

Reaktionen an Indolderivaten, XXXI¹⁾

Stereoselektive Totalsynthesen des Geissoschizins

Bernd Hachmeister, Dietrich Thielke und Ekkehard Winterfeldt*

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

Eingegangen am 19. März 1976

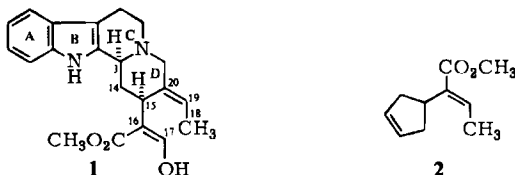
Es werden stereoselektive Techniken zum gezielten Aufbau der sp^2 - und der sp^3 -hybridisierten Zentren des Geissoschizins (**1**) angegeben. Die exocyclische *E*-konfigurierte Doppelbindung kann prinzipiell über einen Eliminierungsprozeß, mit ausgeprägter Stereoselektivität jedoch über eine α -Methylen-Lactam-Umlagerung eingeführt werden.

Reactions with Indole Derivatives, XXXI¹⁾

Stereoselective Total Syntheses of Geissoschizine

Stereoselective techniques for the construction of the sp^2 - as well as the sp^3 -hybridized centers of geissoschizine (**1**) are reported. The exocyclic *E*-configured double bond may principally be installed by an elimination process, higher stereoselectivity is gained by an α -methylene lactame rearrangement.

Geissoschizin (**1**) beansprucht als biogenetisch sehr „früh“ auftretendes und in viele andere Klassen überführbares Alkaloid in der Gruppe der Indolalkaloide ein besonderes Interesse²⁾. Es hat daher auch nicht an Versuchen gefehlt, dieses Alkaloid zu synthetisieren.



Das spezielle synthetische Problem besteht hier in der stereoselektiven Einführung der exocyclischen *E*-konfigurierten 19,20-Doppelbindung. Ersten Annäherungen über α -Carben-Insertion (Bamford-Stevens-Reaktion mit Ketogruppe an C-19)³⁾ bzw. über eine thermische 3,3-sigmatrope Umlagerung¹⁾ war kein Erfolg beschieden. Im ersten Fall erzeugte man – sofern sich die exocyclische Doppelbindung überhaupt ausge-

¹⁾ XXX. Mitteil.: G. Rackur, M. Stahl, M. Walkowiak und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 109, 3817 (1976), vorstehend.

²⁾ A. I. Scott, Acc. Chem. Res. 3, 151 (1970).

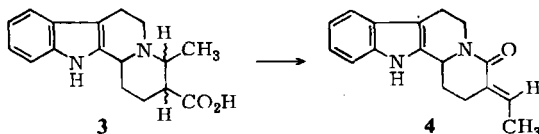
³⁾ E. E. v. Tamelen und J. G. Wright, J. Amer. Chem. Soc. 91, 7349 (1969).

bildet hat – sehr wahrscheinlich nur die „falsche“ *Z*-Konfiguration, für das zweite Verfahren ist dieser Ausgang eindeutig belegt¹⁾.

Prinzipiell gelang schließlich die Einführung dieser Gruppe mit mäßiger Stereoselektivität über einen Eliminierungsprozeß an einem β -Hydroxyester, und nach Stereoisomerentrennung führte dann das *E*-konfigurierte Zwischenprodukt **2** in einer kürzlich publizierten Totalsynthese⁴⁾ zum Naturstoff.

Auch wir überprüften den sterischen Verlauf eines Eliminierungsprozesses, und obwohl wir dabei eine unsere Erwartungen übertreffende Stereoselektivität registrierten (s. u.), konnten wir doch feststellen, daß die Stereoselektivität höher und die Trennung prinzipiell einfacher ist, wenn die fragliche Doppelbindung über die glatt durchführbare und in ihrem sterischen Verlauf kürzlich von uns studierte⁵⁾ α -Methylen-Lactam-Umlagerung eingeführt wird. Über beide Techniken und die verschiedenen Möglichkeiten, auf diese Weise totalsynthetisch DL-Geissoschizin zu gewinnen, berichten wir hier zusammenhängend.

Ausgangspunkt zur Planung dieser Synthese war die kürzlich von uns mitgeteilte⁵⁾ Beobachtung, daß disubstituierte Indolochinolizidine vom Typ **3** beim Erhitzen mit Acetanhydrid mit hoher Stereoselektivität und ohne jegliche Stereospezifität in das Lactam **4** umgelagert werden.



Daraus folgt, daß das sterische Problem der Geissoschizin-Synthese mit der Darstellung des Zwischenproduktes **11** mit *cis*-Konfiguration der Wasserstoffe an C-3 und C-15 und dessen Überführung in **10** gelöst wäre. Diese Aussicht ist insofern verlockend, als es sich dabei um die relative Konfiguration handelt, bei der die stabilste Konformation (*trans*-Chinolizidine, äquatoriale Esterseitenkette) popularisiert sein sollte.

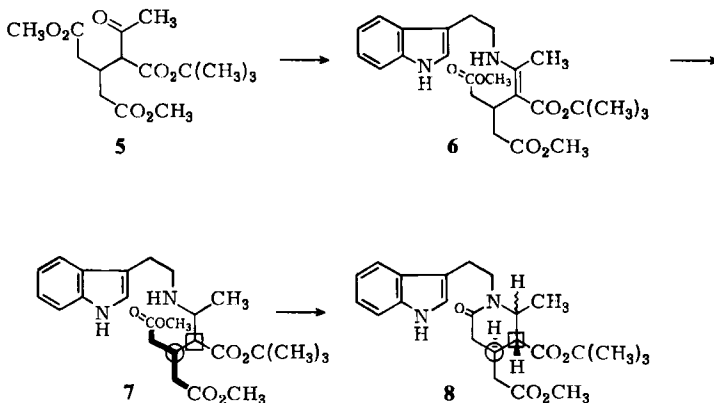
Überdies braucht dann den beiden anderen Zentren, die die Methylgruppe und die Carboxylgruppe tragen, keinerlei Aufmerksamkeit geschenkt zu werden, denn jede beliebige Kombination von Konfigurationen sollte nach diesem Resultat zu **10** führen.

Somit wurde **11** das erste Ziel unserer Bemühungen, und um zu diesem Produkt über konvergierenden Aufbau zu gelangen, synthetisierten wir zunächst, einer Vorschrift russischer Autoren⁶⁾ folgend, aus Glutaconester und Acetessigsäure-*tert*-butylester den Ketoester **5**. Dieser vereinigt sich mit Tryptamin glatt und in hoher Ausbeute zum Enamin **6**, das dann anschließend mit Boranat/Eisessig unter Cyclisierung zum Lactam **8** reduziert wird. Um diese spontane Lactambildung zu verstehen, ist es nützlich, sich die Konstitution und Konfiguration des bei der Reduktion zunächst auftretenden Zwischenproduktes **7** zu vergegenwärtigen.

⁴⁾ K. Yamada, K. Aoki, T. Kato, D. Uemura und E. E. v. Tamelen, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1974, 908.

⁵⁾ D. Thielke, J. Wegener und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 108, 1791 (1975).

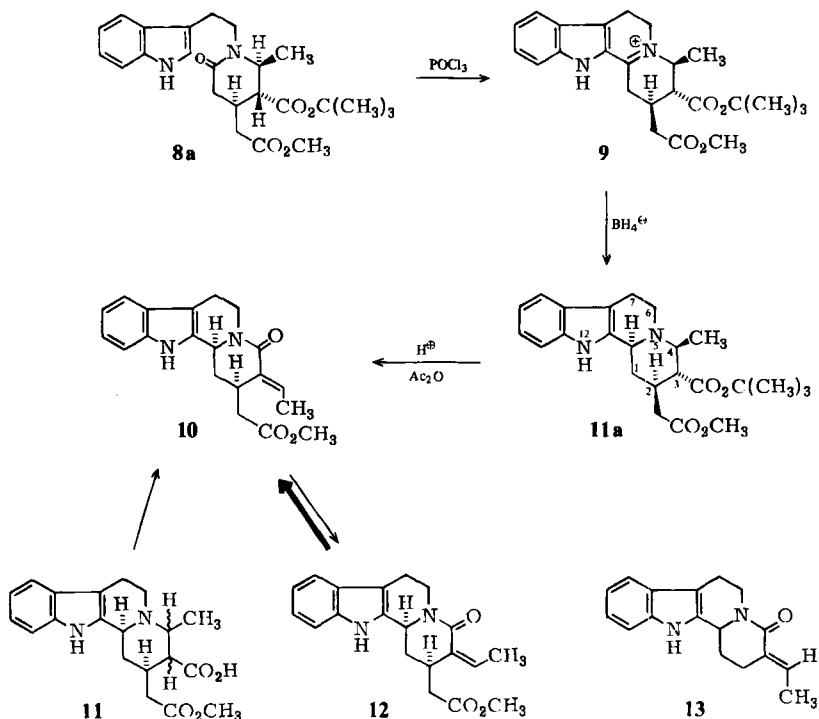
⁶⁾ R. P. Eustigneeva und N. A. Preobrazhensky, Tetrahedron 4, 223 (1958).



Man kann sicher keine ausgeprägte sterische Lenkung bei der Reduktion der Doppelbindung erwarten, so daß hier sehr wahrscheinlich alle denkbaren Kombinationen von Konfigurationen vorliegen werden. Da jedoch die Diesterseitenkette symmetrisch gewählt wurde (s. fetten Teil in 7), kann jetzt jeweils eine dieser Estergruppen so für den Cyclisierungsschritt bereitstehen, daß die andere bereits im Übergangszustand, der bei einer solchen Lactambildung sehr produktähnlich sein sollte, die äquatoriale Anordnung (s. Zentrum mit Kreis) am sich bildenden sechsgliedrigen Lactamring einnimmt. Da das Zentrum neben dem *tert*-Butylester (gekennzeichnet durch ein Quadrat) prinzipiell über die Enolisierung äquilibrierbar ist und sich somit hier die thermodynamisch stabile *trans*-Konfiguration auch nachträglich einstellen könnte, ist durch diese beiden Vorsichtsmaßnahmen „Symmetrie der Seitenkette und Enolisierbarkeit des Nachbarzentrums“ die Möglichkeit zur Bildung des thermodynamisch stabilen *trans*-diäquatorial substituierten Lactams gegeben. Dies erklärt die rasche Bildung der stereoisomeren Lactame 8, die sich nur noch in der Konfiguration der Methylgruppe unterscheiden sollten. Die DC-Analyse des Lactams steht mit dieser Interpretation im Einklang und zeigt, daß das Produkt im wesentlichen aus zwei Stereoisomeren besteht, von denen dann eines (wahrscheinlich das *all-trans*-Produkt 8a) auskristallisiert. Cyclisiert man diese sterisch einheitliche Verbindung mit Phosphoroxchlorid in Pyridin zu 9 (basisches Solvens zum Schutz des *tert*-Butylesters), so wird nach anschließender Boranatreduktion eine sterisch einheitliche, kristalline tetracyclische Verbindung erhalten, der somit die Konfiguration 11a zukommen sollte.

Die Behandlung von 11a mit Trifluoressigsäure (Esterspaltung) und Acetanhydrid (Umlagerung) liefert dann erwartungsgemäß als Hauptprodukt das polare kristalline Lactam 10, während aus den Mutterlaugen das *Z*-konfigurierte Lactam 12 durch Chromatographie und Kristallisation isoliert werden kann. Die Konfigurationen beider Lactame sind durch ihre spektroskopischen Daten – speziell die chemischen Verschiebungen der Methylgruppe an der Doppelbindung und des olefinischen Protons – zweifelsfrei gesichert.

Nachdem somit an einer sterisch einheitlichen Verbindung die Durchführbarkeit der Reaktionssequenz sichergestellt war, wurde jetzt das gesamte nach der Cyclisierung von 8 (POCl_3) und Reduktion von 9 (BH_4^-) anfallende Gemisch der Stereoisomeren



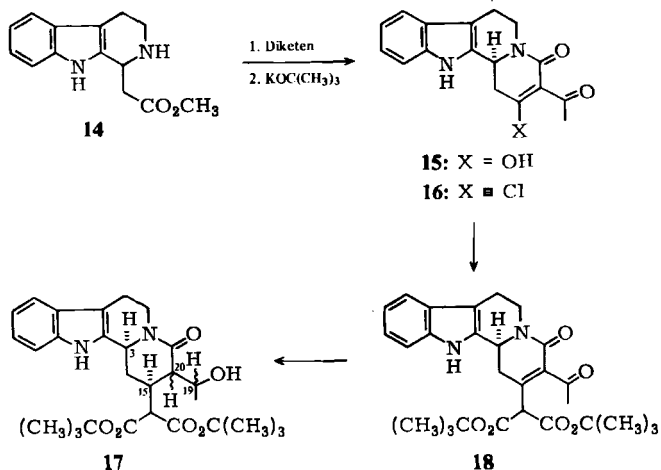
vom Typ **11** der Esterspaltung und der α -Methylen-Lactam-Umlagerung unterworfen. Wiederum isolierten wir das kristalline Lactam **10** als Hauptprodukt. Somit ergibt sich der interessante Befund, daß nach Durchlaufen des mit symmetrischer Seitenkette ausgestatteten Zwischenproduktes **7** der Konfiguration der sp^3 -hybridisierten Zentren zwischenzeitlich keine Beachtung geschenkt zu werden braucht, da, unabhängig von der Eduktkonfiguration, stereoselektiv der „natürlich“ konfigurierte Lactamester **10** gebildet wird.

Es bleibt jedoch noch zu klären, ob ein kinetisch oder thermodynamisch gelenkter Reaktionsabschluß vorliegt. Obwohl sich in der Reihe der unsubstituierten Verbindungen **13** als Hauptprodukt des kinetischen Reaktionsabschlusses erwiesen hatte, wurden **10** und **12** noch auf die Konfigurationsstabilität unter den Reaktionsbedingungen (Erhitzen in Acetanhydrid/ H^+) untersucht und dabei festgestellt, daß in dieser Serie **10** auch die thermodynamisch stabile Konfiguration repräsentiert. **12** geht beim Erhitzen in Acetanhydrid/Trifluoressigsäure (katalyt. Menge) in ein Gemisch von **10** und **12** über, das in der Zusammensetzung etwa dem bei der Umlagerung direkt erhaltenen Produktverhältnis von **10** und **12** entspricht. Über die Konfigurationsänderung von **12** läßt sich also somit das gesamte anfallende Lactam an der exocyclischen Doppelbindung in die „natürliche“ *E*-Konfiguration überführen.

Diese beiden Lactame **10** und **12** können nun aber auch noch auf einem zweiten, weniger stereoselektiven Weg erhalten werden, den wir an dieser Stelle mitteilen möchten, weil einmal eine unsere Erwartungen übertreffende Stereoselektivität zugunsten der *E*-Konfiguration (s. **10**) gefunden wurde, und weil zum anderen nach Beweis der höheren thermo-

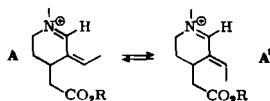
dynamischen Stabilität von **10** das kinetisch zu gewinnende Produktverhältnis keine ausschlaggebende Rolle mehr spielt⁷⁾.

Der Carbolinester **14** läßt sich nach Acylierung mit Diketen zur Tricarbonylverbindung **15** cyclisieren, die glatt in das Chlorid **16** überführbar ist.

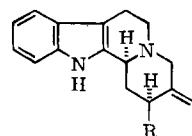
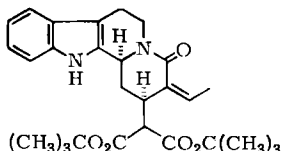
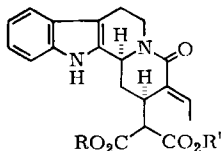


Michael-Addition von Di-*tert*-butylmalonat mit Natriumhydrid als Protonenacceptor erzeugt in hoher Ausbeute den Diester **18**, der mit $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ (1,4-Addition, Reduktion der acceptor-substituierten Doppelbindung) und Natriumboratan (Reduktion der Keto-Gruppe) in den Hydroxyester **17** umgewandelt wird. Es erwies sich dabei als sehr nützlich, das Enol der 1,3-Dicarbonylverbindung, das sich im Zuge des ersten Reduktionsschrittes bildet, durch Komplexierung mit Bortrifluorid als kristallinen, stabilen Komplex von dem durch 1,2-Addition sich bildenden Allylalkohol abzutrennen. Bei der Freisetzung des gesättigten Ketolactams aus diesem Komplex muß dann durch Zufügen eines Amins das Keto-Enol-Gleichgewicht ganz auf die Seite des Ketons verschoben werden, da nur dieses bei der Boranatreduktion das Gemisch der stereoisomeren Lactamalkohole **17** hervorbringt. In dieser Reduktionssequenz ist die Gesamtausbeute niedrig, und somit kommt diesem Weg keine präparative Bedeutung zu. Da jedoch die α -Konfiguration des Wasserstoffes am C-15 wegen der senkrecht zur Doppelbindung erfolgenden Hydridaddition gesichert und die Konfiguration an den Zentren 19 und 20 unerheblich ist, wurde auf alle Fälle auch der Eliminierungsprozeß, der ja in diesem Falle wegen der aktivierenden Wirkung der Lactamcarbonylgruppe regioselektiv verlaufen muß, studiert. Eine spezifische Lenkung in Richtung auf eine bestimmte Konfiguration ist zwar a priori nicht zu erkennen, dennoch wird bei der Dehydratisierung mit Phosphoroxchlorid

⁷⁾ Es sei erwähnt, daß auch *Uskoković* und Mitarbb. bei Verbindungen vom Typ A, A' das Isomere A' als die thermodynamisch stabile Konfiguration erkannten. Privatmittel. *Uskoković*.



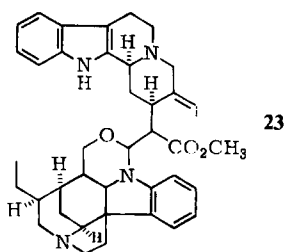
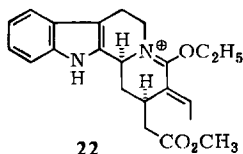
in Pyridin ein 2 : 1-Gemisch der ungesättigten Lactame **19a** und **20** erzeugt. Es überwiegt also eindeutig die „natürlich“ konfigurierte Verbindung, die anschließend durch Umesterung in den Dimethylester **19b** übergeführt wurde, der einmal über partielle Verseifung zu **19c** und anschließende Decarboxylierung in das Lactam **10**, zum anderen aber auch direkt in Geissoschizin (**1**) umgewandelt werden kann.



	R	R'	
19a	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	(66%)
b	CH_3	CH_3	
c	H	CH_3	

20 (33%)

	R
21a	$\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$
b	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
c	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$



Die Identität mit dem auf dem obigen Weg dargestellten Lactam **10** wurde durch Vergleich der spektroskopischen Daten und des DC-Verhaltens in verschiedenen Laufmitteln sichergestellt, die bisher durch Spektroskopie und mechanistische Überlegung nahegelegte Konfiguration ließ sich an dieser Stelle durch Reduktion zu Geissoschizol⁹⁾ (**21b**) zusätzlich absichern. Somit liegt also in **10** eine auf zwei voneinander unabhängigen Wegen stereoselektiv zu gewinnende Verbindung vor, deren Bereitung auf dem ersten Weg in präparativem Maßstab ohne Schwierigkeiten erfolgen kann, und für deren Überführung in Geissoschizin sich eine ganze Reihe von Möglichkeiten anbieten. Das stereochemische Problem ist an dieser Stelle gelöst.

Der Diester **19b** enthält bereits das gesamte Kohlenstoffskelett des Naturstoffes Geissoschizin (**1**), und somit ist die Verlockung groß, von hier aus direkt zu **1** zu gelangen. Das läßt sich auf erstaunlich einfache Weise realisieren. Reduziert man **19b** bei tiefer Temperatur mit Dialkylaluminiumhydrid⁹⁾, so wird wahrscheinlich über **21a** sowohl die Lactamgruppe als auch schließlich die Estergruppe reaktiv angegriffen und der sich bildende Malonhalbaldehyd dabei über einen Aluminiumkomplex stabilisiert und vor Weiterreduktion bewahrt. Eine ähnliche Komplex-Maskierung beobachtete vor einigen Jahren Szantay¹⁰⁾ bei der Alanatreduktion von Malonestern in Benzol.

⁹⁾ N. J. Dastoor, A. A. Gorman und H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **50**, 213 (1967).

⁹⁾ Für die freundliche Überlassung gebrauchsfertiger Lösungen dieser Reagenzien danken wir der Schering AG, Berlin und Bergkamen.

¹⁰⁾ M. Barczai-Beke und Cs. Szantay, *Chem. Ber.* **102**, 3963 (1969).

Um den präparativ besser zugänglichen Lactamester **10** in Geissoschizin zu überführen, genügt es, durch selektive Reduktion der Lactamgruppe zum Geissoschizinester **21c** zu gelangen, denn Verbindungen dieses Typs sind schon mehrfach zu Malonaldehyd-derivaten formyliert worden^{3,4,11}). Verschiedene Methoden wurden angewendet, am einfachsten jedoch liefert Boranatreduktion¹²) des mit Meerwein-Reagenz ($C_2H_5)_3OBF_4$ in situ darstellbaren Imoniumsalzes **22** das gewünschte Produkt **21c**, das dann bei der Formylierung in das kristalline DL-Geissoschizin übergeht. Mit dessen totalsynthetischer Gewinnung ist formal auch eine Synthese des Geissospermins (**23**) abgeschlossen*).

Dieses „dimere“ Indolalkaloid setzt sich aus Geissoschizin und Pereirin zusammen. Die zweite „Hälfte“, Pereirin¹³), wurde bereits vor mehreren Jahren durch stereoselektive Totalsynthese^{14,15}) zugänglich. Das für den Vergleich notwendige Geissospermin¹³) stellte uns dankenswerterweise Herr Prof. *Bertho* aus München zur Verfügung.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sind wir für großzügige Förderung dieses Projektes sehr dankbar. Dank gebührt auch dem *Fonds der Chemischen Industrie* für erhebliche Sachmittel sowie den *Farbwerken Hoechst AG* und der *BASF Aktiengesellschaft* für reichliche Lösungsmittelspenden. Herrn Prof. *A. Bertho* sind wir für die großzügige Überlassung von Geissoschizin, Geissospermin sowie einer größeren Menge Pflanzenextrakt sehr zu Dank verpflichtet.

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. – Säulenchromatographie: Kieselgel, Akt.-St. II (Korngröße 0.15–0.3 mm). – Dünnschichtchromatographie: Methylchlorid/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. – Hochaufgelöste Massenspektren: AEI MS 30 bei der Gesellschaft für Molekularbiologische Forschung mbH, Stöckheim über Braunschweig¹⁶).

3-{1-*tert*-Butoxycarbonyl-2-[2-(3-indolyl)äthylamino]-1-propenyl}glutarsäure-dimethylester (**6**): 16.0 g Tryptamin in 160 ml Dioxan vereinigte man mit 35.0 g des Ketotriesters **5**⁶), ließ 2 Tage bei Raumtemp. stehen, dampfte anschließend das Solvens i. Vak. ab, nahm den Rückstand in Äther auf und versetzte bis zur beginnenden Kristallisation mit Petroläther. Ausb. 43.5 g (95%) Enamin **6**, das für die weiteren Umsetzungen genügend rein war. Aus Methanol Schmp. 128°C.

UV (Methanol): λ_{max} 294, 225 nm ($\epsilon = 19200, 26000$). – IR (KBr): NH 3440, C=O 1730, 1630, C=C 1585 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): NH $\tau = 0.15$ [1] t ($J = 6$ Hz), 1.72 [1] breit, OCH_3 6.44 [6] s, CH_3 7.99 [3] s, *tert*-Butyl 8.52 [9] s. – MS (140°C): M^+ 458 ME (5%), 143 (15), 130 (100).

$C_{25}H_{34}N_2O_6$ (458.6) Ber. C 65.49 H 7.47 N 6.11 Gef. C 65.48 H 7.59 N 5.77

* Die Rekombination von Geissoschizin mit Pereirin wurde aus natürlichem Material im Jahre 1961 durchgeführt: *M. M. Janot*, *Tetrahedron* **14**, 113 (1961). Diese Vorschrift wurde von uns nachgearbeitet.

¹¹) *E. L. Anderson, B. Douglas, J. L. Kirkpatrick, J. A. Weisbach, K. K. Williams* und *N. C. Yim*, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1405.

¹²) *R. F. Borch*, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 61.

¹³) *A. Bertho, M. Koll* und *M. J. Ferosie*, *Chem. Ber.* **91**, 2581 (1958).

¹⁴) *B. A. Dodson* und *J. Harley-Mason*, *Chem. Commun.* **1969**, 665.

¹⁵) *J. Harley-Mason* und *G. G. Taylor*, *Chem. Commun.* **1970**, 812.

¹⁶) Den Herren *Dr. H. M. Schiebel* und *Dr. L. Grotjahn* sind wir für die Aufnahme und Auswertung dieser Spektren sehr dankbar.

3-tert-Butoxycarbonyl-1-[2-(3-indolyl)äthyl]-2-methyl-6-oxo-4-piperidinessigsäure-methylester (8): 4.6 g **6** in 20 ml Eisessig versetzte man bei 0°C portionsweise mit 500 mg festem Natriumboratan (UV-Kontrolle), ließ anschließend noch 10 min bei Raumtemp. stehen und goß dann langsam in gesätt. Sodalösung. Nach Extraktion mit Methylenchlorid, Waschen mit gesätt. Natriumchloridlösung und Trocknen über Natriumsulfat engte man i. Vak. auf etwa 50 ml ein und gab 100 mg α -Pyridon zu. Diese Lösung ließ man über Nacht bei Raumtemp. stehen und wusch sie dann mehrfach mit gesätt. Natriumchloridlösung (zur Entfernung des wasserlöslichen α -Pyridons). Anschließend wurde i. Vak. zur Trockne gedampft und der Rückstand, der bei der DC-Analyse in verschiedenen Laufmitteln einen dicht zusammen liegenden Doppelfleck zeigte, in Äther/Petroläther aufgenommen. Es kristallisierten 1.7 g der unpolaren Komponente aus. Zusammen mit den 2.4 g des nicht kristallisierenden Stereoisomeren ergibt das eine Gesamtausb. von 96%. Die spektroskopischen und analytischen Daten wurden von dem kristallisierten Stereoisomeren genommen. Schmp. 119°C.

UV (Methanol): λ_{\max} 290, 281, 222 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH 3400, C=O 1720 (Ester), 1630 cm^{-1} (δ -Lactam). — NMR (CDCl_3): NH $\tau = 1.48$ [1] breit, arom. H 2.25–3.05 [5] m, OCH_3 6.36 [3] s, *tert*-Butyl 8.58 [9] s, CH_3 8.75 [3] d ($J = 6.5$ Hz). — MS (200°C): M^{\oplus} 428 ME (15%), 355 (15), 143 (100), 130 (30).

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ (428.6) Ber. C 67.28 H 7.53 N 6.54 Gef. C 67.65 H 7.79 N 6.51

3 α -tert-Butoxycarbonyl-4 β -methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-2 β -essigsäure-methylester (11a): 4.3 g des kristallinen Stereoisomeren des Lactams **8** wurden in einer Mischung aus 50 ml frisch dest. Phosphoroxchlorid und 5 ml wasserfreiem Pyridin aufgelöst und 20 min bei Raumtemp. stehengelassen (UV-Kontrolle). Dann verdampfte man das Phosphoroxchlorid und das Pyridin i. Ölpumpenvak. (Intensiv-Kühlfalle), löste den Rückstand in möglichst wenig Eisessig und fügte dann bei Eiskühlung 600 mg festes Natriumboratan hinzu (UV-Kontrolle). Man neutralisierte mit Sodalösung, extrahierte mit Methylenchlorid, verdampfte das Solvens i. Vak., löste den Rückstand in wenig Äther und spritzte mit Petroläther an. Ausb. 3.4 g (83%) kristallines **11a** vom Schmp. 146°C (Zers.).

UV (Methanol): λ_{\max} 290, 278, 222 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH 3400, *trans*-Chinolizidin 2800, 2775, C=O 1720, 1730 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): NH $\tau = 2.1$ [1] breit, arom. H 2.4–3.0 [4] m, OCH_3 6.30 [3] s, *tert*-Butyl 8.50 [9] s, CH_3 8.74 [3] d ($J = 6$ Hz). — MS (250°C): M^{\oplus} 412 ME (54%), 355 (85), 339 (30), 311 (20), 269 (100), 211 (20), 170 (25), 150 (20).

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ (412.6) Ber. C 69.88 H 7.82 N 6.79 Gef. C 69.83 H 8.00 N 6.54

3-(E)-Äthyliden-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-2-essigsäure-methylester (10): 4.1 g **11a** erhitzte man in 3 ml einer 5proz. Lösung von Trifluoressigsäure in Eisessig 1 h unter Rückfluß, dampfte dann i. Vak. zur Trockene und dampfte zur Vertreibung der Säure mehrfach i. Vak. mit Aceton ab. Die zurückbleibende Säure wurde in 50 ml Acetanhydrid 45 min unter Rückfluß erhitzt und anschließend das Solvens i. Vak. verdampft. Den Rückstand ließ man in einer Lösung von 2% Natriummethylat in wasserfreiem Methanol 15 min bei Raumtemp. stehen, goß dann in 2 M Citronensäurelösung, extrahierte mit Methylenchlorid, wusch den Extrakt mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und gesätt. Natriumchloridlösung, trocknete ihn und dampfte anschließend zur Trockene ein. Durch Säulenchromatographie mit Äther und Kristallisation aus Äther/Aceton (1:1) erhielt man 945 mg (28%) des Lactams **10** vom Schmp. 213°C.

UV (Methanol): λ_{\max} 292, 281, 274, 224 nm ($\epsilon = 6700, 9100, 9300, 41500$). — IR (KBr): NH 3400, C=O 1720, ungesätt. Lactam 1655, 1595 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): NH $\tau = 1.58$ [1] breit, arom. H 2.40–2.95 [4] m, olefin. H 3.17 [1] qd ($J = 7.0$ und 1 Hz), OCH_3 6.45 [3] s, CH_3 8.18 [3] d ($J = 7$ Hz). — MS (220°C): M^{\oplus} 338 ME (100%), 265 (40), 263 (20), 169 (20), 156 (12).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (338.4) Ber. C 70.99 H 6.55 N 8.28 Gef. C 70.88 H 6.62 N 8.15

Aus der Mutterlauge wurden durch Säulenchromatographie mit Äther/Petroläther (7:3) und Kristallisation aus Äther/Aceton (1:1) 400 mg (12%) des unpolaren *Z*-konfigurierten Lactams **12** gewonnen.

3-(Z)-Äthyliden-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-2-essigsäure-methylester (12): Schmp. 158°C. – UV (Methanol): λ_{\max} 291, 285, 273, 224 nm. – IR (KBr): NH 3400, C=O 1730, ungesätt. Lactam 1665, 1610 cm^{-1} . – NMR (CDCl_3): NH $\tau = 1.68$ [1] breit, arom. H 2.40–3.00 [4] m, olefin. H 4.13 [1] qd ($J = 7$ und 1.5 Hz), OCH_3 6.35 [3] s, CH_3 7.87 [3] dd ($J = 7, J = 1.5$ Hz). – MS (160°C): M^{\oplus} 338 ME (100%), 265 (45), 263 (20), 169 (25), 156 (15).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (338.4) Ber. C 70.99 H 6.55 N 8.28 Gef. C 70.68 H 6.70 N 8.07

Äquilibrierung der Lactame 10 und 12: 340 mg des *Z*-konfigurierten Lactams **12** löste man in 5 ml Acetanhydrid. Nach Zusatz von 0.01 ml Trifluoressigsäure wurde 45 min zum Sieden erhitzt und dann wie unter **10**, **12** angegeben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde durch präp. DC aufgetrennt, und man erhielt 130 mg (39%) des *E*-konfigurierten Lactams **10** und 60 mg (18%) des *Z*-konfigurierten Lactams **12** (IR- und NMR-Vergleich, DC-Analyse).

3-Acetyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-2,4-dion (15): Zu 8.40 g des Carbolinesters **14**¹⁷⁾ in 50 ml wasserfreiem Methylenchlorid tropfte man langsam unter Eiskühlung eine Lösung von 3.5 g frisch dest. Diketen in ebenfalls 50 ml wasserfreiem Methylenchlorid. Man ließ auf Raumtemp. kommen und rührte dann noch 30 min nach. Die schwach saure Lösung wurde sodann mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit gesätt. Natriumchloridlösung ausgeschüttelt und anschließend i. Vak. eingedampft. Den Rückstand [IR (KBr): C=O 1715, 1630 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): arom. H 2.5–3.1 [4] m; COCH_3 7.8 [3] s, OCH_3 6.24 [3] s; MS (200°C): M^{\oplus} 342 ME (24%), 257 (90), 255 (42), 171 (100)] löste man in einem Gemisch von 100 ml wasserfreiem *tert*-Butylalkohol und 20 ml wasserfreiem Dioxan. Sodann löste man 1.5 g Kalium in 100 ml wasserfreiem *tert*-Butylalkohol, fügte nach Abkühlen 20 ml wasserfreies Dioxan hinzu und vereinigte beide Lösungen. Nach 24 h bei Raumtemp. goß man auf eine Mischung von 600 ml Eiswasser und 20 ml 2 N HCl, extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid, verdampfte dann das Solvens i. Vak., löste das Rohprodukt in Methanol/Methylenchlorid (1:1), aus dem dann langsam das Methylenchlorid abdestilliert wurde. Das Produkt kristallisierte aus Methanol, 5.60 g (55%), Schmp. 234–238°C (Zers.).

UV (Methanol): λ_{\max} 292, 285, 260, 225 nm ($\epsilon = 13800, 15800, 11200, 28600$). – IR (KBr): NH, OH 3330, β -Dicarbonyl 1650, 1550 cm^{-1} . – NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): NH $\tau = -0.88$ [1] breit, arom. H 2.55–3.15 [4] m, COCH_3 7.56 [3] s. – MS (250°C): M^{\oplus} 296 ME (100%), 253 (20), 169 (62).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (296.3) Ber. C 68.98 H 5.45 N 9.46 Gef. C 69.19 H 5.36 N 9.36

3-Acetyl-2-chlor-1,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on (16): Eine Mischung aus 15 ml frisch dest. Phosphoroxchlorid, 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid und 270 ml wasserfreiem Methylenchlorid (dargestellt bei 0°C) tropfte man langsam in eine Lösung von 19.8 g **15** in 200 ml wasserfreiem Dimethylformamid und 200 ml wasserfreiem Methylenchlorid. Nach dem Eintropfen ließ man 5 min bei Raumtemp. reagieren, goß dann auf 2 Liter Eiswasser, neutralisierte mit festem Natriumhydrogencarbonat und extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid. Den nach Abdampfen des Solvens verbleibenden Rückstand goß man in viel Wasser (3 Liter), wobei die Chlorverbindung amorph ausfiel. Der Niederschlag wurde abgesaugt, in Methylenchlorid aufgelöst, die Lösung filtriert, wieder eingengt und der Rückstand in wenig Benzol aufgenommen, wobei 19.1 g (92%) **16** auskristallisierten.

¹⁷⁾ G. B. Kline, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 2251 (1959).

UV (Methanol): λ_{\max} 290, 276, 222 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH 3300, C=O 1710, Lactam 1640, C=C 1610 cm^{-1} . — NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): NH $\tau = 0.67$ [1] breit, arom. H 2.40–3.03 [4] m, CH_3 7.65 [3] s. — MS (150°C): M^{\oplus} 314 ME (63%), 296 (70), 278 (32), 271 (34), 263 (18), 253 (16), 170 (100), 169 (85).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (314.1) Ber. C 64.47 H 5.41 N 8.73 Gef. C 64.42 H 5.25 N 8.73
Mol.-Masse Ber. 314.0822 Gef. 314.0813 (MS)

3-Acetyl-4-oxo-1,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-2-malonsäure-di-tert-butylester (18): 39 g Malonsäure-di-tert-butylester in 100 ml wasserfreiem Äthylenglycol-dimethyläther tropfte man langsam zu einer Suspension von 7.2 g Natriumhydrid (55% in Spindelöl) in 150 ml des gleichen Solvens. Nach Beendigung der Gasentwicklung versetzte man bei 0°C mit einer Lösung von 19.1 g 16 in 500 ml wasserfreiem Äthylenglycol-dimethyläther, ließ anschließend 1 h bei Raumtemp. stehen, goß dann auf eine Mischung aus 2 Liter Eiswasser und 100 ml 2 N HCl und extrahierte mit Methylenchlorid. Die Methylenchloridlösung wurde mit gesätt. Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. abgedampft. Den kristallisierenden Rückstand nahm man in Äther auf und filtrierte die Kristalle ab. Beim Einengen der Mutterlauge fielen weitere Kristalle aus, die mit dem ersten Produkt vereinigt wurden. Ausb. 25 g (83%). Eine Probe wurde in Methylenchlorid/Methanol (1:1) gelöst und nach Filtrieren das Methylenchlorid langsam abgedampft. Aus dem sich anreichernden Methanol kristallisierte eine Verbindung vom Schmp. 197°C (Zers.).

UV (Methanol): λ_{\max} 292, 282, 275, 225 nm ($\epsilon = 7400, 9800, 9900, 44200$). — IR (KBr): NH 3375, C=O 1735, 1705, 1715, 1660, C=C 1630 cm^{-1} . — NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): NH $\tau = -1.3$ [1] breit, arom. H 2.33–3.00 [4] m, Malonesterproton 5.53 [1] s, COCH_3 7.57 [3] s, tert-Butyl 8.43 [9] s und 8.33 [9] s. — MS (200°C): M^{\oplus} 494 ME (63%), 438 (14), 421 (11), 382 (23), 364 (26), 346 (28), 338 (51), 321 (51), 295 (59), 277 (29), 234 (28), 169 (100).

$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ (494.6) Ber. C 68.00 H 6.93 N 5.66 Gef. C 68.10 H 7.04 N 5.92

3-Hydroxyäthyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-2-malonsäure-di-tert-butylester (17): In eine Lösung von 16.4 g 18 in wasserfreiem Äthylenglycol-dimethyläther wurde so lange Calciumboranat eingetragen, bis das Ausgangsmaterial dünnstichtchromatographisch nicht mehr nachzuweisen war. Man goß dann in verd. Salzsäure und extrahierte mit Methylenchlorid. Die organische Phase wurde mehrfach mit gesätt. Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und im Rotationsverdampfer i. Vak. eingedampft. Zur Abtrennung der β -Dicarbonylkomponente (1,4-Addition) löste man 2 g dieses Rohproduktes in 10 ml wasserfreiem Äthylenglycol-dimethyläther, gab unter Eiskühlung 10 ml Isobuten zu (um tert-Butylesterspaltung zu vermeiden) und tropfte anschließend 2 ml Bortrifluorid-Äther hinzu. Nach 2 h bei 0°C goß man auf gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung, rührte 15 min intensiv und extrahierte dann mit Methylenchlorid. Den nach Abdampfen des Solvens i. Vak. verbleibenden Rückstand nahm man in Methanol auf und erhielt nach Stehenlassen im Kühlschrank 800 mg (38%) des Bortrifluorid-Adduktes¹⁸⁾ vom Schmp. 198°C (Zers.).

UV (Methanol): λ_{\max} 290, 283, 222 nm ($\epsilon = 29600, 32100, 38700$). — IR (KBr): NH 3420, C=O 1735, 1600, C=C 1560 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): NH $\tau = 2.05$ [1] breit, arom. H 2.45 bis 2.95 [4] m, COCH_3 7.91 [3] s, tert-Butyl 8.69 [9] s, 8.78 [9] s. — MS (300°C): M^{\oplus} 544 ME (95%), 524 (16), 488 (9), 468 (100), 432 (63), 412 (100), 394 (52), 368 (51), 329 (65), 219 (83), 170 (44).

$\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_6$ (544.4) Ber. C 61.78 H 6.48 N 5.15 Gef. C 61.57 H 6.60 N 5.14

Die Hauptmenge des Adduktes löste man in 200 ml wasserfreiem Äthylenglycol-dimethyläther und fügte bei 0°C 100 ml wasserfreies Äthylamin zu. Nach 30 min bei Raumtemp. wurde nach Einstellen der Ketoform i. Vak. zur Trockene gedampft. Anschließend nahm man erneut in 300 ml

¹⁸⁾ Analoge Beispiele s. E. Winterfeldt, J. M. Nelke und T. Korth, Chem. Ber. 104, 802 (1971).

wasserfreiem Äthylenglycol-dimethyläther auf und gab portionsweise getrocknetes Natriumborant hinzu (Trocknung bei 100°C/1 h im Trockenschrank und anschließend über Nacht bei 120°C i. Ölpumpenvak. — diese Vorbehandlung des Natriumborans ist sehr wichtig, da sonst viel Retro-Michael-Addition beobachtet wird). Sobald die DC-Analyse das Auftreten von Aminen (Reduktion der Lactamgruppe!) zeigte, wurde die Reaktion durch Eingießen in verd. eiskalte Salzsäure abgebrochen. Nach Abpuffern bei pH 6.5 wurde mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesätt. Natriumchloridlösung gewaschen und das Solvens sodann i. Vak. verdampft. Bei der anschließenden Säulenchromatographie an Kieselgel eluierte man mit Äther/20% Petroläther 3.1 g (19%) des Stereoisomergemisches der Carbinole 17.

UV (Methanol): λ_{\max} 290, 283, 222 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH 3400, OH 3300, C=O 1735, 1720, 1615 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): NH $\tau = 1.83$ [1] breit, arom. H 2.30–3.00 [4] m, *tert*-Butyl 8.47 [18] s, CH_3 8.51 [3] d ($J = 4$ Hz). — MS (170°C): M^{\oplus} 498 ME (39%), 441 (53), 385 (84), 369 (32), 341 (56), 237 (100).

$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$ Mol.-Masse Ber. 498.2730 Gef. 498.2706 (MS)

Eliminierung zu den ungesättigten Lactamen 19a, 20: 800 mg des Gemisches der stereoisomeren Carbinole 17 löste man in 10 ml wasserfreiem Pyridin und versetzte unter Eiskühlung und Rühren mit einer Mischung aus 4 ml frisch dest. Phosphoroxychlorid und 7 ml Pyridin. Nach 15 min bei 0°C goß man auf Eiswasser und extrahierte mit Äther. Die Ätherphase wurde mit 1 N HCl, gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und gesätt. Natriumchloridlösung gewaschen und i. Vak. abgedampft. Die ungesätt. Lactame wurden sodann durch Säulenchromatographie mit dem Laufmittel Äther getrennt.

3-(E)-Äthyliden-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-2-malonsäure-di-tert-butylester (19a): Ausb. 38%, Schmp. 195°C. — UV (Methanol): λ_{\max} 290, 278, 272, 224 nm ($\epsilon = 7400, 9600, 9900, 42000$). — IR (CHCl_3): NH 3460, Ester 1720, ungesätt. Lactam 1665, 1610 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): arom. H $\tau = 2.4$ –3.0 [4] m, olefin. H 3.19 [1] q ($J = 7$ Hz), *tert*-Butyl und CH_3 sehr br. m > 8 . Daher zur besseren Analyse des NMR-Spektrums Darstellung des Dimethylesters, s. unten. — MS (290°C): M^{\oplus} 480 ME (65%), 424 (20), 368 (100), 351 (24), 324 (26), 265 (30), 263 (29), 169 (29).

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ (480.2) Ber. C 69.98 H 7.55 N 5.83 Gef. C 69.87 H 7.53 N 5.86
Mol.-Masse Ber. 480.2624 Gef. 480.2646 (MS)

3-(Z)-Äthyliden-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-2-malonsäure-di-tert-butylester (20): Ausb. 18%, Schmp. 176°C (Zers.). — UV: s. 19a. — IR (CHCl_3): NH 3460, Ester 1720, ungesätt. Lactam 1660, 1620 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): arom. H $\tau = 2.3$ –3.0 [4] m, olefin. H 4.05 [1] q ($J = 7$ Hz). Da dieses Proton die Konfiguration der Doppelbindung hinlänglich belegt, wurde hier auf die Überführung in den Dimethylester verzichtet. — MS (150°C): M^{\oplus} 480 ME (59%), 424 (26), 368 (100), 351 (26), 324 (48), 265 (75), 169 (41).

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ Mol.-Masse Ber. 480.2624 Gef. 480.2637 (MS)

3-(E)-Äthyliden-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-2-malonsäure-dimethylester (19b): 300 mg 19a wurden in 12 ml 17proz. methanolischer Schwefelsäure 40 min unter Rückfluß erhitzt. Man goß dann auf gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahierte mit Methylenchlorid. Den nach Abdampfen des Solvens i. Vak. verbleibenden Rückstand nahm man in wenig Aceton auf und spritzte bis zur beginnenden Kristallisation mit Äther an. Ausb. 155 mg (63%) vom Schmp. 218°C.

UV (Methanol): λ_{\max} 290, 273, 222 nm ($\epsilon = 7700, 10100, 41500$). — IR (KBr): NH 3400, Ester 1750, 1735, ungesätt. Lactam 1660, 1600 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): NH $\tau = 1.45$ [1] breit, aro-

mat. H 2.44–2.91 [4] m, olefin. H 3.16 [1] q ($J = 7$ Hz), OCH_3 6.44 [3] s und 6.60 [3] s, CH_3 8.21 [3] d ($J = 7$ Hz). – MS (260°C): M^{\oplus} 396 ME (100%), 365 (15), 265 (48), 236 (32), 169 (35).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (396.4) Ber. C 66.66 H 6.10 N 7.07 Gef. C 66.69 H 6.03 N 7.01

3-(*E*)-Äthyliden-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin-2-essigsäure-methylester (**10**): 170 mg **19b** wurden in 0.5 ml n KOH suspendiert und so lange bei 80°C gehalten, bis das Ausgangsmaterial mit DC nicht mehr nachweisbar war. Man verdünnte mit Wasser und extrahierte 2mal mit Äther. Der Äther wurde verworfen, das Wasser angesäuert und mehrfach mit Methylenechlorid extrahiert. Die nach Abdampfen zurückbleibende Monosäure (98% Ausb.) wurde in 2 ml Dimethylformamid 10 min auf 155°C erhitzt. Verdampfte man anschließend das Dimethylformamid i. Vak., so kristallisierten beim Anreiben des Rückstandes mit Methanol 70 mg (49%) des Lactamesters **10**, der sich in den IR-, NMR- und UV-Daten sowie im DC-Verhalten mit dem oben beschriebenen Lactamester als völlig identisch erwies.

DL-Geissoschizin (**1**)

Vorschrift A: 200 mg **19b** löste man in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, kühlte auf –70°C und tropfte sodann langsam 2.5 ml einer Lösung von Diäthylaluminiumhydrid (10proz.) in wasserfreiem Tetrahydrofuran zu. Nach 20 h bei –70°C zersetzte man mit 2 N HCl, verdünnte mit Wasser und extrahierte mehrfach mit Äther. Der Äther wurde verworfen, die Wasserphase mit gesätt. Sodalösung alkalisch gemacht und mit Methylenechlorid extrahiert. Den nach Abdampfen des Solvens verbleibenden basischen Rückstand nahm man nach Abrauchen mit Toluol in 10 ml wasserfreiem Äthylenglycol-dimethyläther auf, kühlte erneut auf –70°C ab und fügte dann 1 ml einer 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol hinzu. Durch DC-Kontrolle ließ sich nach 3 h ein Maximum an Geissoschizin im Reaktionsansatz erkennen. Man arbeitete dann wie oben angegeben auf. Ausb. 25%, im IR-Spektrum, NMR-Spektrum und im DC-Verhalten mit einer authentischen Probe identisch.

Vorschrift B: 34 mg **10** in 3.5 ml wasserfreiem Methylenechlorid versetzte man mit einem deutlichen Überschuß an Meerwein-Reagenz (C_2H_5)₃OB F_4 , rührte 0.5 h bei Raumtemp., fügte dann 3.5 ml Isopropylalkohol hinzu, trug langsam bei 0°C 10 mg Natriumborant ein, ließ auf Raumtemp. kommen und rührte noch 15 h nach. Eingießen in 0.4 N Citronensäure und Extraktion mit Äther (wird verworfen), anschließendes Alkalisieren mit gesätt. Sodalösung und Extraktion mit Methylenechlorid lieferte nach Abdampfen des Solvens den bekannten⁴⁾ Ester **21c** mit 50 bis 60% Ausb., der durch Auflösen in 2 ml Ameisensäure-äthylester, Zugabe einer Suspension von Natriumhydrid in Spindelöl (20 mg, 55%) und Stehenlassen über Nacht bei Raumtemp. in Geissoschizin übergeführt wird. Eingießen in 10proz. Natronlauge und Extraktion mit Äther (verworfen), anschließende Neutralisation mit konz. Salzsäure und Extraktion mit Methylenechlorid lieferte 70% kristallines Produkt, das im DC-Verhalten, IR- und NMR-Spektrum Identität mit natürlichem Geissoschizin zeigte.