

Reaktionen an Indolderivaten, XXVII<sup>1)</sup>**Konfigurationszuweisung angular substituierter Indolochinolizin-Derivate**

Günter Benz und Ekkehard Winterfeldt\*

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

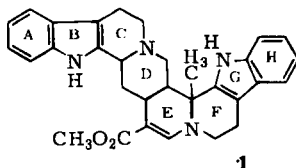
Eingegangen am 11. November 1974

Es werden die spektroskopischen Daten angular substituierter Indolochinolizin-Derivate auf Anwendbarkeit bei der Konfigurationszuweisung überprüft.

**Reactions with Indole Derivatives, XXVII<sup>1)</sup>****Configuration Assignment of Angular Substituted Indoloquinolizines**

The application of spectroscopic data of angular substituted indoloquinolizines for configuration assignment is discussed.

Bei der Struktur- und Konfigurationsermittlung der Alkaloide vom Typ des Roxburghins (1)<sup>2)</sup> gestaltete sich die Konfigurationszuweisung an der E,F-Ringverknüpfung als recht schwierig, denn die üblichen, sonst sehr zuverlässigen IR-<sup>3)</sup> und NMR-<sup>4)</sup>Kriterien sind bei diesen Verbindungen wegen des Fehlens des Wasserstoffatoms an der Ringverknüpfung nicht anwendbar. Merlini<sup>5)</sup> verglich daher die chemische Verschiebung einiger definiert konfigurierter, methylsubstituierter Chinolizidinderivate und kam zu dem Schluß, daß die Signale axial  $\alpha$ -ständiger Methylgruppen, die die antikoplanare Lage zum freien Elektronenpaar am Stickstoff einnehmen, um einen geringen (bis zu etwa 0.2 ppm), aber offenbar reproduzierbaren Betrag zu höherem Feld verschoben erscheinen. Aus diesem Grund wurde dann aus dem an der E,F-Ringverknüpfung epimeren Paar von Alkaloiden – Roxburghin D und Roxburghin E – dem Roxburghin D die *trans*-Ringverknüpfung mit  $\alpha$ -ständiger Methylgruppe zugewiesen.



1

<sup>1)</sup> XXVI. Mitteil.: D. Thielke, J. Wegener und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 108, 1791 (1975), vorstehend.

<sup>2)</sup> L. Merlini, R. Mondelli, G. Nasini und M. Hesse, Tetrahedron 26, 2259 (1970).

<sup>3)</sup> F. Bohlmann, Chem. Ber. 91, 2157 (1958).

<sup>4)</sup> M. Uskokovic, H. Bruderer, C. v. Planta, T. Williams und A. Brossi, J. Amer. Chem. Soc. 86, 3364 (1964).

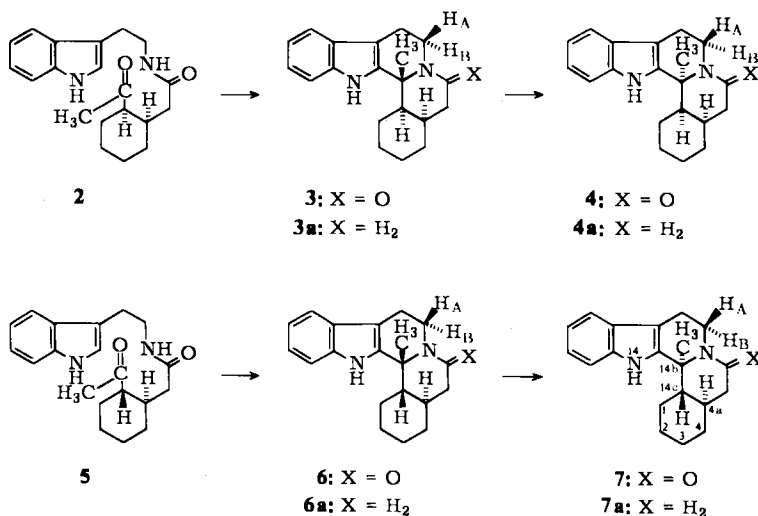
<sup>5)</sup> C. Cistaro, L. Merlini, R. Mondelli und G. Nasini, Gazz. Chim. Ital. 103, 153 (1973).

Die fragliche Methylresonanz wird beim Roxburghin D bei  $\tau = 8.89$  und beim Roxburghin E bei  $\tau = 8.37$  registriert, so daß hier die Differenz (0.52 ppm) den bei den Modellverbindungen angetroffenen Wert noch deutlich übertrifft.

Ein wenig problematisch ist lediglich, daß die Vergleichsdifferenzen an basischen Verbindungen ermittelt worden waren, während der Stickstoff an der E,F-Ringverknüpfung der Roxburghine Bestandteil eines vinylogenen Urethansystems ist, bei dem das freie Elektronenpaar in die Amid-Mesomerie einbezogen ist. Bei den IR- und NMR-Kriterien der unsubstituierten Chinolizidine jedenfalls zeigte sich, daß diese bei Lactamen und vinylogenen Amiden nicht anwendbar sind. Schließlich konnte die von *Merlini* vorgenommene Konfigurationszuweisung jedoch von uns durch eine stereoselektive Synthese<sup>6)</sup> gesichert werden. Die Schlüsselreaktion war hier eine thermodynamisch gesteuerte Keton-Amid-Cyclisierung, für die an mehreren Modellverbindungen der sterische Verlauf festgelegt werden konnte mit dem Resultat, daß die kinetisch gesteuerte Reaktion das *cis*-Chinolizidon, der thermodynamische Reaktionsabschluß dagegen das *trans*-Chinolizidon hervorbringt.

Ausgehend von den Ketoamiden **2** bzw. **5** wurden somit durch kinetisch gelenkte Cyclisierung die Lactame **3** und **6** und daraus die thermodynamisch stabilen Lactame **4** und **7** erhalten.

Diese 4 stereoisomeren Lactame **3**, **4**, **6** und **7** sowie die daraus durch Alanatreduktion hervorgehenden pentacyclischen Amine **3a**, **4a**, **6a** und **7a** schienen uns nun geeignete Studienobjekte für einen generellen Spektrenvergleich in dieser Serie, speziell für eine systematische Untersuchung der chemischen Verschiebung des angulären Methylgruppensignals.



Während die UV- und IR-Spektren sowie auch die Massenspektren keine charakteristischen, für die Zuordnung anwendbaren Unterschiede bieten, liefern die NMR-Spektren eine Reihe sehr nützlicher Informationen

<sup>6)</sup> G. Benz, H. Riesner und E. Winterfeldt, Chem. Ber. **108**, 248 (1975).

Tab. 1. Chemische Verschiebung  $\tau$  der angulären Methylgruppe und der Protonen  $H_A$  bzw.  $H_B$  bei den Lactamen 3, 4 und 6, 7 (gemessen in  $CDCl_3$ )

|   | $CH_3$ | $H_A$       | $H_B$       |
|---|--------|-------------|-------------|
| 3 | 8.37   | 4.91 – 5.24 |             |
| 6 | 8.27   | 4.85 – 5.20 |             |
| 4 | 8.29   |             | 4.76 – 4.98 |
| 7 | 8.43   |             | 4.73 – 4.95 |

Wie Tab. 1 klar zeigt, war unsere Befürchtung bezüglich der Anwendbarkeit der Methylverschiebungen bei Beteiligung des freien Elektronenpaares an einer Amidmesomerie durchaus berechtigt. Ein für eine Konfigurationszuweisung brauchbarer Zusammenhang zwischen chemischer Verschiebung der Methylresonanz und der Konfiguration ist nicht zu entdecken. Recht charakteristische Unterschiede zeigen jedoch die Signale für die Protonen  $H_A$  bzw.  $H_B$ , von denen jeweils das im Anisotropiebereich der Carbonylgruppe liegende eine beträchtliche Tieffeldverschiebung gegenüber seinem geminalen Kopplungspartner zeigt und deutlich vom Berg der  $CH_2$ -Signale abgesetzt ist. Die Doppeldublett-Form ( $H_A$ ) bzw. Triplett-Form ( $H_B$ ) dieses Signals sind jeweils klare Indizien für die *cis*- bzw. *trans*-Konfiguration des Chinolizidin-Systems. Der Grund ist wohl darin zu sehen, daß im *cis*-Fall das axiale  $\beta$ -Proton  $H_A$ , im *trans*-Fall dagegen das äquatoriale  $\alpha$ -Proton  $H_B$  in den Anisotropiebereich der Carbonylgruppe gelangt und die entsprechende Verschiebung erleidet. Im Einklang mit dieser Deutung liegt der Schwerpunkt des Signals für  $H_A$  auch bei höherem Feld als der von  $H_B$ . Reduziert man jetzt mit Lithiumalanat zu den entsprechenden pentacyclischen Aminen, so liegen mit den Basen 3a, 4a und 6a, 7a vier stereoisomere, angulär substituierte Indolochinolizidine gleicher Konstitution und definierter sowie bekannter Konfiguration vor, die zum Vergleich der Methylresonanzen einladen.

Tab. 2. Chemische Verschiebung der Methylgruppen in den Basen 3a, 4a, 6a, 7a und 8 (gemessen in  $CDCl_3$ )

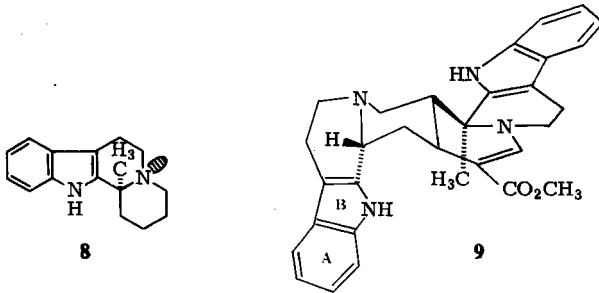
|    | $\tau$ | $\Delta$       |
|----|--------|----------------|
| 3a | 8.59   |                |
| 6a | 8.48   |                |
| 4a | 8.71   | 4a – 3a = 0.12 |
| 7a | 8.61   | 7a – 6a = 0.13 |
| 8  | 8.65   |                |

Tab. 2 lehrt, daß in der Tat bei den pentacyclischen Basen im Falle der *trans*-Ringverknüpfung (4a, 7a) eine deutliche Verschiebung zu höherem Feld registriert wird. Bezieht man die chemische Verschiebung der Methylgruppe von 8<sup>6)</sup> in den Vergleich ein, deren *trans*-Konformation durch Synthese belegt ist, so erkennt man, daß die für 4a und 7a ermittelten Werte recht gut mit der Verschiebung in dieser Base übereinstimmen.

Diese Resultate zeigen nun jedoch, daß die Konfigurationszuweisung mit Hilfe der Resonanz der angulären Methylgruppe wegen der geringen Differenz der chemischen Verschiebung, die, wie die Beispiele zeigen, nur 0.12 ppm betragen kann, ein etwas heikles

Unternehmen ist und nur dann gewagt werden sollte, wenn die beiden epimeren Verbindungen vorliegen. Bei der Zuordnung der Lactame dagegen ist wegen der charakteristischen Form die  $H_A$ - bzw.  $H_B$ -Resonanz ein ganz unabhängiges und zuverlässiges Hilfsmittel.

Die besonders große Differenz der chemischen Verschiebung (0.52 ppm) bei den epimeren Verbindungen Roxburghin D und E muß also, wie von *Merlini* bereits richtig gedeutet, ihre Erklärung in der Abschirmung der axialen Methylgruppe des Roxburghins D (9) durch die aromatischen Ringe A und B finden.



Dieser Effekt sollte bei den Alkaloiden mit *trans*-C,D-Chinolizidinsystem entfallen, und in der Tat weist das Epimerenpaar Roxburghin B und C, das diesem Strukturtyp entspricht, nur eine Differenz von 0.27 ppm auf.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sind wir für entscheidende Förderung sehr dankbar.

## Experimenteller Teil

Spektrn und Analysen: Siehe I. c.<sup>1)</sup>

Die pentacyclischen Basen 3a, 4a und 6a, 7a wurden aus den entsprechenden Lactamen<sup>6)</sup> durch Reduktion mit Lithiumalanat bereitet.

*14b,14c-anti-14c,4a-trans-14b-Methylisoyohimban (7a)*: 200 mg des Lactams 7<sup>6)</sup> 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. wäßriger 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. 72%, Schmp. 154°C.

UV (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  290, 278, 222 nm (qualitativ). – IR (CHCl<sub>3</sub>): NH 3490 cm<sup>-1</sup>. – NMR (CDCl<sub>3</sub>): Aromat. H  $\tau$  = 2.20–3.06 [5], CH<sub>3</sub> 8.61 [3] s. – MS (60°C): M<sup>+</sup> 294 ME (74%), 293 (100), 280 (17), 279 (74), 211 (30), 198 (85), 184 (36), 183 (34).

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub> (294.4) Ber. C 81.59 H 8.90 N 9.51 Gef. C 81.64 H 8.93 N 9.40

Die anderen Basen wurden bereits unter I. c.<sup>6)</sup> beschrieben.