

Reaktionen an Indolderivaten, XXXV¹⁾

Die Konfigurationsabhängigkeit der Methylen-Lactam-Umlagerung

Josef Müller und Ekkehard Winterfeldt*

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

Eingegangen am 14. Juli 1977

Es wird gezeigt, daß Indolochinolizidin-Systeme mit *trans*-ständigen Wasserstoffen an C-3 und C-15 mit hoher Stereoselektivität die α -Methylen-Lactam-Umlagerung zu ungesättigten Lactamen mit *E*-konfigurierter exocyclischer Doppelbindung absolvieren.

Reactions with Indole Derivatives, XXXV¹⁾

The Dependence of the Methylene Lactam Rearrangement on the Configuration

Indoloquinolizidines having *trans*-orientated hydrogens at C-3 and C-15 are shown to rearrange highly stereoselectively into unsaturated lactams with an *E*-configured exocyclic double bond.

Anläßlich einer kürzlich durchgeführten Totalsynthese des Geissoschizins²⁾ hatten wir Gelegenheit, die Konformationen von Indolochinolizidinen mit exocyclischer Doppelbindung zu studieren³⁾ und kamen dabei zu dem Resultat, daß allgemein der Konfigurationstyp **1** überwiegend in der Konformation I und der Konfigurationstyp **2** in der Konformation II vorliegt.

Wir zeigten auch³⁾, daß der Grund dafür die in I' und II' deutlich erkennbare sterische Pressung der Seitenkette mit dem Substituenten an der Doppelbindung ist. II enthält eindeutig eine geringere sterische Hinderung als I (nur 1,3-diaxiale H-Wechselwirkung), so daß man vermuten kann, daß die Konfiguration **2** auch bei der die exocyclische Doppelbindung installierenden Methylen-Lactam-Umlagerung^{2,4)} (s. **3** → **4**) leichter erreicht werden sollte als die in den Naturstoffen dieses Typs normalerweise anzutreffende Konfiguration **1**.

Da biogenetische Studien zusätzlich zu dem Resultat führten⁵⁾, daß die Pflanze zum Aufbau der vielen Alkaloide vom Konfigurationstyp **1** sich ausschließlich einer Vorstufe mit *trans*-ständigen Wasserstoffen an C-3 und C-15 (Konfigurationstyp **3**) bedient*, haben wir die folgende synthetische Konzeption experimentell überprüft:

* Anmerkung bei der Korrektur: Diese Vorstellung ist allerdings auf Grund einer neuen Arbeit – J. Stöckigt und M. H. Zenk, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1977, 646 – zu revidieren.

¹⁾ XXXIV. Mitteil.: V. U. Ahmad, K.-H. Feuerherd und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 110, 3624 (1977).

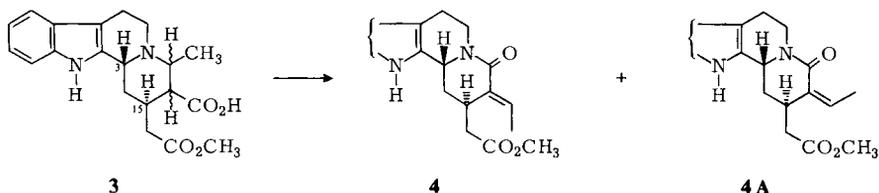
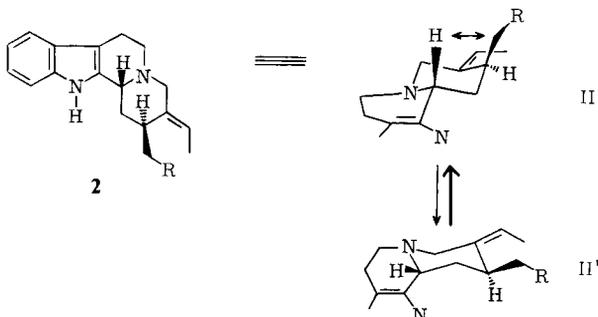
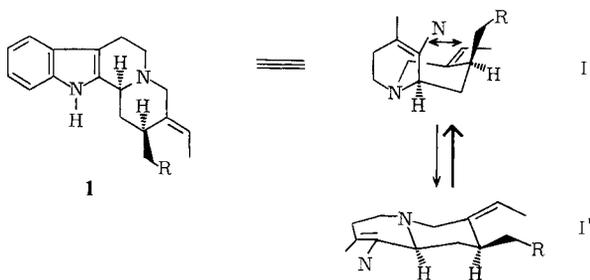
²⁾ B. Hachmeister, D. Thielke und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 109, 3825 (1976).

³⁾ G. Rackur und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 109, 3837 (1976).

⁴⁾ D. Thielke, J. Wegener und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 108, 1791 (1975).

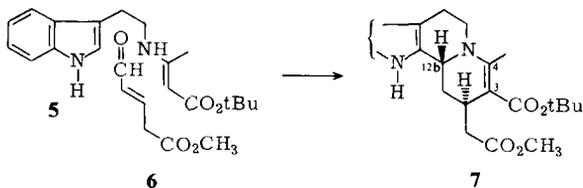
⁵⁾ A. R. Battersby, A. R. Burnett und G. Parsons, J. Chem. Soc. C 1969, 1193.

Findet man einen Weg, die Vorstufe **3** mit *trans*-ständigen Wasserstoffen an C-3 und C-15 stereoselektiv zu erzeugen, so sollte man unter milderen Bedingungen als bei den entsprechenden Verbindungen mit *cis*-Wasserstoffen an C-3 und C-15 die α -Methylen-Lactam-Umlagerung zu **4** durchführen können, so daß mit hoher Stereoselektivität⁴⁾ noch zusätzlich eine gute chemische Ausbeute einhergehen sollte. Anschließend wird man dann mit der im allgemeinen leicht und mit verschiedenen Methoden durchführbaren Epimerisierung an C-3⁴⁾ zum *cis*-Konfigurationstyp **1** gelangen. Fazit: Bei Vorliegen der „falschen“ Konfigurationskombination der sp^3 -Zentren an C-3 und C-15 werden zunächst die sp^2 -Zentren mit hoher Stereoselektivität erzeugt; später wird die „falsche“ Konfiguration an C-3 korrigiert.

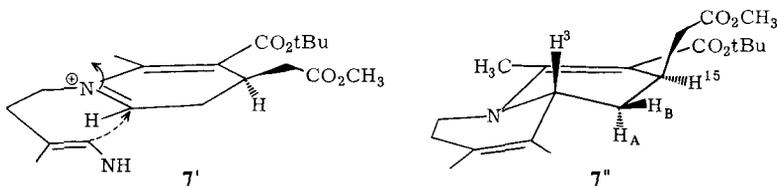


Im ersten Teil wird also die Synthese der Verbindung **3** bzw. äquivalenter Moleküle mit *trans*-ständigen Wasserstoffen an C-3 und C-15 zu bewerkstelligen sein. Die Konfiguration der beiden anderen sp^3 -hybridisierten Zentren (geschlängelte C–H-Bindung) ist unerheblich, da unsere vorangegangenen Arbeiten zeigen^{2,4)}, daß unabhängig von

dieser Anordnung bei der α -Methylen-Lactam-Umlagerung eine *E*-konfigurierte exocyclische Doppelbindung resultiert.



Vereinigt man das Enamin **5** aus Tryptamin und Acetessigsäure-*tert*-butylester mit dem durch Photolyse von α -Pyrone in Methanol⁶⁾ darstellbaren Glutacon- α -aldehyd-säure-methylester (**6**), so erhält man über die Sequenz Michael-Addition – Cyclohalb-acetalbildung – Cyclisierung (**7**) mit hoher Stereoselektivität nur das gewünschte, spontan kristallisierende Stereoisomere **7**.



Der Grund dafür ist sicher in dem senkrecht zur Iminiumsalzbindung erfolgenden nucleophilen Angriff der Indolkomponente zu sehen, der von der Seite erfolgen sollte, die der Essigesterseitenkette abgewandt ist, so daß die Protonen an den tertiären Zentren *trans*-ständig werden.

Die in **7''** wiedergegebene Konfiguration und Konformation des sterisch einheitlichen Cyclisierungsproduktes wird am überzeugendsten durch das Kernresonanzspektrum belegt, das das axiale Proton H_A bei relativ hohem Feld ($\tau = 8.30$) als zu Dubletts aufgespaltenes Triplet mit einer großen Kopplungskonstante für das Triplet (12 Hz, H_A/H_B , H_A/H^3) und einer kleinen für das Dublett zeigt (4 Hz, H_A/H^{15}).

Stabilisiert wird diese Konformation durch den auf die vinyloge Urethanstruktur zurückzuführenden ausgeprägten Doppelbindungscharakter der exocyclischen Bindung zur *tert*-Butylestergruppe, die dann als quasi-exocyclische Doppelbindung in bekannter Weise⁷⁾ die axiale Einstellung der benachbarten Essigesterseitenkette auslöst.

Für die entsprechenden Stereoisomeren mit *cis*-ständigen Wasserstoffen an C-3 und C-15 wurde erwartungsgemäß ausschließlich ein Quartett mit großen Kopplungskonstanten für H_A registriert⁸⁾, so daß mit Hilfe dieses Signals eine recht einfache Konfigurationszuordnung in der Reihe dieser tetracyclischen vinylogenen Urethane möglich ist.

Boranatreduktion überführt dann das Enamin **7** in das gewünschte Gemisch der stereoisomeren *tert*-Butylester von **3**. Eine Auftrennung in die sterisch einheitlichen Isomeren und deren Konfigurationszuweisung wurde zwar durchgeführt⁹⁾, ist aber für die Folge-

⁶⁾ W. H. Pirkle und L. H. McKendry, J. Am. Chem. Soc. **91**, 1179 (1969).

⁷⁾ F. Johnson und D. T. Dix, J. Am. Chem. Soc. **93**, 5931 (1971); weitere Literatur s. dort.

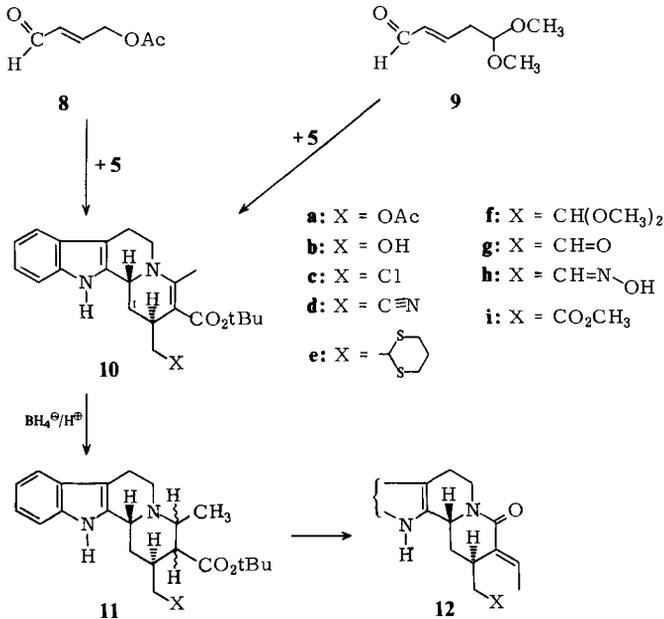
⁸⁾ Diplomarbeit H. Ernst, Technische Univ. Hannover 1976.

⁹⁾ Dissertation J. Müller, Technische Univ. Hannover 1977.

schritte ohne Bedeutung und soll daher hier nicht im Detail diskutiert werden. Protonenkatalysierte Esterspaltung ergibt die Säure **3**, die dann beim Erhitzen in Acetanhydrid als Hauptprodukt das sofort kristallisierende Lactam **4** liefert. Aus der Mutterlauge kann durch Chromatographie nur eine relativ geringe Menge des stereoisomeren Lactams **4A** abgetrennt werden. Die Stereoisomerenverteilung (80:20) und die Gesamtausbeute (51%) zeigen, daß **3** tatsächlich das geeignetere Edukt für die stereoselektive Synthese des *E*-konfigurierten ungesättigten Lactams ist, denn aus den an C-3 und C-15 stereoisomeren Vorstufen wird bei einer Gesamtausbeute von 40% nur eine Stereoisomerenverteilung von 70:30 erzielt, und es ist hier eine Säulenchromatographie zur Stereoisomerentrennung notwendig²⁾.

Dieses Resultat wurde noch an einigen anderen Verbindungen der allgemeinen Struktur **11** überprüft, die ebenfalls aus den vinylogenen Urethanen **10** durch Boranatreduktion dargestellt werden können.

Die Ausgangsmaterialien wurden durch Vereinigung von **5** mit den ungesättigten Aldehyden **8**¹⁰⁾ bzw. **9**¹¹⁾ und anschließende Standard-Modifikationen erhalten (s. Exp. Teil).

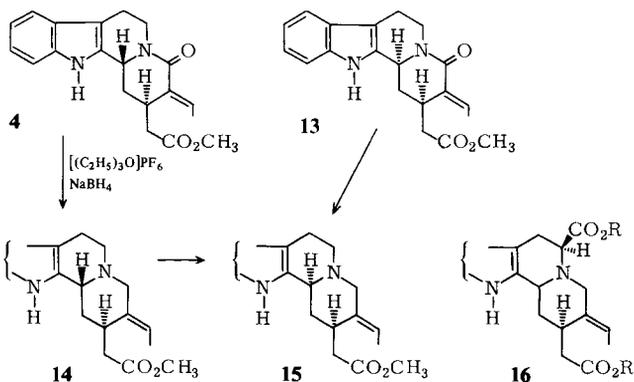


Da in der chemischen Ausbeute und Stereoselektivität nur das Nitril **11d** mit dem korrespondierenden Ester bei der Umlagerung zu **12d** konkurrieren kann, scheidet die anderen Derivate für die präparative Nutzung aus.

¹⁰⁾ M. J. Berenguer und J. Castells, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 493.

¹¹⁾ S. M. Makin und V. M. Likhoshesterov, *Zh. Org. Khim.* **1**, 832 (1965) [*Chem. Abstr.* **63**, 8298 g (1965)].

Wie für **13** von uns ²⁾ angegeben, läßt sich auch **4**, das in seinen spektroskopischen Daten charakteristisch von **13** verschieden ist ¹²⁾, durch die Sequenz Meerwein-Reagenz – Boranatreduktion ¹³⁾ selektiv in den Ester **14** überführen.



Wie bei **4** registriert man auch hier deutliche Unterschiede zum bekannten Ester **15**. Während das Massenspektrum durch Molmasse und Fragmentierungsmuster **14** als Stereoisomeres von **15** ausweist, zeigt das IR-Spektrum jetzt bei **14** in Übereinstimmung mit unseren früheren Beobachtungen ³⁾ eindeutig eine Bohlmann-Bande ¹⁴⁾, womit gezeigt ist, daß auch hier vorwiegend der Konformationstyp II vorliegt. Erwartungsgemäß ist dann auch im NMR-Spektrum das Signal des Protons an C-3 zu so hohem Feld verschoben, daß es im Berg der CH_2 -Signale verschwindet, während das entsprechende Proton bei **15** wie für *cis*-Chinolizidine typisch bei $\tau = 5.68$ als breites Signal registriert wird ¹⁵⁾.

Die Überführung von **14** in **15** wird durch Dehydrierung und Boranatreduktion in bekannter Weise ¹⁶⁾ herbeigeführt. Leider ist in diesem letzten Schritt die Stereoselektivität sehr unbefriedigend, so daß wir jetzt diese Sequenz auf die aus Tryptophanester hervorgehenden und das biogenetische Geschehen wahrscheinlich besser simulierenden Ester **16** ausdehnen wollen. Hier ist zu erwarten, daß die β -ständige Estergruppe den α -Angriff des Hydrid-Ions an das Iminium-Zentrum zur selektiven Bildung des Konfigurationstyps **15** begünstigen sollte.

Wir danken den *Farbwerken Hoechst AG* und der *BASF Aktiengesellschaft*, Ludwigshafen, für großzügige Chemikalien- und Lösungsmittelspenden. Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* gebührt Dank für entscheidende finanzielle Förderung dieses Vorhabens (Projekt Wi 206/27).

Herrn Dr. L. Grotjahn und Herrn Dr. H. M. Schiebel von der GBF, Stöckheim, sind wir für die Aufnahme hochaufgelöster Massenspektren zu Dank verpflichtet.

¹²⁾ Charakteristisch ist der Unterschied vom Proton an C-3, das in **4** bei $\tau = 4.60$, in **13** dagegen bei 4.90 in Resonanz tritt. Ebenfalls unterscheiden sich die Resonanzen der olefinischen Protonen $\tau = 2.94$ (**4**) und 3.1 (**13**).

¹³⁾ R. F. Borch, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 61.

¹⁴⁾ F. Bohlmann, *Chem. Ber.* **91**, 2157 (1959).

¹⁵⁾ M. Uskokovic, H. Bruderer, C. V. Planta, T. Williams und A. Brossi, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 3364 (1964).

¹⁶⁾ E. Winterfeldt, H. Radunz und T. Korth, *Chem. Ber.* **101**, 3172 (1968).

Experimenteller Teil

IR-Spektren: In Chloroform bzw. als KBr-Preßling, Perkin Elmer 457. – UV-Spektren: In Methanol, Beckman DB-GT. – Protonenresonanzspektren: Varian HA 100, Tetramethylsilan als Locksubstanz, ^{13}C -NMR-Spektren: Bruker WH 90-Gerät. Die elektronisch integrierten Protonenzahlen stehen in Klammern. – Massenspektren: CH-5 der Firma Varian MAT bei 70 eV und bei den jeweils angegebenen Temperaturen. – Chromatographie: Kieselgel, Akt.-St. II (Korngröße 0.15–0.3 mm), Dünnschichtchromatographie: Methylenchlorid/5% Methanol als Laufmittel. – Schmelzpunkte: Kofler-Bank, in vielen Fällen Zersetzungspunkte. – Die Analysen verdanken wir Frau E. Jirotkova im mikroanalytischen Labor des Organisch-Chemischen Instituts der Technischen Universität Hannover.

3-tert-Butoxycarbonyl-4-methyl-1,2,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-2 β -essigsäuremethylester (7): 30 g (0.1 mol) des Enamins **5**⁴⁾ löste man in 150 ml absol. Acetonitril und versetzte mit 16.0 g (0.125 mol) des ungesättigten Aldehyds **6**⁶⁾. Nach Zufügen von 6 ml Eisessig ließ man 1 h bei Raumtemp. stehen, goß dann in 500 ml Wasser, neutralisierte vorsichtig mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid. Nach Trocknen über Natriumsulfat verdampfte man das Solvens i. Vak. und filtrierte den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ether/Petrolether). Ausb. 10.2 g (25%), Schmp. 158 °C (Ether).

UV (Methanol): λ_{max} 225, 298 nm ($\epsilon = 26900, 33800$). – IR (KBr): 3390 (NH), 1735 (C=O), 1650 cm^{-1} (C=C). – NMR (CDCl_3): NH $\tau = 1.87$ [1] breit, arom. H 2.42–2.98 [4] m, Chinolizidin-H (C_{12b}) 5.49 [1] dd ($J = 11$ und 3 Hz), OCH_3 6.26 [3] s, CH_3 7.52 [3] s, axiales H_A 8.30 [1] dt ($J = 4$ und 12 Hz), tert-Butyl 8.49 [9] s. – MS (320 °C): M^{\oplus} 410 ME (52%), 354 (48), 309 (100), 281 (50), 279 (31), 235 (30).

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ (410.5) Ber. C 70.22 H 7.37 N 6.98 Gef. C 70.06 H 7.25 N 6.76

Auf die gleiche Weise gewann man 2 β -Acetoxymethyl-4-methyl-1,2,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-3-carbonsäure-tert-butylester (**10a**): Schmp. 163 °C (Ether), Ausb. 16.5 g (40%). – UV (Methanol): λ_{max} 225, 295 nm ($\epsilon = 31900, 30200$). – IR (KBr): 3390 (NH), 1740 (C=O), 1650 cm^{-1} (C=C). – NMR (CDCl_3): NH $\tau = 1.91$ [1] breit, arom. H 2.41–2.95 [4] m, Chinolizidin-H (C_{12b}) 4.41 [1] dd ($J = 10$ und 2 Hz), CH_2O 5.84 [2] d ($J = 7$ Hz), CH_3 7.53 [3] s, CH_3CO 8.41 [3] s, axiales H an C-1 8.23 [1] dt ($J = 4$ und 12 Hz), tert-Butyl 8.49 [9] s. – MS (140 °C): M^{\oplus} 410 ME (100%), 354 (52), 309 (92), 208 (75), 250 (54).

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ (410.5) Ber. C 70.22 H 7.37 N 6.98 Gef. C 69.71 H 7.60 N 6.58

2 β -(2,2-Dimethoxyethyl)-4-methyl-1,2,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-3-carbonsäure-tert-butylester (**10f**): Farbloses Öl, Ausb. 9.4 g (23%). Da dieses ölige Acetal nicht zufriedenstellend zu charakterisieren war, wurde es durch Boranat-Eisessig-Reduktion in das kristalline Dihydroacetal übergeführt. Allgemein liefern alle diese Reduktionen (s. u.) zwei Stereoisomere (rel. Konfiguration an C-3 und C-4), die für die anschließende Methylen-Lactam-Umlagerung ohne Trennung verwendet werden konnten. Zur Charakterisierung trennte man jedoch das Hauptprodukt durch Chromatographie ab. Allgemeine Vorschrift: Zu 0.01 mol des vinylogenen Urethans, gelöst in 40 ml Eisessig, gab man unter Rühren und bei Eiskühlung portionsweise 3 g Natriumborant. Nach 30 min (UV-Kontrolle!) neutralisierte man mit gesättigter Sodalösung, extrahierte mit Methylenchlorid, trocknete mit Natriumsulfat und chromatographierte nach Abdampfen des Solvens i. Vak. an Kieselgel (Laufmittel: Ether).

2 β -(2,2-Dimethoxyethyl)-4 β -methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-3 α -carbonsäure-tert-butylester (**11f**): Ausb. 2.35 g (95%), Schmp. 168 °C (Ether). – UV (Methanol): λ_{max} 290, 281, 223 nm (qualitativ). – IR (CHCl_3): 3480 (NH), 2800 (trans-Chinolizidin), 1725 cm^{-1} (C=O). – NMR (CDCl_3): NH $\tau = 2.25$ [1] s, arom. H 2.48–3.04 [4] m, Acetal-H 5.51 [1] t ($J = 6$ Hz), axiales H an C_{12b} 6.43 [1] dd ($J = 10$ und 2 Hz), OCH_3 6.62 [3] s, 6.63 [3] s, tert-

Butyl 8.59 [9] s, CH₃ 8.68 [3] d (*J* = 7 Hz). — MS (270°C): M[⊕] 428 ME (100%), 413 (49), 398 (56), 372 (79), 351 (55), 342 (63), 285 (95), 281 (57), 211 (69), 169 (74).

C₂₅H₃₆N₂O₄ (428.6) Ber. C 70.07 H 8.47 N 6.54 Gef. C 69.77 H 8.40 N 6.35

3 α -*tert*-Butoxycarbonyl-4 β -methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin-2 β -essigsäure-methylester (**11i**): Ausb. 2.6 g (63%), Schmp. 106–107°C (Ether). — UV (Methanol): λ_{\max} 290, 281, 222 nm (qualitativ). — IR (CHCl₃): 3480 (NH), 2790 (*trans*-Chinolizidin), 1750 cm⁻¹ (C=O). — NMR (CDCl₃): NH τ = 2.05 [1] s breit, arom. H 2.49–3.01 [4] m, OCH₃ 6.24 [3] s, Chinolizidin-H (C_{12b}) 6.35 [1] dd (*J* = 11 und 4 Hz), *tert*-Butyl 8.53 [9] s, CH₃ 8.66 [3] d (*J* = 7 Hz). — MS (210°C): M[⊕] 412 ME (62%), 356 (100), 339 (31), 311 (23), 270 (36), 171 (61).

C₂₄H₃₂N₂O₄ (412.5) Ber. C 69.88 H 7.82 N 6.79 Gef. C 69.91 H 7.79 N 6.75

2 β -Acetoxymethyl-4 β -methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin-3 α -carbonsäure-*tert*-butylester (**11a**): Ausb. 2.5 g (61%), Schmp. 135–137°C (Ether). — UV (Methanol): λ_{\max} 290, 282, 223 nm (qualitativ). — IR (KBr): 3390 (NH), 2800 (*trans*-Chinolizidin), 1730 cm⁻¹ (C=O). — NMR (CDCl₃): NH τ = 2.01 [1] s breit, arom. H 2.48–3.02 [4] m, CH₂O 5.72 [2] d (*J* = 7 Hz), CH₃CO 8.63 [3] s, *tert*-Butyl 8.49 [9] s, CH₃ 8.79 [3] d (*J* = 7 Hz). — MS (200°C): M[⊕] 412 ME (75%), 354 (100), 339 (27), 269 (86), 212 (56), 170 (39).

C₂₄H₃₂N₂O₄ (412.5) Ber. C 69.88 H 7.82 N 6.79 Gef. C 69.60 H 7.91 N 6.63

Aus diesen Verbindungen werden die Derivate **11b**, **c**, **d**, **e** und **h** durch die folgenden Operationen dargestellt.

2 β -Hydroxymethyl-4 β -methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin-3 α -carbonsäure-*tert*-butylester (**11b**): 1.0 g **11a** rührte man in einer Lösung von 400 mg Kaliumhydroxid in 30 ml Methanol 30 min bei 50°C und goß nach Abkühlen auf Raumtemp. in 150 ml Wasser. Nach mehrfacher Extraktion mit Methylenchlorid, Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdampfen des Solvens i. Vak. kristallisierte der Rückstand aus Ether/Aceton, 740 mg (83%), Schmp. 168°C.

UV (Methanol): λ_{\max} 290, 281, 223 nm (qualitativ). — IR (KBr): 3410 (OH, NH), 2795 (*trans*-Chinolizidin), 1715 cm⁻¹ (C=O). — NMR ([D₆]Aceton): NH τ = 0.31 [1] s breit, arom. H 2.60–3.20 [4] m, CH₂O 6.29 [2] d (*J* = 7 Hz), *tert*-Butyl 8.63 [9] s, CH₃ 8.73 [3] s. — MS (340°C): M[⊕] 370 ME (62%), 314 (100), 227 (79), 169 (66).

C₂₂H₃₀N₂O₃ (370.5) Ber. C 71.33 H 8.16 N 7.56 Gef. C 71.23 H 8.40 N 7.32

2 β -Chlormethyl-4 β -methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin-3 α -carbonsäure-*tert*-butylester (**11c**): 740 mg **11b** kochte man zusammen mit 530 mg Triphenylphosphin in einer Mischung aus 10 ml 1,2-Dichlorethan und 4 ml Tetrachlormethan 1 h unter Rückfluß. Nach Eindampfen i. Vak. trennte man das Chlorid **11b** von den polaren Bestandteilen durch Filtration an Kieselgel ab (Eluierung mit Ether/Petrolether 1:1) und erhielt nach Kristallisation aus Ether 570 mg (74%) Chlorid **11c** vom Schmp. 173°C.

UV (Methanol): λ_{\max} 290, 280, 222 nm (qualitativ). — IR (KBr): 3400 (NH), 2800 (*trans*-Chinolizidin), 1725 cm⁻¹ (C=O). — NMR (CDCl₃): NH τ = 2.14 [1] s, arom. H 2.46–2.98 [4] m, *tert*-Butyl 8.54 [9] s, CH₃ 8.67 [3] d (*J* = 7 Hz). — MS (250°C): M[⊕] 386 ME (46%), 330 (98), 315 (28), 245 (81), 211 (100), 170 (51).

C₂₂H₂₇ClN₂O₂ (386.9) Ber. C 68.30 H 7.03 N 7.24 Gef. C 68.11 H 7.66 N 7.10

2 β -Cyanmethyl-4 β -methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin-3 α -carbonsäure-*tert*-butylester (**11d**): 386 mg **11c** wurden mit 100 mg Natriumcyanid in 6 ml wasserfreiem Dimethylformamid 1.5 h bei 100°C gerührt. Nach Eingießen in Wasser und Extraktion mit Methylenchlorid trocknete man über Magnesiumsulfat und verdampfte das Solvens i. Vak. Der Rückstand kristallisierte aus Ether/Aceton: 250 mg (68%), Schmp. 213°C.

UV (Methanol): λ_{\max} 291, 280, 222 nm (qualitativ). — IR (KBr): 3360 (NH), 2250 (Nitril), 2800 (*trans*-Chinolizidin), 1725 cm^{-1} (C=O). — NMR (CDCl_3): NH $\tau = 2.05$ [1] breit, arom. H 2.51–2.98 [4] m, *tert*-Butyl 8.58 [9] s, CH_3 8.74 [3] d ($J = 7$ Hz). — MS (200°C): M^{\oplus} 379 ME (98%), 323 (100), 305 (50), 236 (58), 183 (70), 169 (71).

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ (379.5) Ber. C 72.79 H 7.70 N 11.07 Gef. C 72.33 H 7.63 N 10.99

In noch besserer Ausbeute (71%) konnte dieses Nitril aus dem Aldoxim **11h** auf dem folgenden Weg bereitet werden. 40 mg des Aldoxims (s. u.) wurden zusammen mit 500 mg Triphenylphosphin in einer Mischung aus 0.6 ml Triethylamin, 2 ml Tetrachlormethan und 10 ml 1,2-Dichlorethan 1 h bei 50°C gerührt. Man verdampfte dann das Solvens i. Vak., filtrierte den Rückstand mit Ether an Kieselgel und erhielt so 265 mg des Nitrils **11d**, dessen spektroskopische und analytische Daten mit denen des oben beschriebenen Produkts übereinstimmten.

2 β -(1,3-Dithian-2-ylmethyl)-4-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**11e**): 500 mg **11f** rührte man mit 20 Tropfen 1,3-Propanedithiol in 20 ml CHCl_3 1 h bei Raumtemp. Unter Eiskühlung wurden nun 30 Tropfen BF_3 -Etherat zugegeben und die Reaktionsmischung 1 d bei 0°C stengelassen. Nach Zugabe von 50 ml eiskalter 7proz. wäßriger Kaliumhydroxid-Lösung wurde mehrere Male mit Ether ausgeschüttelt. Beim Einengen kristallisierte **11e** aus. Ausb. 370 mg (67%).

UV (Methanol): λ_{\max} 290, 281, 223 nm (qualitativ). — IR (KBr): 3410 (NH), 2800 (*trans*-Chinolizidin), 1725 (C=O), 745 cm^{-1} (*o*-disubst. Aromat). — NMR (CDCl_3): NH $\tau = 2.26$ [1] s, arom. H 2.48–3.01 [4] m, Thioacetal-H 5.88 [1] tr ($J = 7$ Hz), *tert*-Butyl 8.56 [9] s, CH_3 8.69 [3] d ($J = 7$ Hz). — MS (240°C): M^{\oplus} 472 ME (100%), 414 (71), 413 (69), 398 (19), 328 (40), 280 (36), 211 (27), 169 (29).

2 β -[2-(Hydroxyimino)ethyl]-4-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**11h**): 400 mg **11f** rührte man in 20 ml Acetonitril nach Zusatz von 300 mg Glyoxylsäure und 5 Tropfen konz. Salzsäure 15 min bei Raumtemp. Es wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, mit Methylenchlorid extrahiert und nach Trocknen über Magnesiumsulfat i. Vak. eingedampft. Nach Kristallisation aus Ether gewann man 310 mg (87%) des Aldehyds **11g** vom Schmp. 181–182°C. — NMR (CD_3COCD_3): Aldehyd-H $\tau = 0.21$ [1] t ($J = 1.5$ Hz). — MS (210°C): M^{\oplus} 382 ME (89%).

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ (382.5) Ber. C 72.21 H 7.91 N 7.32 Gef. C 72.04 H 8.04 N 7.11

Dieser Aldehyd (400 mg) wurde in der üblichen Weise mit 500 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 10 Tropfen Pyridin in 10 ml wasserfreiem Ethanol in das Oxim übergeführt; Ausb. 83% (350 mg) aus Ether, Schmp. 208°C (Zers.).

UV (Methanol): λ_{\max} 290, 281, 222 nm (qualitativ). — IR (KBr): 3400 (NH), 1730 cm^{-1} (C=O). — NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): NH $\tau = -0.62$ [1] breit, arom. H 2.59–3.26 [4] m, *tert*-Butyl 8.60 [9] s, CH_3 8.74 [3] d ($J = 7$ Hz). — MS (210°C): M^{\oplus} 397 ME (69%), 380 (57), 341 (95), 323 (70), 281 (100), 169 (68).

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ (397.5) Ber. C 69.50 H 7.86 N 10.57 Gef. C 69.44 H 7.97 N 10.49

(3 β)-3-Ethyliden-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-2-essigsäure-methylester (**12i** = **4**): 412 mg **11i** (Stereoisomerengemisch) wurden zur Spaltung des *tert*-Butylesters in einer Mischung von 5 ml Trifluoressigsäure und 45 ml Eisessig 1 h unter Rückfluß erhitzt. Man verdampfte dann das Solvens i. Vak. und rauchte mehrfach i. Vak. mit Methylenchlorid ab. Der Rückstand wurde in 20 ml frisch destilliertem Acetanhydrid aufgenommen und erneut 1 h zum Sieden erhitzt (Rückfluß). Man dampfte i. Vak. ein, nahm sodann in 10 ml einer Lösung von Natriummethylat in Methanol (2%) auf, rührte 30 min bei Raumtemp., goß anschließend in 30 ml 2 N Citronensäure und extrahierte mit Methylenchlorid. Die Methylenchloridlösung wurde mit

verd. Sodalösung und gesättigter Natriumchloridlösung neutral geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann das Solvens i. Vak. verdampft. Dabei kristallisierte das *E*-konfigurierte Lactam zum größten Teil aus. Insgesamt erhielt man 41% **4** vom Schmp. 192°C.

UV (Methanol): λ_{\max} 290, 281, 222 nm (qualitativ). – IR (KBr): 3410 (NH), 1740 (C=O), 1665, 1600 cm^{-1} (ungesättigtes Lactam). – NMR (CDCl_3): NH $\tau = 1.98$ [1] s breit, arom. H 2.44 bis 3.04 [4] m, olefin. H 2.94 [1] q ($J = 7$ Hz), OCH_3 6.23 [3] s, CH_3 8.16 [3] d ($J = 7$ Hz), 3-H 4.60 [1] m. – MS (310°C): M^{\oplus} 338 ME (100%), 295 (22), 265 (48), 263 (45), 237 (46), 184 (47).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (338.4) Ber. C 70.98 H 6.55 N 8.28 Gef. C 70.01 H 6.47 N 8.12

Aus der Mutterlauge gewann man durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ether) in einer Ausb. von 10% das stereoisomere, *Z*-konfigurierte Lactam (**4A**), Schmp. 218°C.

UV (Methanol): λ_{\max} 290, 281, 223 nm (qualitativ). – IR (KBr): 3410 (NH), 1735 (C=O), 1660, 1600 cm^{-1} (ungesättigtes Lactam). – NMR (CDCl_3): NH $\tau = 2.02$ [1] s breit, arom. H 2.36–2.95 [4] m, olefin. H 3.97 [1] q ($J = 7$ Hz), OCH_3 6.28 [3] s, CH_3 7.84 [3] d ($J = 7$ Hz). – MS (320°C): M^{\oplus} 338 ME (100%), 295 (27), 265 (36), 263 (32), 237 (34), 184 (23).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (338.4) Ber. C 70.98 H 6.55 N 8.28 Gef. C 70.90 H 6.59 N 8.21

Auf die gleiche Weise wurde auch das entsprechende *E*-konfigurierte (*3E*)-3-Ethyliden-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]indolizin-2 β -acetonitril (**12d**) als Hauptprodukt der Methylen-Lactam-Umlagerung in einer Ausbeute von 37% gewonnen. Schmp. 236°C (Ether/Aceton).

UV (Methanol): λ_{\max} 290, 280, 224 nm (qualitativ). – IR (KBr): 3410 (NH), 2250 (C \equiv N), 1665, 1600 cm^{-1} (ungesättigtes Lactam). – NMR (CDCl_3): NH $\tau = 1.21$ [1] s breit, arom. H 2.04 bis 3.05 [4] m, olefin. H 2.91 [1] m, CH_3 8.31 [3] d ($J = 7$ Hz). – MS (280°C): M^{\oplus} 305 ME (100%), 309 (14), 277 (46), 265 (76), 169 (40).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ (305.4) Ber. C 74.72 H 6.27 N 13.76 Gef. C 74.61 H 6.34 N 13.78

(*3E*)-3-Ethyliden-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-2 β -essigsäure-methylester (**14**): 1 mmol **4** versetzte man in 15 ml wasserfreiem Methylenchlorid mit dem 15fachen Überschuß an Triethylxonium-hexafluorophosphat und rührte einen Tag unter Stickstoff bei Raumtemp. Dann gab man zu dieser Lösung 10 ml wasserfreies Ethanol und trug in kleinen Portionen 500 mg trockenes Natriumborant ein. Es wurde dann in 2 N Citronensäure eingegossen, zweimal mit Ether extrahiert, der Ether verworfen, dann mit gesätt. Sodalösung alkalisch gemacht, mit Methylenchlorid extrahiert und das Solvens i. Vak. verdampft. Der Rückstand (187 mg = 58%) kristallisierte aus Ether, und die Daten erwiesen sich als identisch mit in der Literatur publizierten¹⁷⁾. Schmp. 134°C (Ether), Lit.¹⁷⁾ 134–136°C.

IR (CHCl_3): 3480 (NH), 2800 (*trans*-Chinolizidin), 1730 cm^{-1} (C=O). – NMR (CDCl_3): NH $\tau = 1.94$ [1] breit, arom. H 2.44–3.05 [4] m, olefin. H 4.51 [1] q ($J = 7$ Hz), CH_3 8.35 [3] d ($J = 7$ Hz), OCH_3 6.29 [3] s.

(*3E*)-3-Ethyliden-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-2 β -essigsäure-methylester (**15**) = Geissoschizinester: 50 mg **14**, gelöst in 5 ml Eisessig, versetzte man so lange bei Raumtemp. tropfenweise mit einer bei Raumtemp. gesättigten Lösung von Bleitetraacetat in Eisessig, bis das typische Indol-UV-Spektrum in das Dihydroharman-Spektrum übergegangen ist (220, 356 nm). Es wurde dann sofort unter Eiskühlung portionsweise Natriumborant zugefügt, bis wieder das ursprüngliche Indol-UV-Spektrum auftrat. Es wurde eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid und gesättigter Sodalösung aufgenommen und mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat verdampfte man das Solvens i. Vak. und trennte durch präp. SC. Auf diese Weise erhielt man das bekannte²⁾ Geissoschizin in einer Ausbeute von 5%.

¹⁷⁾ K. Yamada, K. Aoki, T. Kato, D. Uemura und E. E. van Tamelen, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1974, 908.