

Beiträge zur Chemie von Carbazolderivaten mit dem Grundgerüst dimerer Calebassen-Curare-Alkaloide, I

Untersuchungen zur Struktur einer Modellverbindung für den Chromophor der Ultracurine

Rudolf Oehl

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.,
Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt a. M. 50

Eingegangen am 3. Mai 1976

Es wird gezeigt, daß eine aus 4a-Methyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1-carbazolcarbaldehyd (**5**) dargestellte dimere Verbindung die Struktur **12** und nicht die früher angenommene Struktur des offenen Aldehyds **7** bzw. **11** besitzt. Die Bildung des Racemats **12** auch beim Einsatz optisch aktiver Edukte sowie ein als Konkurrenzreaktion zur Dimerisierung ablaufender Halogen-Sauerstoff-Austausch zwischen dem vinylogenen Imidoylchlorid **6** und der 1-Formyl-Verbindung **5** werden näher untersucht.

Contributions to the Chemistry of Carbazol Derivatives with the Skeleton of Dimeric Calebash Curare Alkaloids, I

Investigations on the Structure of a Model Compound for the Chromophore of the Ultracurines

It is shown that a dimeric compound synthesized from 4a-methyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1-carbazol-carbaldehyde (**5**) as a model substance for the chromophore of the ultracurines has the structure **12** and not the structure **7** or **11** supposed earlier. The formation of the racemic compound **12** even from the optically active educts **6a** and **5b** as well as the halogen-oxygen exchange between **6** and **5**, which competes with the dimerization, are investigated.

Die Ultracurine A und B, zwei offensichtlich dimere Verbindungen bisher unbekannter Struktur, entstehen aus dem Calebassen-Curare-Hauptalkaloid C-Curarin-I (**1**) bei mehrstündigem Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure neben dem ebenfalls aus Curare isolierten Alkaloid C-Curarin-III (**2**)¹⁻³. Ultracurin-A läßt sich seinerseits durch Erhitzen mit 6 N HCl in Ultracurin-B und C-Curarin-III überführen⁴.

Die Ultracurine besaßen zum Zeitpunkt ihrer Isolierung (1958) eine besondere Bedeutung im Hinblick auf den damals noch nicht endgültig gesicherten zentralen Strukturbereich von C-

¹) H. Fritz und H. Meyer, Liebigs Ann. Chem. **617**, 162 (1958).

²) H. Fritz und Th. Wieland, Liebigs Ann. Chem. **611**, 277 (1958).

³) A. Zürcher, O. Ceder und V. Boekelheide, J. Am. Chem. Soc. **80**, 1500 (1958).

⁴) H. Fritz, H. Meyer und Th. Wieland, Liebigs Ann. Chem. **633**, 156 (1960).

Curarin-I⁵⁻⁸). Die bereits in Erwägung gezogene Struktur **1** und die langwellige, dem UV-Spektrum von C-Curarin-III ähnliche Absorption der Ultracurine¹⁾ gaben Anlaß zu der Vermutung, daß Ultracurin-A die Partialstruktur **3** besitzen könnte⁹⁾.

Nachdem es gelungen war, mit der aus 4a-Methyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-carbazol (**4**) durch zweifache Vilsmeier-Reaktion (über das N-Formyl-Derivat) leicht zugänglichen Verbindung **5** einen Modellchromophor mit nahezu der gleichen UV-Absorption wie C-Curarin-III zu erhalten und damit dessen Struktur zu sichern¹⁰⁾, nahmen Fritz, Krekel und Meyer⁹⁾ die Synthese der Verbindung **7** in Angriff, deren UV-Spektrum den vermuteten Chromophor **3** von Ultracurin-A bestätigen oder ausschließen sollte.

Dazu wurde der Aldehyd **5** mit Phosgen (oder besser mit POCl₃¹¹⁾ in das vinyloge Imidoylchlorid **6** übergeführt, das in Ether bei Raumtemperatur mit der äquimolaren Menge **5** umgesetzt wurde. Aus der Reaktionsmischung konnten zwei dimere Produkte isoliert werden: ein nicht näher untersuchtes „Indolin“ (55%, Schmp. 216°C, Zers.) und ein „Aldehyd“ (8%, Schmp. 249°C, Zers.).

Das „Indolin“ besitzt, wie spätere Untersuchungen gezeigt haben, die Struktur⁷⁾ und relative Konfiguration¹²⁾ **9**. Bei der Einwirkung verdünnter Salzsäure geht es in ein chromatographisch auftrennbares Gleichgewichtsgemisch mit der dehydratisierten Form **10**, einer Modellverbindung mit dem Chromophor von C-Curarin-I, über^{7,13)}.

Dem „Aldehyd“ kann nunmehr auf Grund mechanistischer Überlegungen und weiterer experimenteller Befunde die Struktur und relative Konfiguration **12** zugewiesen werden, nachdem die von den Autoren unter Vorbehalt angegebene Struktur **7** bzw. **11** mit den ebenfalls in Lit.⁹⁾ aufgeführten spektroskopischen Daten (UV, IR, NMR) nicht zu vereinbaren war:

1. Der Befund, daß **9** aus zwei an C-4a gleichkonfigurierten Molekülen **6** und **5** über die bei geeigneter Reaktionsführung in kristalliner Form isolierbaren Zwischenstufen **7** und **8**¹⁴⁾ gebildet wird, legte den Schluß nahe, daß die Reaktion zweier an C-4a verschieden konfigurierten Moleküle **6** und **5** über die im salzsauren Reaktionsmedium nicht beständige Stufe **11**, die inzwischen ebenfalls kristallin isoliert werden konnte¹⁴⁾, weiter zu **12** führt. Modellbetrachtungen zeigen, daß eine Reaktion von **12** mit Wasser zu einem der Verbindung **9** entsprechenden Diepoxycarbazol wegen zu großer Ringspannung nicht möglich ist.

2. Das UV-Spektrum des „Aldehyds“ (Abb. 10 in Lit.⁹⁾) mit einem Maximum bei 275 nm ($\lg \epsilon = 4.44$) entspricht, wie für **12** zu erwarten, hinsichtlich Kurvenverlauf und Extinktionswert der Absorption von zwei α -Methylenindolin-Chromophoren („Fischer-Base“ **15**: 278 nm, 4.27).

⁵⁾ Die Struktur **1** des bereits 1937 isolierten C-Curarins-I (H. Wieland, W. Konz und R. Sonderhoff, Liebigs Ann. Chem. **527**, 160 (1937)) konnte erst 1961 durch NMR-Untersuchungen gesichert⁶⁾ und später durch die Synthese der Modellverbindung **10**⁷⁾ sowie eine Röntgenstrukturanalyse⁸⁾ bestätigt werden.

⁶⁾ J. Nagyváry, W. Arnold, W. v. Philipsborn, H. Schmid und P. Karrer, Tetrahedron **14**, 138 (1961).

⁷⁾ H. Fritz und R. Oehl, Angew. Chem. **78**, 978 (1966); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **5**, 957 (1966).

⁸⁾ N. D. Jones und W. Nowacki, J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1972**, 805.

⁹⁾ H. Fritz, A. Krekel und H. Meyer, Liebigs Ann. Chem. **664**, 188 (1963).

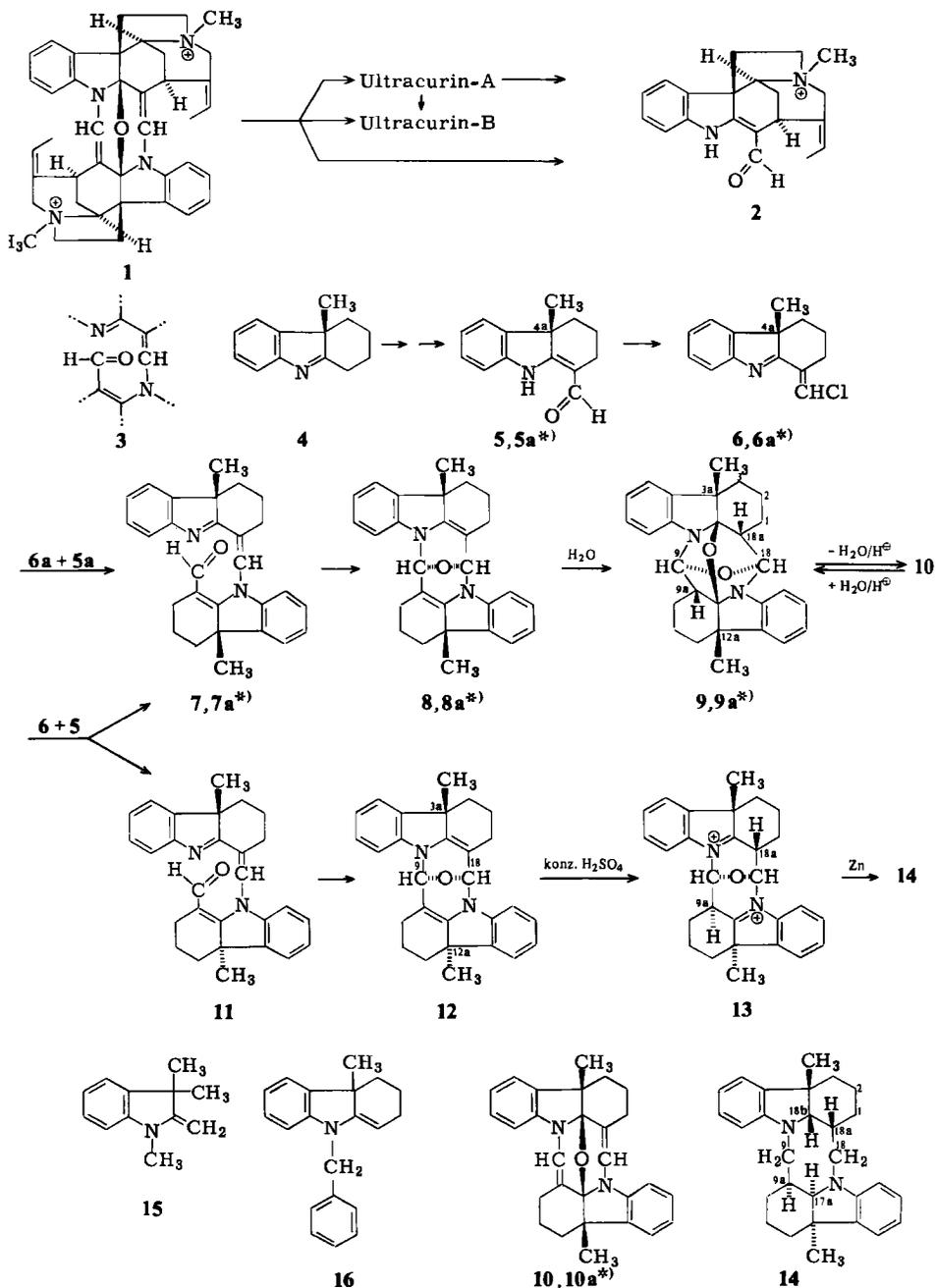
¹⁰⁾ H. Fritz, Chem. Ber. **92**, 1809 (1959).

¹¹⁾ H. Fritz und R. Oehl, Liebigs Ann. Chem. **749**, 159 (1971).

¹²⁾ H. Fritz und R. Oehl, Liebigs Ann. Chem. **1973**, 1628.

¹³⁾ H. Fritz, R. Oehl und E. Besch, Liebigs Ann. Chem. **721**, 87 (1969).

¹⁴⁾ Diplomarbeit U. Holder, Univ. Frankfurt a. M. 1973.



*) Formelnummern ohne Index kennzeichnen Racemate, von denen jeweils nur ein Antipode wiedergegeben ist. Nummern mit den Indices a, b usw. geben die absolute Konfiguration der beschriebenen opt. akt. Verbindung wieder.

Im 60-MHz-NMR-Spektrum (in CDCl_3 , rel. zu TMS) fehlt sowohl das Signal eines Aldehyd-Protons als auch das im Aromatenbereich zu erwartende Signal des Brücken-Methin-Protons der Struktur 7 bzw. 11. Stattdessen findet man bei $\delta = 5.50$ und 5.62 , im Bereich der Absorption von Aminoacetalprotonen, zwei Singulets (je 1 H), die den beiden nicht äquivalenten Protonen an C-9 und C-18 der Struktur 12 zuzuordnen sind. [Die beiden äquivalenten Protonen von 9 liefern ein Singulett (keine merkliche Kopplung mit den benachbarten Protonen an C-9a und C-18a wegen eines Torsionswinkels von ca. 60°) bei $\delta = 5.37^{15}$.]

Zwei scharfe C-Methyl-Singulets bei $\delta = 1.13$ und 1.30 ppm weisen ebenfalls darauf hin, daß die Verbindung entsprechend der Struktur 12 aus zwei nicht äquivalenten Hälften besteht. Das in Lit.⁹⁾, Abb. 9, wiedergegebene IR-Spektrum in KBr zeigt eine als Dublett ausgebildete mittelstarke Bande bei 1700 und 1718 cm^{-1} , die in neueren IR-Aufnahmen bei 1672 und 1692 cm^{-1} gefunden wurde. Für die Carbonylabsorption einer Struktur 7 oder 11 ist ihre Intensität zu gering, hingegen läßt sich diese Bande zwanglos der N-C-C-Schwingung der Struktur 12 zuordnen. Die Verbindung 16 zeigt eine entsprechende Bande bei 1686 cm^{-1} ¹⁵⁾.

3. Auch die zusätzlich noch in konzentrierter Schwefelsäure aufgenommenen UV- und NMR-Spektren lassen sich, ebenso wie das durch Zinkstaubreduktion gewonnene Hexahydroderivat 14, nur mit der Struktur 12 vereinbaren.

Das UV-Spektrum in konz. Schwefelsäure (ebenso in konz. Salzsäure) mit Maxima bei nm (lg ϵ): 240 (3.96), 245 (3.96) und 310 (4.10) entspricht der Absorption von zwei Indolenium-Chromophoren.

Das NMR-Spektrum in konz. Schwefelsäure (60 MHz, TMS als externer Standard) zeigt eine Verschiebung der Signale der beiden Aminoacetalprotonen von $\delta = 5.50$ bzw. 5.62 in CDCl_3 nach 7.0 bzw. 6.59 und zusätzlich zwei breite Signale bei 4.58 und 4.11 , die den aus der Säure stammenden Protonen an C-9a und C-18a zuzuordnen sind. Diese Signale fehlen, wenn man in konz. D_2SO_4 mißt.

Daraus folgt, daß in konzentrierter Säure das diquartäre Salz 13 vorliegt. Ein Dikation entsprechender Struktur erhält man auch aus dem Diepoxycidcarbazon 9 mit konzentrierter Säure¹²⁾. Mit Dreiding-Modellen kann ein Salz der Struktur 13 nur dann spannungsfrei und mit beweglichen Ringen C und C' aufgebaut werden, wenn die Protonen an C-9a und C-18a jeweils *cis*-ständig zur Methylgruppe der gleichen Molekülhälfte angeordnet sind. Das diquartäre Kation sollte deshalb die in Formel 13 angegebene relative Konfiguration besitzen.

4. Bei der Zinkstaubreduktion einer Lösung von 12 in konz. Salzsäure, in der 13 vorliegt, erhält man ein sauerstofffreies Hexahydroderivat 14, dessen Bruttoformel $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2$ durch die Analyse und das Massenspektrum (M^+ ber. 398.2722 , gef. 398.2731) bestätigt wird und dessen Struktur aus dem UV-Spektrum [Indolin-Absorption (in Methanol) mit Maxima bei nm (lg ϵ): 258 (4.40), 302 (3.81); in 5 N HCl Anilinium-Absorption durch Protonierung der beiden N-Atome], dem IR-Spektrum („Indolin-Bande“ bei 1605 cm^{-1} , keine NH-, OH- und Vinylbanden) und dem NMR-Spektrum folgt.

Im 60-MHz-NMR-Spektrum (in CDCl_3 , rel. zu TMS) liefern analoge Protonen der beiden Molekülhälften jeweils isochrone Signalpaare. Bei $\delta = 1.34$ findet man ein scharfes

¹⁵⁾ K. Bernauer, Helv. Chim. Acta 46, 197 (1963).

Singulett der beiden C-Methylgruppen, bei 3.55 ein Dublett ($J = 7$ Hz, 4H) der vier Protonen an C-9 und C-18 und bei 3.41 ein Dublett ($J = 4$ Hz, 2H) der beiden Protonen an C-17a und C-18b. Daraus folgt, daß das Hexahydroderivat in der Mesoform **14** (S_2 -Symmetrie) vorliegt, wobei die Kopplungskonstante von 4 Hz den Schluß zuläßt, daß die Protonen an C-17a und C-18b jeweils *cis*-ständig zu den Protonen an C-9a bzw. C-18a angeordnet sind.

Obwohl die spektroskopischen Befunde eine eindeutige Aussage gestatten, war es wünschenswert, den Nachweis, daß **12** aus zwei an C-3a und C-12a invers konfigurierten Hälften besteht, auch auf experimentellem Weg zu erbringen.

Dies ist durch den Einsatz optisch aktiver Ausgangsstoffe gelungen. Während die Reaktion des opt. akt. vinylogen Imidoylchlorids der absoluten Konfiguration **6a** mit dem an C-4a gleich konfigurierten opt. akt. Aldehyd **5a** ausschließlich zur Bildung des opt. akt. Diepoxydicarbazols **9a** und, durch teilweise Dehydratisierung von **9a** im salzsauren Reaktionsmedium, des C-Curarin-I-Chromophors **10a** führt^{12,13}, erhält man bei der Umsetzung von **6a** mit dem an C-4a invers konfigurierten opt. akt. Aldehyd **5b** die Verbindung **12** in einer Ausbeute von nunmehr 33% gegenüber maximal 8% bei der Umsetzung der Racemate **6** und **5**.

Bei dieser Reaktion beobachtet man folgende Besonderheiten:

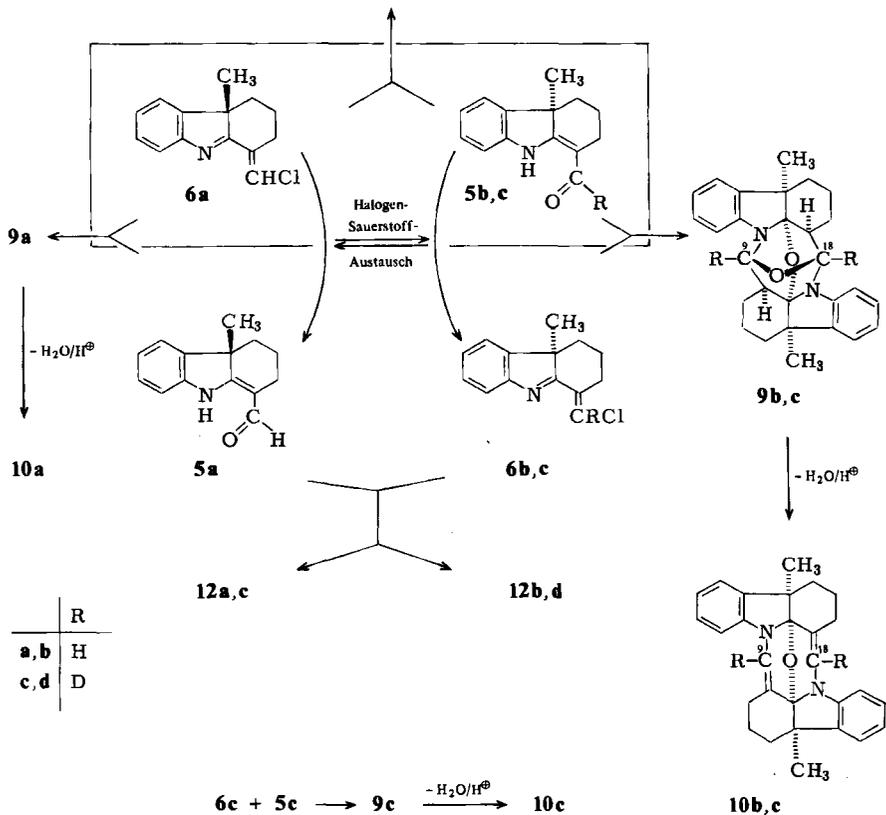
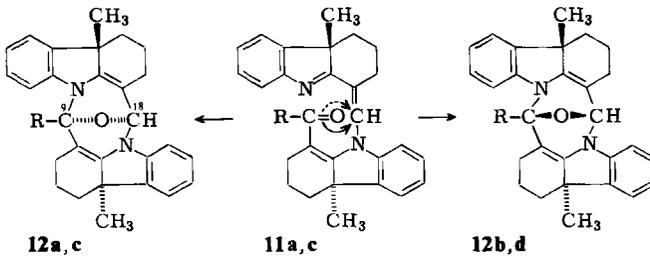
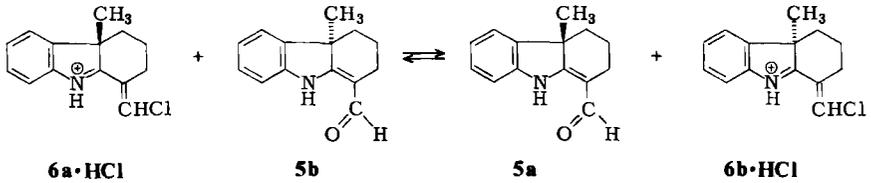
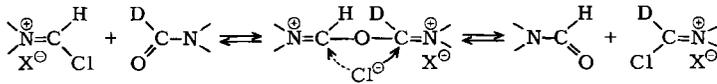
1. Die aus **6a** und **5b** gewonnene Verbindung **12** ist optisch inaktiv. Dieser Befund läßt sich so erklären, daß von der Zwischenstufe **11a** aus der Ringschluß der Sauerstoffbrücke mit gleicher Wahrscheinlichkeit in zwei Richtungen erfolgt, wobei in gleichen Ausbeuten die Antipoden **12a** und **12b** entstehen. Ein experimenteller Nachweis für diesen Reaktionsverlauf konnte durch die Umsetzung von **6a** mit der opt. akt. 1-Deuterioformyl-Verbindung **5c** erbracht werden. Bei einem Ringschluß der Sauerstoffbrücke in nur einer Richtung hätte man entweder **12c** oder **12d** erhalten, in deren NMR-Spektrum das Signal eines der beiden Aminoacetalprotonen hätte fehlen müssen. Tatsächlich erhält man jedoch ein Produkt, bei dem die Signale dieser beiden Protonen jeweils die Intensität $\frac{1}{2}$ H aufweisen, d. h., es liegt eine 1:1-Mischung von **12c** und **12d** vor, wobei **12d**, wie man durch Drehen der Formel um 180° in der Papierebene leicht erkennen kann, der an C-18 deuterierte „Antipode“ (streng genommen handelt es sich um Diastereomere) von **12c** ist.

2. Neben dem Racemat **12a** + **12b** erhält man bei der Umsetzung von **6a** mit **5b** auch das Diepoxydicarbazol **9** (12%), das, ausgenommen den Drehwert, in allen physikalischen Daten (UV, IR, NMR, Schmp., R_F -Wert) identisch mit dem Racemat **9**⁷⁾ und dem reinen Antipoden **9a**¹²⁾ ist (**9** und **9a** besitzen gleichen Schmp. und gleiche IR-Spektren). Ein Diepoxydicarbazol der Struktur **9**, jedoch mit zwei invers konfigurierten Zentren C-3a und C-12a, konnte dadurch ausgeschlossen werden. Die bei verschiedenen Wellenlängen gemessenen Drehwerte betragen jedoch nur ca. 50% der bei dem reinen Antipoden **9a**¹²⁾ festgestellten Drehwerte. Daraus folgt, daß dieses Diepoxydicarbazol aus einer Mischung seiner Antipoden **9a** und **9b** im Verhältnis etwa 3:1 besteht.

Dieser Befund läßt sich wie folgt erklären:

Neben der Umsetzung von **6a** mit **5b** zu dem Racemat **12a** + **12b** findet im salzsauren Reaktionsmedium auch gleichzeitig statt:

a) eine teilweise Hydrolyse des vinylogen Imidoylchlorids **6a** zu dem Aldehyd **5a** (nachgewiesen durch getrennte Behandlung von **6** mit verd. methanol. HCl-Lösung), der seinerseits mit noch vorhandenem **6a** zu **9a** reagiert, und

**10b, c**

b) ein Halogen-Sauerstoff-Austausch zwischen **6a** bzw. dessen Hydrochlorid **6a** · HCl und dem vinylogenen Formamid **5b**, wie er analog bereits früher zwischen Dimethylformamidchlorid und Dimethylformamid mit Hilfe von $[D_7]$ DMF experimentell nachgewiesen wurde¹¹⁾. Dadurch entsteht das Imidchlorid **6b**, das mit dem eingesetzten Aldehyd **5b** zu **9b** reagieren kann.

Diese Austauschreaktion, die als Konkurrenzreaktion zur Dimerisierung abläuft, spielt, wie auch der nachfolgend beschriebene experimentelle Nachweis zeigt, nur eine untergeordnete Rolle. Die Bildung des Racemats **12a** + **12b** etwa dadurch, daß aus **6a** und **5b** nur **12a** (oder nur **12b**) entsteht und der Antipode hierzu aus den Hydrolyse- bzw. Austauschprodukten **6b** und **5a**, ist damit nicht zu erklären, zumal bei verschiedenen Ansätzen immer ein optisch inaktives Racemat **12** gefunden wurde, während das Verhältnis von **9a** zu **9b** nicht genau reproduzierbar war und bei einem Überschuß an **5b** infolge verstärkten Halogen-Sauerstoff-Austauschs ein höherer Anteil an **9b** gefunden wurde. So erhält man beispielsweise bei einem Molverhältnis von **6a:5b** = 1:1.5 eine Mischung **9a** + **9b** im Verhältnis etwa 2:1.

Aus der Reaktionsmischung läßt sich weiterhin in geringer Ausbeute (ca. 1%) der C-Curarin-I-Chromophor **10** isolieren, der im salzsauren Reaktionsmedium durch Dehydratisierung von **9** entsteht und dessen Drehwerte anzeigen, daß er ebenfalls aus einer dem Verhältnis von **9a** zu **9b** entsprechenden Mischung seiner Antipoden **10a** und **10b** besteht. Bemerkenswert ist hierbei, daß sowohl der optisch reine Antipode **10a**¹³⁾ als auch die Mischung **10a** + **10b** im Gegensatz zu dem sehr leicht kristallisierenden Racemat **10** nur amorph isoliert werden konnten. Diese Eigenschaft wurde auch bei einigen anderen opt. akt. dimeren Verbindungen dieser Reihe beobachtet, z. B. bei den opt. akt. Zwischenprodukten **7a** und **11a**¹⁴⁾.

Neben der vorstehend beschriebenen Mischung **12c** + **12d** erhält man bei der Umsetzung äquimolarer Mengen von **6a** mit der 1-Deuterioformyl-Verbindung **5c** nach dem gleichen Reaktionsschema ein einheitlich kristallisierendes Diepoxycarbazol, das, wie sich übereinstimmend aus den Drehwerten und dem NMR-Spektrum ergibt (die rel. Intensität des Singulets der beiden Aminoacetalprotonen beträgt nur noch 1.5 H gegenüber 2H bei **9**), aus einer Mischung von **9a** und **9c** im Verhältnis etwa 3:1 besteht.

Ausgehend von den reinen opt. akt. Deuterium-Derivaten **5c** und **6c**, die bei der Zersetzung der Reaktionslösung mit Natronlauge nebeneinander entstehen, wenn man die Vilsmeier-Synthese von **5c** nicht in der üblichen Weise in überschüssigem Dimethylformamid, sondern in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, z. B. Benzol, ausführt¹¹⁾, wurden weiterhin die an C-9 und C-18 dideuterierten opt. akt. Verbindungen **9c** und **10c** dargestellt. Im NMR-Spektrum von **9c** fehlt das Singulett der beiden Aminoacetalprotonen von **9** bei $\delta = 5.37$ vollkommen, bei **10c** fehlt im Aromatenbereich ein zwei Protonen entsprechender Teil des Signals bei 6.70. Damit konnte die Vermutung bestätigt werden, daß dieses Signal im Spektrum von **10** den Vinylprotonen an C-9 und C-18 zuzuordnen ist⁷⁾.

Experimenteller Nachweis des Halogen-Sauerstoff-Austauschs zwischen **6a** und **5b** mit Hilfe der 1-Formyl-Verbindung **20**

Um einen experimentell eindeutigen Nachweis für den aufgrund der Drehwerte der Mischung **9a** + **9b** geforderten Halogen-Sauerstoff-Austausch zwischen **6a** und **5b** zu erbringen, wurde das Racemat des vinylogenen Imidoylechlorids **6** mit dem Racemat der be-

kannten 1-Formyl-Verbindung **20**¹⁶⁾ umgesetzt. Ein analoger Austausch zwischen **6** und **20** sollte hierbei über **21** und dessen Reaktion mit **20** zur Bildung des Indolinurethans **22** führen.

Dies ist auch der Fall. Nach chromatographischer Auftrennung der Reaktionsmischung erhält man 6% **22**, das sich in allen physikalischen Daten (UV, IR, Schmp. und Misch-Schmp., R_F -Werte) als identisch mit einem früher aus **21** und **20** gewonnenen Produkt¹⁶⁾ erwies. Daneben lassen sich (s. Reaktionsschema) die Verbindungen **9** (7%) und **10** (5%) sowie die neuen Dimeren **17** (22%) und **18** (10%) isolieren. Ein der Verbindung **12** entsprechendes Produkt aus zwei verschieden substituierten und verschieden konfigurierten Carbazolhälften konnte hierbei genauso wenig wie bei der Synthese von **22**¹⁶⁾ nachgewiesen werden.

Die Dimeren **17** und **18** lassen sich jeweils durch Behandlung mit 1 N methanolischer Salzsäure bis zu einem chromatographisch auftrennbaren Gleichgewichtsgemisch ineinander überführen.

Auch aus dem Indolinurethan **22**, dessen Dehydratisierung zu **24** unter ähnlichen Bedingungen bisher erfolglos versucht worden war¹⁶⁾, konnte nunmehr die Verbindung **24** mit dem Chromophor von C-Curarin-I gewonnen werden. Sie entsteht in allerdings nur geringer Ausbeute (1–2%), wenn man **22** mit Eisessig/Pyridin (100:15) zehn Minuten unter Rückfluß erhitzt. Daraus läßt sich ableiten, daß bei der Angliederung zusätzlicher Ringe D und D' an das Grundgerüst **9** bzw. **10** die hydratisierte Diepoxydicarbazolform **22** gegenüber dem C-Curarin-I-System **24** die offenbar thermodynamisch stabilere ist.

Die Diepoxydicarbazole **17** und **22** können, ebenso wie **9**¹²⁾, nach Lösen in konzentrierter Salz- oder Schwefelsäure und Eintropfen dieser Lösung unter Eiskühlung in 4 N NaOH unverändert zurückgewonnen werden. Aus **18** hingegen erhält man unter gleichen Bedingungen, analog der Umwandlung von **10** in **26**¹²⁾, ein zu **17** isomeres Diepoxydicarbazol **19**. (Für entsprechende Versuche mit **24** stand nicht genügend Substanz zur Verfügung.)

Dieses unterschiedliche Verhalten ist darauf zurückzuführen, daß Verbindungen vom Konfigurationstyp **9** (Protonen an C-9a und C-18a *cis*-ständig zueinander und zu den Substituenten an C-3a und C-12a) mit konzentrierten Säuren nur das diquartäre Kation **23**, Verbindungen mit C-Curarin-I-Chromophor (**10**) oder dem Konfigurationstyp **26** (Protonen an C-9a und C-18a *cis*-ständig zueinander und *trans*-ständig zu den Substituenten an C-3a und C-12a) dagegen nur das Dikation **25** bilden können. Die genaue Beweisführung, mit deren Hilfe die Ermittlung der relativen Konfigurationen der Zentren 9a und 18a von **9** und **26** gelang und die hier nicht wiederholt werden soll, findet man in Lit.¹²⁾

Aus den UV- und NMR-Spektren in konzentrierter Säure lassen sich für **22** und **17** ebenfalls Dikationen der Struktur **23**, für **18** und **19** ein solches der Struktur **25** ableiten: In den UV-Spektren in konz. Schwefelsäure (s. Tab. 1) sind bereits charakteristische Unterschiede zwischen **9**, **17** und **22** einerseits sowie **10** (oder **26**) und **18** (oder **19**) andererseits zu erkennen, diese beweisen zunächst aber nur, daß jeweils die Absorption von zwei Indoleninium-Chromophoren vorliegt, also **23** oder **25**.

¹⁶⁾ H. Fritz und G. Rubach, Liebigs Ann. Chem. **715**, 135 (1968).

Tab. 1. UV-Spektren in konz. Schwefelsäure, Maxima bei nm (lg ϵ)

9 ¹²⁾	240 (3.99)	246 (3.95)	295 (4.10)
17	241 (3.96)	247 (3.96)	305 (4.05)
22	242 (4.01)	248 (4.01)	313 (4.02)
10 oder 26 ¹²⁾	234 (4.07), breit		291 (4.15)
18 oder 19	234 (3.98), breit		295 (4.17)

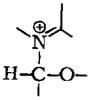
Tab. 2. NMR-Signale der Aminoacetal- bzw. Vinylprotonen an C-9 und C-18 (bei **22**: an C-9 und C-20) (60 MHz, TMS als externer Standard, δ -Werte in ppm)

	in CDCl ₃	in konz. H ₂ SO ₄
9 ¹²⁾	5.37	6.90
17	5.32 (s), 5.22 (s)	6.75, 6.70
22	5.42 ¹⁶⁾	6.83
10 ¹²⁾	6.70	} 9.23
26 ¹²⁾	5.24 (d, $J = 3$ Hz)	
18	ca. 6.70	} 9.05, breit
19	5.18 (d, $J = 3$ Hz) ^{a)} 5.08 (d, $J = 3$ Hz)	

^{a)} 100 MHz, rel. zu HMDSO.

Näheren Aufschluß erhält man aus den NMR-Spektren in konz. Schwefelsäure (Tab. 2).

Diese NMR-Spektren zeigen bei **17** und **22** ebenso wie bei **9** gegenüber der Aufnahme in CDCl₃ eine Tieffeldverschiebung der Aminoacetalprotonen um lediglich etwa 1.5 ppm

(s. Tab. 2), die nur mit der Partialstruktur , also dem Übergang in **23** zu vereinbaren ist.

Daraus folgt, daß **22**, bei dem die Konfiguration der Zentren 9a und 20a bisher noch offen war¹⁶⁾, und **17** dem gleichen, in den Formeln angegebenen Konfigurationstyp wie **9** zugehören. Die übereinstimmenden NMR-Spektren von **18** und **19** in konz. Schwefelsäure zeigen hingegen, ebenso wie diejenigen von **10** und **26**¹²⁾, eine Verschiebung der Signale der Aminoacetalprotonen von **19** bzw. der Vinylprotonen von **18** nach wesentlich tieferem Feld ($\delta \approx 9$ ppm) und beweisen damit die Partialstruktur $\oplus\text{N}=\text{C}-$, also den

Übergang in **25**. Daraus läßt sich für das zu **17** isomere Diepoxydicarbazol **19** die in der Formel angegebene relative Konfiguration ableiten. (Bei der Reaktionsfolge **10** + konz. H₂SO₄ → **25** + 4 N NaOH → **26** konnte durch Arbeiten mit konz. D₂SO₄ nachgewiesen werden, daß die aus der Säure stammenden Protonen an C-9a und C-18a von **25** bei dem Übergang in **26** in Position und Konfiguration unverändert bleiben¹²⁾.)

Weitere Strukturbeweise für **17**–**19** und **24**

Außer durch die gegenseitigen Umwandlungen und die der Konfigurationszuordnung dienenden Untersuchungen ist die Struktur der neuen Verbindungen vor allem durch folgende Befunde sichergestellt:

Alle Bruttoformeln sind durch Elementaranalysen und präzise Massenbestimmungen gesichert (s. Exp. Teil).

Die UV-Spektren in Methanol zeigen in **18** und **24** den für C-Curarin-I (**1**) und die Modellverbindung **10** typischen⁷⁾ indolin-ähnlichen Verlauf, bei **17** und **19** reine Indolin-Absorption (Tab. 3). In den IR-Spektren (keine NH- und OH-Banden) finden sich die in Tab. 3 aufgeführten charakteristischen Banden.

Tab. 3. UV-Spektren (Methanol, nm, lg ϵ) und IR-Spektren (KBr, cm^{-1}) von **17**–**19** und **24**

	UV-Maxima		Urethan- C=O	N–C=C	„Indolin-Bande“ (Anilinsystem)	Ether- bande
17	245 (4.33)	290 (3.72)	1704	–	1613	1195
19	251 (4.35)	295 (3.76)	1704	–	1605	1176
18	258 (4.36)	291 (4.04)	1703	1670	1607	–
24	257 (4.34)	292 (3.96)	1709	1677	1613	–

In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der vier Verbindungen (in CDCl_3 , 60 MHz, rel. zu TMS; bei **19**: 100 MHz, rel. zu HMDSO) tritt bei Normaltemperatur des Probenkopfes (34°C) eine Verdoppelung der Signale der *O*-Ethylseitenkette auf (Quartett bei $\delta \approx 4.1$, Triplett bei ≈ 1.2 ppm), die auch bei **22** gefunden und mit einer Rotationsbehinderung wahrscheinlich durch Ester- und nicht durch Amidmesomerie erklärt wurde¹⁶⁾. Ebenso wie bei **22** wird auch bei den Verbindungen **17**–**19** und **24** die Signalverdoppelung durch Temperaturerhöhung auf 70°C aufgehoben, beim Abkühlen der Probe erscheint sie wieder.

Bei den Verbindungen **18** und **24** mit dem Chromophor von C-Curarin-I findet man wie bei **1**⁶⁾ und **10**⁷⁾ im Aromatenbereich die Signale von 10 Protonen (8 Benzol- und 2 Vinylprotonen). Bei **17** erscheinen die Signale der beiden infolge verschiedener Substitution der Carbazolhälften nicht mehr äquivalenten Aminoacetalprotonen als Singulett bei $\delta = 5.22$ und 5.32 ppm (wie bei **9** und **22** keine merkliche Kopplung mit den benachbarten Protonen an C-9a und C-18a wegen eines Torsionswinkels zwischen 60 und 70°), bei **19** ist hingegen, ebenso wie bei **26**¹²⁾, eine Kopplung dieser Protonen mit den Protonen an C-9a und C-18a nachzuweisen, wodurch man zwei Dubletts ($J = 3$ Hz) bei 5.08 und 5.18 erhält. Die Verbindungen **17**, **18** und **19** zeigen zudem scharfe Singulett der 12a-Methylgruppen bei 1.07 , 1.13 bzw. 1.03 .

Herrn Professor Dr. H. Fritz bin ich für die Anregung zur Durchführung dieser Arbeit, die großzügige Förderung und das stete Interesse sehr dankbar.

Experimenteller Teil

UV: Bausch & Lomb, Spectronic 505; IR: Perkin-Elmer, Modell 21; $^1\text{H-NMR}$: Varian A 60 und HA 100; MS: Varian SM 1 B; Molrotationen: lichtelektrisches Zeiss-Polarimeter Modell 005. Schmelzpunkte: Kupferblock, nicht korrigiert. – Säulenchromatographie: Kieselgel Merck (0.05–0.2 mm); präparative Schichtchromatographie: Kieselgel Merck PF₂₅₄; DC: Woelm Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ (5×20).

1. (4aR)-4a-Methyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1-carbazolcarbaldehyd (**5b**): Aus 4a-Methyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-carbazol (**4**) wird analog Lit.¹⁷⁾ durch Antipodentrennung mit D-(–)-Weinsäure

¹⁷⁾ H. Fritz und E. Stock, Liebigs Ann. Chem. **721**, 82 (1969).

rechtsdrehendes (4*aR*)-4*a*-Methyl-2,3,4,4*a*-tetrahydro-1*H*-carbazol gewonnen, das nach den in Lit.⁹⁾ für die Racemate angegebenen Vorschriften zunächst in rechtsdrehenden (4*aR*)-4*a*-Methyl-2,3,4,4*a*-tetrahydro-9-carbazolcarbaldehyd und dann in rechtsdrehendes **5b** übergeführt wird.

(4*aR*)-4*a*-Methyl-2,3,4,4*a*-tetrahydro-9-carbazolcarbaldehyd: Schmp. 93°C. — Molrotationen (Methanol, $c = 4.7 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{Liter}^{-1}$): 365 nm: +2490°, 405: +1590°, 436: +1230°, 546: +616°, 578: +526°. Weitere analytische Daten in Lit.¹⁰⁾.

5b: Schmp. 107–108°C. — Molrotationen wie linksdrehendes **5a**¹³⁾, jedoch positive Werte. Weitere analytische Daten in Lit.¹⁰⁾.

2. (4*aS*)-1-Chlormethylen-4*a*-methyl-2,3,4,4*a*-tetrahydro-1*H*-carbazol (**6a**): Aus **5a**¹³⁾ mit POCl₃, wie in Lit.¹¹⁾, S. 166, für das Racemat **6** beschrieben. Schmp. 117°C (Zers.). — Molrotationen (Methanol, $c = 4.5 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{Liter}^{-1}$): 405 nm: +1483°, 436: +1035°, 546: +400°, 578: +324°. — Weitere analytische Daten in Lit.⁹⁾.

3. (4*aR*)-4*a*-Methyl-2,3,4,4*a*-tetrahydro-1-carbazoldeuteriocarbaldehyd (**5c**) und (4*aR*)-1-(Chlordeuteriomethylen)-4*a*-methyl-2,3,4,4*a*-tetrahydro-1*H*-carbazol (**6c**) werden gemeinsam aus (4*aR*)-4*a*-Methyl-2,3,4,4*a*-tetrahydro-9-carbazolcarbaldehyd (s. o.) nach der in Lit.¹¹⁾, S. 167, für die entsprechenden Racemate angegebenen Vorschrift dargestellt.

5c: Schmp. 109–110°C. — Molrotationen (Methanol, $c = 5.5 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{Liter}^{-1}$): 436 nm: +7640°, 546: +2325°, 578: +1875°.

6c: Schmp. 114–115°C (Zers.). — Molrotationen wie **6a** (s. o.), jedoch negative Werte; eventuelle Abweichungen liegen innerhalb der Meßfehlergrenze.

4. 3*a*,12*a*-Dimethyl-2,3,3*a*,10,11,12,12*a*,18-octahydro-1*H*,9*H*-9,18-epoxy[1,5]diazocino[3,2,1-*jk*:7,6,5-*j'k'*]dicarbazol (Racemat **12**)

a) Aus den Racematen **6** und **5** wie in Lit.⁹⁾ beschrieben. Dort wird **12** als „Aldehyd XXVII“ mit Schmp. 249°C bezeichnet. Die Aufarbeitung erfolgt besser nach der unter b) angegebenen Vorschrift. MS: M⁺ bei *m/e* = 408. Weitere analytische Daten in Lit.⁹⁾ (s. auch Text).

b) Aus den opt. akt. Verbindungen **6a** und **5b**: 464 mg **6a** und 426 mg **5b** werden in 60 ml Ether gelöst und über Nacht bei Raumtemp. belassen. Danach neutralisiert man die saure Reaktionslösung mit Triethylamin, zieht das Lösungsmittel ab und wäscht den Rückstand zur Entfernung von Triethylamin-hydrochlorid zweimal mit Wasser. Eine chromatographische Abtrennung von **12** ist nicht möglich, da sich **12** auf Kieselgel gelb verfärbt (möglicherweise Ringöffnung des säurelabilen Moleküls) und im DC (Kieselgel/Benzol) nicht punktförmig wandert, sondern vom Start aus über einen größeren Bereich verschmiert erscheint. Man trennt das aus Methanol leicht kristallisierende und dann schwer lösliche **12** am besten dadurch ab, daß man den Rückstand mehrfach in Methanol löst und jeweils ohne Erwärmen im Rotationsverdampfer eindampft. Nach Bildung einiger Kristalle gibt man wenig Methanol hinzu und läßt über Nacht stehen. Danach wird **12** abgesaugt, mit Methanol gewaschen und aus Dioxan/Methylenchlorid oder Dimethylformamid umkristallisiert. Ausb. 270 mg (33%).

Nach chromatographischer Auftrennung des eingedampften Filtrats und der Waschlösung mit Benzol an einer Kieselgel-Säule (2.5 cm × 40 cm) erhält man (DC-Kontrolle, s. R_F-Werte und Farbreaktionen) eine nicht genau reproduzierbare ca. 3:1-Mischung des C-Curarin-I-Chromophors **10a** + **10b** (10 mg, 1%) und des Diepoxydicarbazols **9a** + **9b** (100 mg, 12%). **10a** + **10b**: amorph (aus Aceton/Wasser), **9a** + **9b**: Schmp. 217°C (aus Aceton/Wasser). R_F-Werte (Benzol): **10** 0.65, **9** 0.49. Farbreaktionen mit Cer(IV)-sulfat-Lösung (2% in 1 N H₂SO₄): **10** blau, **9** rot. Weitere analytische Daten von **10** und **9** in Lit.⁷⁾. Die Molrotationen der linksdrehenden Mischung **10a** + **10b** und der rechtsdrehenden Mischung **9a** + **9b** betragen etwa 50% der bei den reinen Antipoden **10a**¹³⁾ bzw. **9a**¹²⁾ gefunden Werte.

5. Die Mischungen **12c** + **12d** (1:1), **9a** + **9c** (ca. 3:1) und **10a** + **10c** (ca. 3:1) erhält man aus äquimolaren Mengen **6a** und der opt. akt. 1-Deuterioformyl-Verbindung **5c** nach der unter 4. angegebenen Vorschrift und Aufarbeitung in etwa den gleichen Ausbeuten. **12c** + **12d** (1:1): Schmp. 242°C (Zers.). NMR s. Text. – **9a** + **9c**: Schmp. 209–213°C. NMR s. Text. Molrotationen etwa wie bei **9a** + **9b** (3:1). – **10a** + **10c**: amorph.

6. *3a,12a-Dimethyl-2,3,3a,9a,10,11,12,12a,17a,18,18a,18b-dodecahydro-1H,9H-[1,5]diazocino[3,2,1-jk:7,6,5-j'k']dicarbazol* (**14**): 200 mg **12** werden in 30 ml konz. Salzsäure gelöst und portionsweise mit Zinkstaub versetzt, bis die gelbe Farbe der Lösung verschwunden ist. Anschließend gießt man langsam unter Rühren und Zugabe von Eis in überschüssige 4 N NaOH (ca. 80 ml), extrahiert mehrmals mit Ether und chromatographiert den nach Abdampfen des Ethers verbleibenden Rückstand mit Benzol an Kieselgel (1.5 cm × 30 cm). Ausb. 90 mg (44%), Schmp. 229°C, R_F (Benzol) 0.70, rotviolette Farbreaktion mit Cer(IV)-sulfat-Lösung. UV, IR, NMR, MS: s. Text.

$C_{28}H_{34}N_2$ (398.6) Ber. C 84.37 H 8.60 N 7.03 Gef. C 84.16 H 8.44 N 6.91

7. Opt. akt. *9,18-Dideuterio-3a,12a-dimethyl-2,3,3a,11,12,12a,17a,18b-octahydro-1H,10H-17a,18b-epoxy[1,5]diazocino[3,2,1-jk:7,6,5-j'k']dicarbazol* (**10c**) und opt. akt. *9,18-Dideuterio-3a,12a-dimethyl-2,3,3a,9a,10,11,12,12a,17a,18,18a,18b-dodecahydro-1H,9H-9,18:17a,18b-diepoxy[1,5]diazocino[3,2,1-jk:7,6,5-j'k']dicarbazol* (**9c**) werden entweder aus äquimolaren Mengen **6c** und **5c** nach der unter 4b) angegebenen Vorschrift dargestellt oder direkt aus der bei der Vilmeier-Synthese von **5c** in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel (Benzol, Methylenchlorid) erhältlichen Mischung **5c** + **6c** (Lit.¹¹, S. 167) gewonnen. Hierzu dampft man den neutral gewaschenen Etherextrakt der mit Natronlauge zersetzten Reaktionsmischung ohne die dort beschriebene Zugabe von Triethylamin und Kieselgel (die eine Reaktion verhindern) bei 20°C im Rotationsverdampfer ein. Sofern schon dabei eine Umsetzung beginnt, die an einer Rotverfärbung der Lösung zu erkennen ist, unterbricht man das Eindampfen und läßt die Lösung einige h stehen. Andernfalls löst man den Rückstand in Ether (ca. 80 ml für 1 g Rohprodukt) und läßt über Nacht bei Raumtemp. stehen. Nach Neutralisation mit Triethylamin und Auftrennung wie unter 4b) erhält man **10c** und **9c** in Ausbeuten von ca. 2 bzw. 40%. **10c** läßt sich weiterhin aus **9c** nach dem in Lit.¹², S. 1636, angegebenen Verfahren durch Behandlung mit methanolischer Salzsäure gewinnen.

10c: amorph (aus Aceton/Wasser). – NMR: s. Text. – Molrotationen wie **10a**¹³), jedoch positive Werte; eventuelle Abweichungen liegen innerhalb der Meßfehlergrenze.

9c: Schmp. 224–225°C (aus Aceton/Wasser). – NMR: s. Text. – Molrotationen (Aceton; $c = 1.74 \cdot 10^{-2}$ mol · Liter⁻¹): 365 nm: –1740°, 405: –1163°, 436: –877°, 546: –398°, 578: –334°.

8. *12a-Methyl-1,2,3,9a,10,11,12,12a,17a,18a,18b,19,20,20a-tetradecahydro-9H,18H-9,18:17a,18b-diepoxyppyrolo[2,3-c][1,5]diazocino[3,2,1-jk:7,6,5-j'k']dicarbazol-1-carbonsäure-ethylester* (**17**) und *12a-Methyl-1,2,3,11,12,12a,17a,19,20,20a-decahydro-10H,18bH-17a,18b-epoxyppyrolo[2,3-c][1,5]diazocino[3,2,1-jk:7,6,5-j'k']dicarbazol-1-carbonsäure-ethylester* (**18**): 538 mg **6** und 713 mg 1-Formyl-Verbindung **20**¹⁶) in 50 ml Benzol werden über Nacht bei Raumtemp. belassen. Danach neutralisiert man mit Triethylamin, dampft ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Säule 4 cm × 50 cm). Die Reaktionsprodukte werden in der Reihenfolge **10**, **9**, **18**, **17** und **22** (gemeinsam mit Resten von **20**) eluiert. Bis zur Abtrennung von **10** und **9** verwendet man Benzol (DC-Kontrolle, s. unter 4b), anschließend Benzol/Ether (10:3). Das Indolinurethan **22** wird zweckmäßig vom begleitenden Aldehyd **20** durch erneute Säulenchromatographie oder präparative Schichtchromatographie mit Benzol/Isopropylalkohol (110:3) abgetrennt. Nach Eindampfen und Kristallisieren der betreffenden Fraktionen (DC-Kontrolle) erhält man 60 mg (5%) **10**⁷), 85 mg (7%) **9**⁷), 125 mg (10%) **18**, 270 mg (22%) **17** und 73 mg (6%) **22**. R_F -Werte in Benzol/Ether (10:3), Farbreaktionen mit Cer(IV)-sulfat-Lösung (2% in 1 N H₂SO₄): **18** 0.73, blau, **17** 0.65, rot, **22** 0.24, rot.

18: Schmp. 180°C (aus Aceton/Wasser). — MS: M^+ ber. 507.2522, gef. 507.2496. — UV, IR, NMR: s. Text.

$C_{32}H_{33}N_3O_3$ (507.6) Ber. C 75.71 H 6.55 N 8.28 Gef. C 75.52 H 6.48 N 8.31

17: Schmp. 212°C (aus Aceton/Wasser). — MS: M^+ ber. 525.2627, gef. 525.2609. — UV, IR, NMR: s. Text.

$C_{32}H_{35}N_3O_4$ (525.7) Ber. C 73.12 H 6.71 N 7.99 Gef. C 73.07 H 6.59 N 8.18

22: Schmp. 248°C (aus Ether/Methanol). Analytische Daten in Lit.¹⁶⁾.

9. *Isomeres Diepoxy-dicarbazol 19:* 100 mg **18** werden in 1.5 ml konz. Schwefelsäure gelöst und anschließend unter Zugabe von Eis vorsichtig in überschüssige 4 N NaOH getropft. Man extrahiert mit Ether, wäscht neutral und dampft ein. Kristallisation des Rückstandes aus Methanol liefert 73 mg farblose Kristalle vom Schmp. 214°C. — MS: M^+ ber. 525.2627, gef. 525.2651. — UV, IR, NMR: s. Text.

$C_{32}H_{35}N_3O_4$ (525.7) Ber. C 73.12 H 6.71 N 7.99 Gef. C 72.94 H 6.53 N 7.84

10. *1,2,3,10,11,11a,12,13,14,21,22,22a-Dodecahydro-19aH,20bH-19a,20b-epoxydipyrrolo[2,3-c:2',3'-p][1,5]diazocino[3,2,1-jk:7,6,5-j'k']dicarbazol-1,12-dicarbonsäure-diethylester (24):* 500 mg **22** werden in 45 ml Eisessig und 7 ml Pyridin 10 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten gießt man unter Zugabe von Eis in überschüssige 4 N NaOH, extrahiert mit Ether und chromatographiert den nach Abdampfen des neutral gewaschenen Ethers verbleibenden Rückstand mit Benzol/Ether (10:3) an Kieselgel (Säule 2.5 cm × 40 cm). Diejenigen Fraktionen, die **24** enthalten (DC-Kontrolle), werden nach Eindampfen erneut durch präparative Schichtchromatographie (zweimal in Benzol/Ether 10:3) aufgetrennt. Zur Extraktion der entsprechenden Zone verwendet man absol. Ether. Kristallisation aus Aceton/Wasser liefert ca. 10 mg **24** als farblose Kristalle vom Schmp. 302°C (im zugeschmolzenen Röhrchen, sonst Sublimation ab 290°C). — MS: M^+ ber. 606.2842, gef. 606.2873. — UV, IR, NMR: s. Text. — R_F in Benzol/Ether (10:3) 0.44 (**22**: 0.24), Farbreaktion mit Cer(IV)-sulfat-Lösung blau.

$C_{36}H_{38}N_4O_5$ (606.7) Ber. C 71.27 H 6.31 N 9.23 Gef. C 71.05 H 6.26 N 9.28

[190/76]