aus, und weitere 55 mg konnten aus der Mutterlauge durch präp. DC abgetrennt werden. Ausb. 62%, Schmp. 245 °C.

UV (CH₃OH): λ_{max} 290, 274, 224 nm (qualitativ). – IR (KBr): NH 3240, C=C 1660, Lactam 1590 cm⁻¹. – NMR ([D₆]DMSO): CH₃ τ = 8.29 [3] d (*J* = 7.5 Hz), arom. H 2.5–2.8 [2] m und 2.9–3.1 [2] m, olef. Proton 3.21 [1] qm, NH –0.85 [1] breit. – MS (170 °C): M[⊕] 266 ME (100%), 249 (20), 235 (20), 163 (35).

C₁₇H₁₈N₂O (266.3) Ber. C 76.68 H 6.81 N 10.52 Gef. C 76.73 H 6.92 N 10.63

Durch Sammeln der unpolaren Anteile mehrerer Umlagerungsreaktionen und Auftrennung durch präp. DC erhielt man 18 mg des stereoisomeren Lactams **21** vom Schmp. 197°C. — UV (CH₃OH): λ_{\max} 290, 274, 223 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH 3240, C=C 1655, Lactam 1600 cm⁻¹. — NMR ([D₆]DMSO): CH₃ τ = 7.96 [3] d (J = 7 Hz), arom. H 2.5–2.7 [2] m und 3.9–3.1 [2] m, olef. Proton 4.14 [1] qm, NH –0.80 [1] breit. — MS (150°C): M[⊕] 266 ME (100%), 241 (20), 169 (50), 156 (40), 129 (25).

C₁₇H₁₈N₂O (266.3) Ber. C 76.68 H 6.81 N 10.52 Gef. C 76.86 H 6.82 N 10.70

In der gleichen Weise setzte man die Ester **17**, **18** und **19** um und erhielt in allen Fällen in vergleichbaren Ausbeuten das gleiche ungesättigte Lactam **20**.

2 α ,4-Dimethyl-1,2,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-3-carbonsäure-tert-butylester (23): Wie unter **16** angegeben, setzte man 4.0 g **13** mit 5 ml Crotonaldehyd um und kochte in diesem Falle 5 h unter Rückfluß. Nach analoger Cyclisierung in Eisessig und Aufarbeitung, Ausb. 25%. Schmp. 197°C (Zers.).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 225, 297 nm (ϵ = 27900, 24860). — IR (KBr): NH 3340, C=O 1645, C=C 1615 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): CH₃ τ = 8.88 [3] d (J = 7 Hz), C(CH₃)₃ 8.55 [9] s, CH₃C= 7.65 [3] s, H_A 8.30 [1] td, arom. H 2.5–3.0 [4] m, NH 1.88 [1] breit. — MS (150°C): M[⊕] 352 ME (35%), 296 (35), 281 (24), 279 (22), 251 (100), 169 (9), 156 (12).

C₂₂H₂₈N₂O₂ (352.5) Ber. C 74.96 H 8.01 N 7.95 Gef. C 75.19 H 7.91 N 7.98

2 α ,4-Dimethyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-3-carbonsäure-tert-butylester (24): 7.0 g **23** in 60 ml Eisessig versetzte man bei Eisbadkühlung langsam mit 900 mg Natriumboranat, ließ anschließend auf Raumtemp. kommen, rührte noch 5 min nach, goß dann in Sodaaflösung und extrahierte mit Methylchlorid. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. 6.60 g (94%) der stereoisomeren Ester **24**.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 290, 274, 223 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH 3350, C=O 1720, C–O 1150 cm⁻¹. — MS (80°C): M[⊕] 354 ME (50%), 297 (87), 281 (20), 253 (37), 211 (100), 169 (69), 156 (60).

C₂₂H₃₀N₂O₂ (354.2) Ber. C 74.55 H 8.33 N 7.90 Gef. C 74.97 H 8.47 N 7.95

3-(E)-Äthyliden-2 α -methyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin(25): 400 mg der stereoisomeren Ester **24** überführte man, wie unter **20** angegeben, durch Esterspaltung mit Trifluoressigsäure unter Erhitzen mit Acetanhydrid in das Lactam **25**, Ausb. 23% über beide Stufen, Schmp. 212–214°C.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 270, 225 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH 3340, C=C 1660, C=O 1580 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): CH₃ τ = 8.80 [3] d (J = 7 Hz), CH₃C= 8.26 [3] d (J = 7 Hz), olef. Proton 3.22 [1] q (J = 7 Hz), arom. H 2.50–3.0 [4] m, NH 1.41 [1] breit, H_A 8.22 [1] td (J = 12, J = 4 Hz). — MS (150°C): M[⊕] 280 ME (100%), 265 (35), 251 (7), 237 (9), 169 (18), 156 (20).

C₁₈H₂₀N₂O (280.2) Ber. C 77.12 H 7.19 N 9.99 Gef. C 77.36 H 7.08 N 9.94

2 β ,4-Dimethyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-3-carbonsäure-tert-butylester (26): Wie unter **18** und **19** angegeben, überführte man die stereoisomeren Ester **24** über *Polonovski*-Reaktion und Boranat-Reduktion in die stereoisomeren Ester **26**. Ausb. 51%, Schmp. 222°C.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 289, 279, 274, 224 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH 3330, *trans*-Chinolizidin 2800, C=O 1680, Schulter bei 1720, *t*-Butyl 1365/1390, *o*-disubst. Aromat 735 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): 2 β -CH₃/4-CH₃ τ = 8.97/9.03 [6] t (J = 6 Hz), 1-H_{ax} 8.8 [1] q (J = 12 Hz), C(CH₃)₃ 8.56 [9] s, *trans*-Chinolizidin-H 6.17 [1] m, arom. H 2.5–3 [4] m, NH 2.29 [1] breit. — MS (230°C): M[⊕] 354 ME (25%), 297 (55), 281 (20), 253 (20), 211 (100), 169 (55), 153 (30).

C₂₂H₃₀N₂O₂ (354.2) Ber. C 74.55 H 8.53 N 7.90 Gef. C 74.66 H 8.60 N 8.04

Mol.-Masse Ber. 354.2307 Gef. 354.2297 (massenspektrometr.)

3-(E)-Äthyliden-2β-methyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin (27): Wie unter 25 und 20 angegeben, lieferte das Estergemisch 26 beim Erhitzen mit Acetanhydrid zwei stereoisomere Lactame, die durch präp. DC getrennt wurden, Gesamtausb. 20%.

27: Zers. ab 200°C. – UV (CH₃OH): λ_{max} 271, 224 nm (qualitativ). – IR (KBr): NH 3400, C=C 1655, C=O 1580 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): 2β-CH₃ τ = 8.99 [3] d (J = 7 Hz), =CCH₃ 8.22 [3] d (J = 7 Hz), =CHC 3.19 [1] dq (J = 1, J = 7 Hz), arom. H 2.5–3, NH 1.57 [1] breit. – MS (180°C): M[⊕] 280 ME (100%), 265 (35), 251 (10), 237 (10), 169 (20), 156 (30). – Mol.-Masse: C₁₈H₂₀N₂O Ber. 280.1576 Gef. 280.1580 (massenspektrometr.)

28: Schmp. 227°C. – UV (CH₃OH): λ_{max} 273, 224 nm (qualitativ). – IR (KBr): NH 3400, C=C 1650, C=O 1590 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): 2β-CH₃ τ = 8.74 d (J = 7 Hz), =CCH₃ 7.87 dd (J = 7, J = 2 Hz), =CHC 4.07 [1] q (J = 7 Hz), arom. H 2.5–3 [4] m, NH 1.98 [1] breit. – MS (180°C): M[⊕] 280 ME (100%), 265 (40), 251 (15), 237 (20), 169 (45), 156 (35). – Mol.-Masse: C₁₈H₂₀N₂O Ber. 280.1576 Gef. 280.1560 (massenspektrometr.)

3-(E)-Äthyliden-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin (29): Zu 100 mg 20 in 10 ml wasserfreiem Äthylenglycol-dimethyläther gab man bei 0°C 2.5 ml 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol, rührte anschließend noch 1 h bei Raumtemp., versetzte dann mit einem Gemisch von 10 ml Methanol und 0.5 ml Wasser, kochte den ausgefallenen Niederschlag mit Methanol aus, filtrierte und dampfte zur Trockene. Der Rückstand wurde in wenig Äther aufgenommen, die Lösung erneut filtriert und dann vorsichtig eingeengt. Dabei kristallisierten 70 mg (71%) 29, Schmp. 161°C.

UV (CH₃OH): λ_{max} 287, 274 nm (qualitativ). – IR (KBr): NH 3420, Bohlmann-Bande 2750 bis 2790, C=C 1625 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): CH₃C = τ = 8.42 [3] d (J = 7 Hz), olef. H 4.61 [1] q (J = 7 Hz), arom. H 2.5–3.0 [4] m, NH 2.15 [1] breit. – MS (290°C): M[⊕] 252 ME (100%), 237 (10), 223 (10), 170 (30), 156 (20).

C₁₇H₂₀N₂ (252.4) Ber. C 80.92 H 7.99 N 11.10 Gef. C 81.26 H 8.09 N 11.12

[460/74]