

Reaktionen an Indolderivaten, XLIII<sup>1)</sup>**Der sterische Verlauf von Michael-Additionen an  $\alpha$ -Methylenlactame**

Hansgeorg Ernst, Eckhard Ottow, Hans-Gert Recker  
und Ekkehard Winterfeldt\*

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

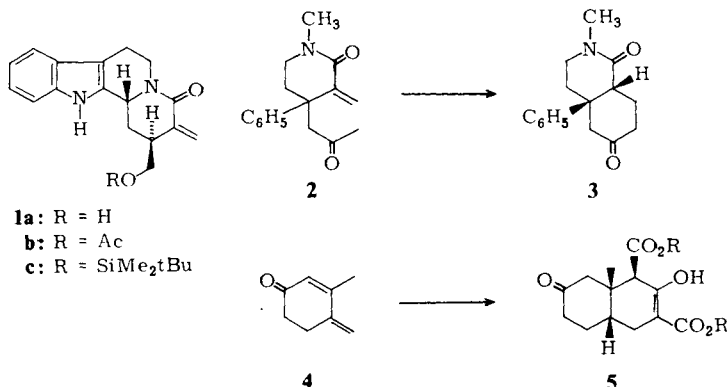
Eingegangen am 8. Oktober 1980

Die Stereoselektivität der Michael-Addition von  $\alpha$ -Methylenlactamen **1** zu den Derivaten **6, 7** wird in Abhängigkeit vom Michael-Donator überprüft. Auch der Einfluß eines benachbarten Substituenten erweist sich als wichtig. Sterische wie elektronische Effekte können zu hoher Stereoselektivität Anlaß geben. Intramolekulare Additionen sind nicht durchführbar.

**Reactions with Indole Derivatives, XLIII<sup>1)</sup>****The Stereochemistry of Michael Additions to  $\alpha$ -Methylene-lactams**

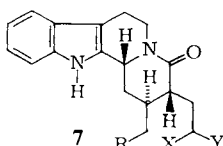
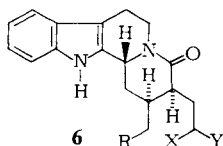
The stereoselectivity of Michael additions to  $\alpha$ -methylene-lactams **1** leading to the derivatives **6, 7** is investigated in dependence on Michael donors. The influence of a neighbouring substituent proves to be important. Intramolecular additions are not observed.

Vorstehend<sup>1)</sup> beschreiben wir die Darstellung des ungesättigten Lactams **1**, das als attraktives Startmaterial für Michael-Additionen angesehen werden muß. Da **1** einfach darzustellen ist, ein starres Molekül repräsentiert und wegen der hohen Variationsbreite der Gruppe OR das Studium sterischer wie elektronischer Nachbargruppeneffekte sowie der intramolekularen Addition ermöglicht, schien es für stereochemische Untersuchungen besonders gut geeignet.



Zwar gibt es Untersuchungen zum *trans*-Additionsmechanismus dieser Reaktionen<sup>2,3,4</sup>, aber über exocyclische ungesättigte Carbonylverbindungen mit einem eventuell dirigierenden  $\alpha$ -Substituenten liegen keine systematischen Studien vor. Bei intramolekularer Michael-Cyclisierung des Ketons **2** erhielt *Rapoport*<sup>5</sup>) nach kurzer Reaktionszeit erwartungsgemäß das *cis*-verknüpfte Lactamketon **3**, und auch *Irie* und Mitarbb.<sup>6</sup>) gewannen das *cis*-Decalinsystem **5**, als sie Acetondicarboxonester zweifach an das Dienon **4** addierten. In beiden Fällen legt der intramolekulare Additionsschritt den Erfordernissen des 6-Ring-Übergangszustandes entsprechend die *cis*-Konfiguration fest.

Um bei allen Michael-Donatoren unter standardisierten Bedingungen mit einem Protonenacceptor geringer Nucleophilie arbeiten zu können, wählten wir die Kombination Kalium-*tert*-butylat in absolutem Dimethylformamid und führten die Reaktion bei Raumtemperatur durch. Im allgemeinen war nach 24stündigem Rühren vollständige Reaktion des Ausgangsmaterials und Bildung von zwei Reaktionsprodukten festzustellen (DC-Analyse). Lediglich im Falle des Malononitrils und des Cyanessigsäuremethylesters ist nur ein Reaktionsprodukt erkennbar. Die Produkte sind weniger polar als das Ausgangsmaterial und aufgrund ihrer unterschiedlichen Polarität durch Kristallisation bzw. Chromatographie trennbar (s. exp. Teil). Bei Verwendung des (Phenylthio)essigsäuremethylesters wird stets eine Mischung der Acetate ( $R = OAc$ ) und der entsprechenden Carbinole ( $R = OH$ ) als direktes Reaktionsprodukt gefunden, so daß zur Vereinheitlichung eine Behandlung mit Natriummethylat angeschlossen und auf diese Weise das gesamte Reaktionsprodukt in die Carbinole übergeführt wurde. Die Konfigurationsstabilität der Acetate unter den Reaktionsbedingungen wurde mit getrennten reinen Stereoisomeren sichergestellt, so daß in diesem Fall die Ermittlung des *cis,trans*-Verhältnisses an den Carbinolen vorgenommen werden kann.



X = Y		R	X			Y	R	X			Y	R
<b>a</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	<b>g</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> tBu	OAc	<b>m</b>	C≡N	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OAc		
<b>b</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OAc	<b>h</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> tBu	OSiMe <sub>2</sub> tBu	<b>n</b>	C≡N	C≡N	OAc		
<b>c</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OSiMe <sub>2</sub> tBu	<b>i</b>	CO <sub>2</sub> tBu	CO <sub>2</sub> tBu	OAc	<b>o</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OH		
<b>d</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	<b>j</b>	CO <sub>2</sub> tBu	CO <sub>2</sub> tBu	OSiMe <sub>2</sub> tBu	<b>p</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl		
<b>e</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OTos	<b>k</b>	CO <sub>2</sub> tBu	CO <sub>2</sub> tBu	Cl	<b>q</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C≡N		
<b>f</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C≡N	<b>l</b>	CO <sub>2</sub> tBu	CO <sub>2</sub> tBu	C≡N						

Die chemischen Ausbeuten und das Stereoisomerenverhältnis sind für einige Michael-Donatoren in Tab. 1 angegeben. Die Daten sind durch jeweils mehrere Additionsreaktionen überprüft, das Isomerenverhältnis ist ausgezeichnet reproduzierbar.

Nimmt man vorweg, daß das Cyanessigester-Addukt sich bei der Überführung in den korrespondierenden Malonester als der polareren Verbindungsserie zugehörig erweist (s. u.), so lehren diese Experimente:

1. Im Prinzip sind beide Stereoisomeren **6** und **7** durch Michael-Addition erreichbar.
2. Die polarere Verbindung **7m** wird bei Verwendung des relativ „schlanken“ Nucleophils Cyanessigeste als einziges Produkt erhalten.
3. Mit zunehmendem Raumanpruch des Michael-Donators nimmt der Anteil des weniger polaren Stereoisomeren **6** zu, und es überwiegt bei Di-*tert*-butylmalonat deutlich.

Tab. 1. Gesamtausbeuten und Stereoselektivitäten der Additionen von Malonesterderivaten an das Lactam-Acetat **1b**

Addukt	X	Y	Chemische Ausb.	Stereoselektivität 7:6
<b>6, 7b</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	92 %	2.2:1
<b>g</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> tBu	75 %	1:1
<b>i</b>	CO <sub>2</sub> tBu	CO <sub>2</sub> tBu	83 %	1:1.25
<b>m</b>	C≡N	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	81 %	b)
<b>n</b>	C≡N	C≡N	33 %	b)
<b>o<sup>a)</sup></b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	82 %	2.3:1

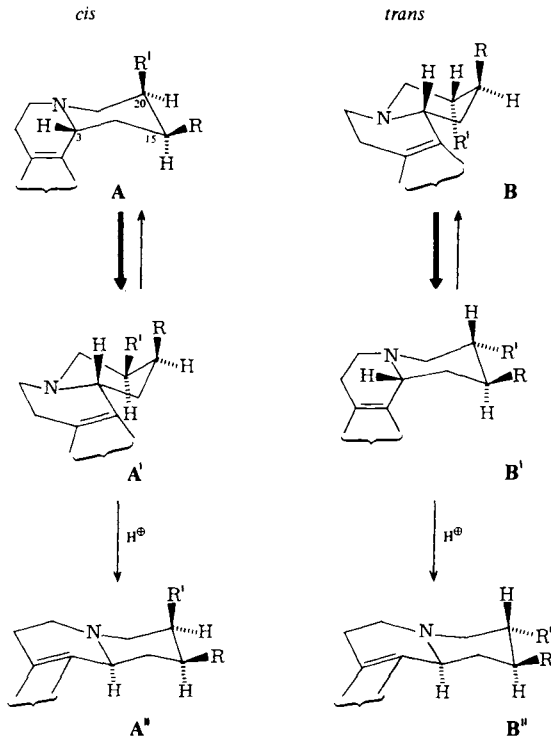
a) Verhältnisanalyse durch präp. DC. – b) Nur ein Produkt isoliert.

Beide Stereoisomeren sind unter den Bedingungen der Reaktion und gegenüber sehr viel höheren Alkoholatkonzentrationen absolut stabil. Basenkatalysierte Epimerisierungen können also sicher ausgeschlossen und somit die Produkte als die der kinetischen Reaktionssteuerung deklariert werden.

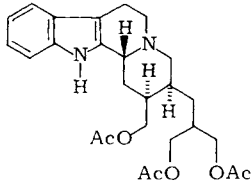
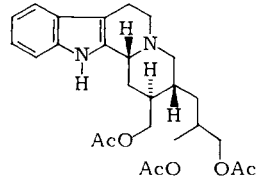
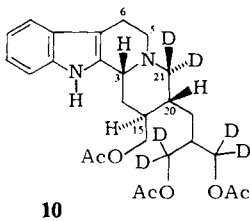
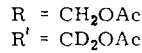
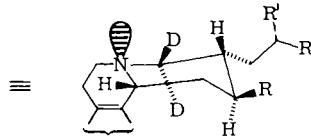
Einen ersten Hinweis auf protonenkatalysierte Epimerisierung erhielt man bei dem Versuch, das Cyanessigeste-Addukt durch Behandlung mit methanolischer Salzsäure in den entsprechenden Malonester zu überführen. Man isoliert zwar dabei das polarere Malonesteraddukt, jedoch in etwa gleicher Menge eine neue Verbindung, die vom zweiten weniger polaren C-20-Epimeren (Alkaloidzahlweise, s. Formel **10**), deutlich verschieden ist. Nachdem protonenkatalysierte C-3-Epimerisierungen bei Indolochinolizidinen und Indolochinolizidinonen wohlbekannt sind<sup>7)</sup>, muß also hier eine Konfigurationsänderung stattgefunden haben. In der Tat liefert das polarere Malonester-Addukt in Trifluoressigsäure exakt das gleiche Produktgemisch nach Hydrolyse des Acetates. Das weniger polare Additionsprodukt geht sogar überwiegend in das korrespondierende C-3-Epimere über, wenn es 4h bei Raumtemperatur in Trifluoressigsäure aufgehoben wird. Die neuen Isomerisierungsprodukte müssen also *cis*-ständige Protonen an C-3 und C-15 aufweisen. Um die relativen Konfigurationen dieser vier Verbindungen zuzuordnen und die gut etablierten IR-<sup>8)</sup> und NMR-Kriterien<sup>9)</sup> einschließlich der <sup>13</sup>C-Daten<sup>10)</sup> für die Konfigurationszuweisung ausnutzen zu können, wurden die vier Substanzen zu den entsprechenden Indolochinolizidinen reduziert. Ein Studium der denkbaren Konformationen lehrt nämlich rasch, daß zwischen der 15,20-*cis*-Serie (**A**, **A'**, **A''**) und der korrespondierenden *trans*-Serie (**B**, **B'**, **B''**) eine Entscheidung aufgrund der Vorzugskonformationen leicht sein sollte.

Während in der *cis*-Serie die *trans*-Chinolizidin-Konformation **A'** deutlich überwiegen wird, ist bei der *trans*-Anordnung mit der *cis*-Chinolizidin-Konformation **B'** zu

rechnen, da hier beide Reste äquatorial orientiert sind. In der 3-Epi-Serie ist dann in beiden Fällen – **A''** wie **B''** – ein *trans*-Chinolizidin zu erwarten. Man reduzierte somit die Lactamester **6b** bzw. **7b** mit Lithiumaluminiumhydrid und acetylierte anschließend, um die sehr polaren Triole in die besser handhabbaren Triacetate **8** und **9** zu überführen.



Die Aussagen sind eindeutig bei dem Reaktionsprodukt **8** der weniger polaren Serie. Kräftige Bohlmann-Banden im IR-Spektrum, eine entsprechende chemische Verschiebung des Chinolizidinprotons sowie des für die Ringverknüpfungsanalyse besonders wichtigen C-6 lassen keinen Zweifel, daß ein *trans*-Chinolizidin vorliegt. Beim Reduktionsprodukt der polareren Serie dagegen sind die Informationen zunächst widersprüchlich. Obwohl die Verbindung, wie man für ein *cis*-Chinolizidin erwarten soll, erheblich polarer ist als das eben beschriebene *trans*-Chinolizidin, zeigt sie deutliche Bohlmann-Banden, und das Chinolizidin-Proton an C-3 ist ebenfalls nicht sicher zuzuordnen. Da aber in dem Bereich, wo es zu suchen ist, das sehr große Signal der vielen Protonen neben den Acetatgruppen auftritt, besteht die Möglichkeit, daß es darunter z. T. verborgen ist. Um dieses Problem und auch das der unerwarteten Bohlmann-Banden zu lösen, reduzierte man mit deuteriertem Lithiumalanat, und an der dann anfallenden Verbindung **10** sind in der Tat zweifelsfreie Aussagen möglich.

**8** (weniger polar)**9** (polarer)**10****10'**

Alkaloidzählweise

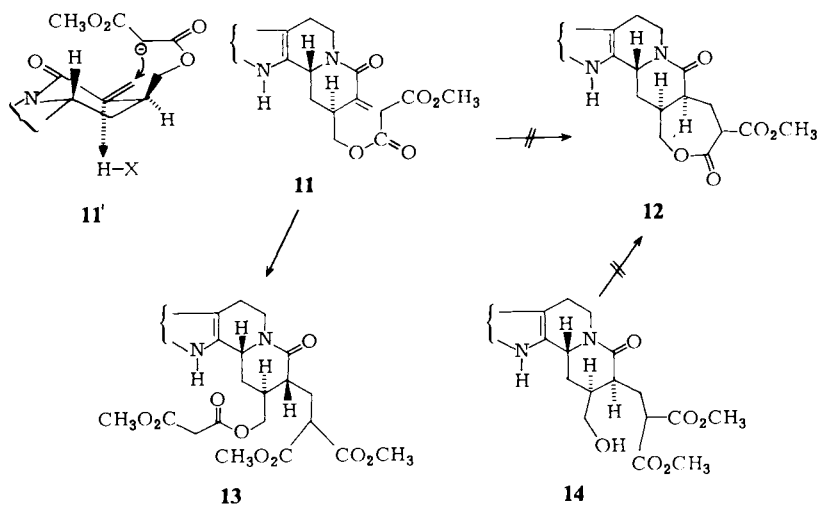
Einmal ist in dieser Verbindung das Chinolizidinproton an C-3 deutlich bei  $\tau = 5.98$  als verbreitertes Triplet auszumachen, und es ist auch die erhoffte Verschiebung der Bohlmann-Bande in dem C-D-Bereich ( $2050 \text{ cm}^{-1}$ ) deutlich zu erkennen. In diesem Falle ist also das axiale zum freien Elektronenpaar am Stickstoff anticoplanare Wasserstoffatom einer  $\text{CH}_2$ -Gruppe (C-21) für die Bohlmann-Bande verantwortlich. Normalerweise haben *cis*-Chinolizidine wohl so eine hohe konformative Mobilität, daß starre Festlegung einer solchen C-H-Bindung zum freien Elektronenpaar am Stickstoff nicht gewährleistet ist. Im hier vorliegenden Fall indessen würde jedes konformative Ausweichen aus **10'** die günstige diäquatoriale Anordnung der Substituenten verändern, und somit hat man es hier mit einer besonders starren *cis*-Konformation zu tun. Schließlich bestätigt auch das  $^{13}\text{C}$ -Spektrum diese Zuordnung durch die typische Verschiebung des diagnostisch wichtigen C-6 ( $\delta 19.9 \text{ ppm}$ ).

Nachdem für die Produkte der protonenkatalysierten Epimerisierung aufgrund ihrer Spektren (s. exp. Teil) klar die *trans*-Chinolizidin-Konformation folgt, ist die relative Konfiguration aller Chinolizidone aufgeklärt. Die weniger polaren Michael-Addukte haben die 15,20-*cis*-, die polareren die 15,20-*trans*-Konfiguration, d. h. die Verbindungen der 15,20-*trans*-Serie sind mit ausgezeichneter Stereoselektivität zu gewinnen, bei der *cis*-Anordnung muß man zunächst noch mit Gemischen vorlieb nehmen (s. Tab. 1).

Eine naheliegende Möglichkeit, evtl. auch die 15,20-*cis*-Verbindungen als einziges Reaktionsprodukt zu gewinnen, bietet sich über eine intramolekulare Führung des Additionsprozesses.

Akzeptiert man den *trans*-Additionsmechanismus, so wäre der Malonsäureester **11** ein guter Kandidat für den in **11'** angegebenen Reaktionsverlauf, bei dem der Donator vom Nachbarsubstituenten in die Methylenlactamgruppierung „hineingereicht“ wird und dadurch zum  $\epsilon$ -Lacton **12** Anlaß geben sollte. Obwohl ein solcher endo-trigonaler

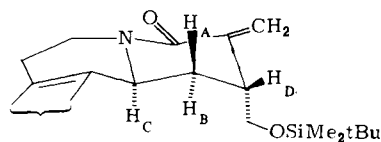
Verlauf nach Baldwin<sup>11)</sup> möglich sein sollte, ließ sich, ausgehend von **11**, keine Michael-Cyclisierung erzwingen. Daß die Angliederung eines solchen  $\epsilon$ -Lactons bei diesem Ringsystem große Schwierigkeiten macht, zeigt ebenfalls die Tatsache, daß eine Lactonbildung auch von dem Hydroxyester **14** ausgehend unter gar keinen Umständen gelingt. Um zu zeigen, daß an **11** prinzipiell Michael-Additionen möglich sind, fügten wir Malonester hinzu, wobei nach kurzer Zeit die ausschließliche Bildung des 15,20-*trans*-substituierten Michael-Adduktes, das durch Umesterung in eine Verbindung zu geordneter Konfiguration übergeführt wurde, zu beobachten war.



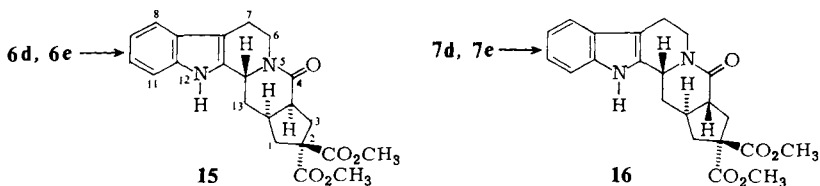
Dieses Resultat ist noch von weitergehender Bedeutung, zeigt es doch, daß der sterische Ausgang der Michael-Addition auch von der Qualität der Nachbargruppe abhängig ist. Während beim Acetat ein 2.2: 1-Verhältnis von *trans*- zu *cis*-substituierten Verbindungen gewonnen wird, liefert nun also das Malonat stereoselektiv die 15,20-*trans*-disubstituierte Verbindung. Diese Beobachtung regt dazu an, auch andere Variationen dieses Substituenten zu studieren.

Um möglichst große Unterschiede im sterischen Anspruch und auch im elektronischen Verhalten sicherzustellen, wurden das freie Carbinol **1a** und der *tert*-Butyldimethylsilylether **1c** eingesetzt. Beide Verbindungen liefern mit ausgezeichneter Stereoselektivität und guten chemischen Ausbeuten ausschließlich die Produkte der 15,20-*trans*-Serie. Selbst bei Addition von Di-*tert*-butylmalonat an den Silylether gelingt diese Addition noch durch Rühren bei Raumtemperatur, und während beim korrespondierenden Acetat **1b** mit diesem Michael-Donator der 15,20-*cis*-Anteil besonders hoch war, ist in diesem Falle keine Spur dieses Stereoisomeren zu entdecken. Es ist also beim Silylether keine Abhängigkeit vom Raumanspruch des Michael-Donators mehr feststellbar. Diese Abweichung vom Verhalten des Acetats könnte damit gedeutet werden, daß die beiden Verbindungen aus verschiedenen Konformationen heraus reagieren. Diese Möglichkeit kann zur Zeit noch nicht ausgeschlossen werden, es ist aber zu betonen, daß die Kernresonanzdaten des Silylethers ebenfalls die Konformation **1c'** bele-

gen, wie sie auch für das entsprechende Acetat vorgefunden wurde<sup>11</sup>. Wiederum ist das Signal des Hochfeld-Protons  $H_A$  besonders informativ, da es als dreifaches Dublett die für diese Konformation zu erwartenden Kopplungskonstanten zeigt ( $J_{AB} = 13$ ;  $J_{AC} = 11$ ;  $J_{AD} = 4.5$  Hz). Erwartungsgemäß bietet sich  $H_B$  als ein Doppeltriplett dar mit der großen AB-Kopplung von 13 Hz und den beiden identischen Kopplungen  $J_{BC}$  und  $J_{BD}$  von 4.5 Hz. Wenn auch diese Daten die Vorzugskonformation **1c'** für diesen Silylether sichern, so ist damit dennoch keine Aussage über den Übergangszustand bei der Michael-Addition zu machen. Um definierte Aussagen über den detaillierten Verlauf bei unterschiedlichen Donatoren und verschiedenen Edukten machen zu können, werden weitere Studien unter Variation von Solvens und Protonenacceptor notwendig werden.

**1c'**

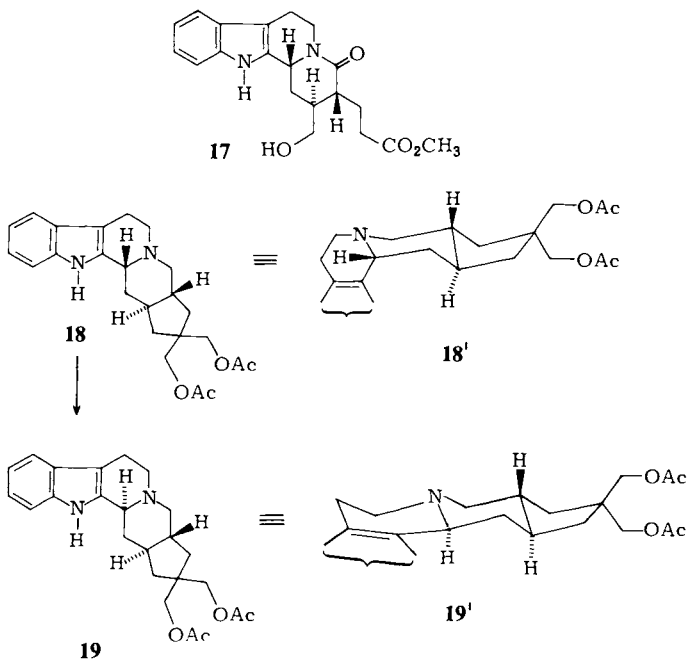
Aus präparativer Sicht ist noch die Tatsache interessant, daß sowohl aus den Verbindungen **6d** wie **6e** der *cis*-Serie als auch den Substanzen **7d** und **7e** der *trans*-Serie beim Versuch des Cyanidaustausches in hoher chemischer Ausbeute und ausgezeichneter Stereospezifität die Hydrindanderivate **15** bzw. **16** gebildet werden.



Die Cyanid-Anionen wirken hier also ausschließlich als Protonenacceptor an der Malonatgruppierung und nicht als Nucleophil. Für diese Deutung spricht die Tatsache, daß die Tosylate **6e** und **7e** bei der Behandlung mit Natronlauge erwartungsgemäß ebenfalls glatt zu **15** bzw. **16** cyclisieren. Wichtig ist in beiden Fällen, daß auch die *trans*-Verbindung **16** ohne Epimerisierung als sterisch einheitliches Produkt anfällt.

Nur im Falle des sehr sperrigen und offenbar die Cyclisierung nur schwer eingehenden Di-*tert*-butylesters wird in schlechter Ausbeute auch das Nitril **7l** erhalten. Interessanterweise kann auch beim (Phenylthio)essigesterchlorid **7p** die nucleophile Substitution erfolgreich mit der Cyclisierung konkurrieren. Das Nitril **7q** ist hier das Hauptprodukt der Reaktion.

Die *trans*-Konfiguration **7** wurde in dieser Reihe durch Raney-Nickel-Entschwefelung der Thioverbindung zum Hydroxyester **17** bewiesen, eine Verbindung, die auch aus dem 15,20-*trans*-Malonester **7b** durch nucleophile Decarboxylierung mit LiI und Acetatverseifung erreichbar ist.



Um für die *trans*-Verbindung **16** die Konformation angeben zu können, wurde die Sequenz Alanatreduktion-Acetylierung auch hier durchgeführt und dabei die Base **18** erhalten, der aufgrund der spektroskopischen Daten (s. exp. Teil) die Konformation **18'** zugeschrieben werden muß.

Über die Sequenz *N*-Oxidbildung – nach *Potier* modifizierte Polonovski-Umlagerung<sup>12)</sup> – Boranatreduktion wird mit ausgezeichneter Stereoselektivität das C-3-Epimere **19** erhalten, das nach den spektroskopischen Daten als *trans*-Chinolizidin **19'** vorliegt.

Für entscheidende finanzielle Förderung dieses Projekts danken wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (Wi 206/30). Auch dem *Fonds der Chemischen Industrie* gebührt Dank für stete Förderung unserer Arbeiten. H. E. dankt der *Studienstiftung des Deutschen Volkes* für ein Promotionsstipendium.

## Experimenteller Teil

Spektren, Chromatographie und Analysen wie vorstehend<sup>1)</sup>. – Massenspektren: CH-5 der Firma Varian MAT und 312 der Firma Varian MAT, 70 eV, bei den jeweils angegebenen Temperaturen.

*Vorschrift für die Darstellung des Dimethylmalonat-Adduktes 6b/7b*: Die Lösung von 15.0 g (46.3 mmol) **1b**<sup>1)</sup> in 150 ml absol. DMF wird mit 100 ml Dimethylmalonat und 13.0 g Kalium-*tert*-butylat versetzt (leichte Erwärmung) und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird auf eiskalte 0.4N Citronensäurelösung gegossen und viermal mit Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesi-



umsulfat getrocknet. Nach Abziehen von Solvens und überschüssigem Malonester wird nach Abdampfen mit Aceton ein hellgelber fester Rückstand erhalten. Aus Aceton/Ether kristallisieren 12.2 g (58%) polareres Stereoisomeres (**7b**) rein aus. Chromatographie der Mutterlauge (Ether) liefert 6.1 g (29%) weniger polares Stereoisomeres (**6b**) und nochmals 1.1 g (5%) **7b**. Gesamtausb. 19.4 g (92%) **6b/7b**. Stereoselektivität **7b/6b**  $\approx$  2.2: 1.

[2- $\beta$ -(Acetoxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b- $\beta$ -octahydro-4-oxoindolo[2,3-*a*]chinolizin-3- $\alpha$ -ylmethyl]malonsäure-dimethylester (**7b**): Schmp. 188 °C (Aceton/Ether). – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3380, 1735, Sechsring-Lactam 1625, *o*-disubst. Aromat 745  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): NH  $\tau$  = 1.77 [1] breit, arom. H 2.41 – 3.0 [4] m,  $\alpha$ -Lactam-H 4.82 – 5.33 [2] m,  $\text{CH}_2\text{O}$  5.62 – 5.94 [2] m, Malonat-H 6.07 [1] dd ( $J$  = 8.5 und 6 Hz),  $\text{OCH}_3$  6.27 [3] s und 6.34 [3] s,  $\text{CH}_3$  7.89 [3] s. – MS (190 °C):  $\text{M}^+$  456 ME (100%), 425 (10), 413 (8), 397 (5), 393 (8), 324 (11), 310 (12), 308 (11), 265 (7), 263 (11), 251 (14), 237 (25), 225 (10), 209 (10), 184 (57), 169 (25), 156 (14), 144 (16).

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$  (456.5) Ber. C 63.15 H 6.18 N 6.14 Gef. C 63.13 H 6.22 N 6.00

[2- $\beta$ -(Acetoxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b- $\beta$ -octahydro-4-oxoindolo[2,3-*a*]chinolizin-3- $\beta$ -ylmethyl]malonsäure-dimethylester (**6b**): Schmp. 135 °C (Aceton/Ether). – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3380, 1735, Sechsring-Lactam 1630, *o*-disubst. Aromat 745  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): NH  $\tau$  = 1.97 [1] breit, arom. H 2.42 – 2.97 [4] m,  $\alpha$ -Lactam-H 4.82 – 5.26 [2] m,  $\text{CH}_2\text{O}$  und Malonat-H 5.68 – 6.03 [3] m,  $\text{OCH}_3$  6.27 [6] s,  $\text{CH}_3$  7.91 [3] s, ax. 1-H ca. 7.92 – 8.11 [1] m. – MS (190 °C):  $\text{M}^+$  456 ME (100%), 425 (11), 413 (8), 397 (4), 393 (6), 324 (8), 310 (5), 308 (5), 265 (10), 263 (12), 251 (13), 237 (31), 225 (12), 209 (11), 184 (71), 169 (29), 156 (15), 144 (16).

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$  (456.5) Ber. C 63.15 H 6.18 N 6.14 Gef. C 62.88 H 6.17 N 6.00

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Michael-Addukte:* Zur Lösung von 600 mg (1.85 mmol) **1b** in 11 ml absol. DMF werden 7 ml des jeweiligen Malonesters bzw. Cyanessigesters und 600 mg Kalium-*tert*-butylat gegeben. Dabei erwärmt sich das Gemisch leicht. Es wird 24 h bei Raumtemp. gerührt, dann auf eiskalte 0.4N Citronensäurelösung gegossen und viermal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Dann wird das Solvens abgezogen und überschüssiger Malonester im Kugelrohr bis 130 °C entfernt. Chromatographie des Rückstandes an 120 g Kieselgel (Ether) liefert weniger polares und polareres Stereoisomeres als farblose Festsubstanz. Chemische Gesamtausbeute s. Tab. 1.

[2- $\beta$ -(Acetoxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b- $\beta$ -octahydro-4-oxoindolo[2,3-*a*]chinolizin-3- $\alpha$ -ylmethyl]malonsäure-*tert*-butylester-methylester (**7g**): Ausb. 351 mg (38%). – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3380, 1735, Sechsring-Lactam 1625, *tert*-Butyl 1395 und 1370, *o*-disubst. Aromat 745  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): NH  $\tau$  = 1.92 [1] breit, arom. H 2.41 – 3.0 [4] m,  $\alpha$ -Lactam-H 4.81 – 5.28 [2] m,  $\text{CH}_2\text{O}$  AB-Teil des ABX-Systems: Tieffeld-Teil 5.73 ( $J$  = 12 und 7 Hz), Hochfeld-Teil 5.90 ( $J$  = 12 und 6 Hz) [2],  $\text{OCH}_3$  6.27 [1.5] s, 6.33 [1.5] s,  $\text{CH}_3$  7.88 [3] s, *t*Bu 8.53 [4.5] s, 8.58 [4.5] s. – MS (200 °C):  $\text{M}^+$  498 ME (60%), 467 (9), 442 (100), 425 (25), 411 (9), 398 (20), 311 (21), 310 (21), 265 (21), 259 (19), 249 (23), 237 (33), 225 (17), 223 (14), 209 (17), 184 (80), 169 (43), 156 (21), 144 (30).

$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$  (498.581) Ber. 498.2366 Gef. 498.2366 (massenspektrometr.)

[2- $\beta$ -(Acetoxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b- $\beta$ -octahydro-4-oxoindolo[2,3-*a*]chinolizin-3- $\beta$ -ylmethyl]malonsäure-*tert*-butylester-methylester (**6g**): Ausb. 343 mg (37%). – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3400, 1735, Sechsring-Lactam 1630, *tert*-Butyl 1395, 1370, *o*-disubst. Aromat 745  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): NH  $\tau$  = 1.98 [1] breit, arom. H 2.42 – 3.0 [4]

m,  $\alpha$ -Lactam-H 4.78–5.23 [2] m, CH<sub>2</sub>O 5.78 [2] d (verbreitert) ( $J = 6$  Hz), Malonat-H 5.96–6.19 [1] m, OCH<sub>3</sub> 6.27 [3] s, CH<sub>3</sub> 7.91 [3] s, tBu 8.53 [9] s. – MS (220°C): M<sup>+</sup> 498 ME (43%), 467 (8), 442 (100), 425 (24), 411 (6), 398 (14), 311 (6), 310 (6), 265 (8), 251 (16), 237 (20), 209 (13), 184 (31), 170 (21), 156 (14), 144 (16).

C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (498.6) Ber. C 65.05 H 6.87 N 5.62 Gef. C 64.18 H 6.96 N 5.59

#### Di-tert-butylester-acetate 6i/7i

[2 $\beta$ -(Acetoxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta$ -octahydro-4-oxoindolo[2,3-*a*]chinolizin-3 $\alpha$ -ylmethyl]malonsäure-di-tert-butylester (7i): Ausb. 367 mg (37%), Schmp. 126°C (Ether/Petrolether). – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3380, 1730, Sechsring-Lactam 1630, tert-Butyl 1395, 1370, *o*-disubst. Aromat 745 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH  $\tau = 1.81$  [1] breit, arom. H 2.43–3.0 [4] m,  $\alpha$ -Lactam-H 4.83–5.32 [2] m, CH<sub>2</sub>O AB-Teil des ABX-Systems: Tieffeld-Teil 5.73 ( $J = 11$  und 7 Hz), Hochfeld-Teil 5.91 ( $J = 11$  und 6 Hz) [2], Malonat-H 6.41 [1] dd ( $J = 8$  und 6 Hz), CH<sub>3</sub> 7.89 [3] s, tBu 8.53 s, 8.57 s [18]. – MS (330°C): M<sup>+</sup> 540 ME (44%), 483 (20), 467 (24), 428 (100), 393 (18), 384 (13), 383 (20), 377 (13), 323 (18), 312 (19), 265 (16), 263 (10), 249 (19), 237 (24), 223 (4), 209 (5), 184 (41), 169 (21), 156 (15), 144 (19).

C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (540.66) Ber. 540.2835 Gef. 540.2833 (massenspektrometr.)

[2 $\beta$ -(Acetoxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta$ -octahydro-4-oxoindolo[2,3-*a*]chinolizin-3 $\beta$ -ylmethyl]malonsäure-di-tert-butylester (6i): Ausb. 460 mg (40%), Schmp. 159°C (Ether/Petrolether). – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3380, 1730, Sechsring-Lactam 1630, tert-Butyl 1395, 1370, *o*-disubst. Aromat 745 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): Indol-NH  $\tau = 1.79$  [1] breit, arom. Protonen 2.42–3.0 [4] m,  $\alpha$ -Lactam-H 4.78–5.26 [2] m, CH<sub>2</sub>O 5.79 [2] d (verbreitert) ( $J = 5.5$  Hz), Malonat-H 6.13–6.38 [1] m, CH<sub>3</sub> 7.93 [3] s, tBu 8.53 [18] s. – MS (200°C): M<sup>+</sup> 540 ME (24%), 483 (44), 467 (23), 428 (100), 393 (10), 384 (32), 383 (42), 377 (10), 323 (12), 312 (11), 265 (12), 263 (11), 249 (11), 237 (34), 223 (10), 209 (12), 184 (39), 169 (26), 156 (15), 144 (31).

C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (540.7) Ber. C 66.65 H 7.46 N 5.18 Gef. C 66.51 H 7.46 N 5.03

2 $\beta$ -(Acetoxymethyl)- $\alpha$ -cyan-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta$ -octahydro-4-oxoindolo[2,3-*a*]chinolizin-3 $\alpha$ -propanensäure-methylester (7m): UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3380, 2245, 1740, Sechsring-Lactam 1625, *o*-disubst. Aromat 745 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH  $\tau = 1.77$  [1] breit, arom. H 2.41–3.0 [4] m,  $\alpha$ -Lactam-H 4.90–5.28 [2] m, CHCN 5.57 [1] dd ( $J = 11$  und 5 Hz), CH<sub>2</sub>O 5.69–6.0 [2] m, OCH<sub>3</sub> 6.20 [ca. 2] s, 6.23 [ca. 1] s, CH<sub>3</sub> 7.86 [3] s. – MS (340°C): M<sup>+</sup> 423 ME (100%), 392 (21), 380 (9), 297 (18), 265 (10), 252 (10), 237 (36), 225 (36), 225 (36), 184 (40), 169 (42), 156 (14), 144 (20).

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (423.472) Ber. 423.1794 Gef. 423.1794 (massenspektrometr.)

[2 $\beta$ -(Acetoxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta$ -octahydro-4-oxoindolo[2,3-*a*]chinolizin-3 $\alpha$ -ylmethyl]malononitril (7n): 60 mg (0.185 mmol) **1b** werden in 2 ml absol. DMF gelöst; nach Zugabe von 370 mg (5.6 mmol) Malononitril und zwei kleinen Spatelspitzen Kalium-tert-butylat wird 24 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird auf 0.4 N Citronensäurelösung gegossen und dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Chromatographie an 50 g Kieselgel liefert neben unverändertem Ausgangsmaterial 24 mg (33%) **7n** als farblose Festsubstanz (Laufmittel Ether), Ausb. 24 mg (33%). – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): Acetat 3400, 2255, 1730, Sechsring-Lactam 1630, *o*-disubst. Aromat 745 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH  $\tau = 2.19$  [1] breit, arom. H 2.40–2.98 [4] m,  $\alpha$ -Lactam-H 4.94–5.22 [2] m, CH<sub>2</sub>O 5.77 [2] d (verbreitert) ( $J = 6$  Hz), CH<sub>3</sub> 7.84 [3] s. – MS (200°C): M<sup>+</sup> 390 ME (100%), 347 (14), 329 (9),

117 (9), 315 (10), 296 (21), 289 (14), 265 (11), 251 (10), 237 (63), 225 (20), 209 (6), 194 (10), 184 (18), 169 (30), 156 (16), 144 (12).

$C_{22}H_{22}N_4O_3$  (390.445) Ber. 390.1692 Gef. 390.1690 (massenspektrometr.)

*Vorschrift für die Michael-Addition mit (Phenylthio)essigester:* 250 mg (0.78 mmol) **1b** und 1.5 g (Phenylthio)essigsäure-methylester werden in 5 ml absol. DMF gelöst. Nach Zugabe von 270 mg Kalium-*tert*-butylat wird 24 h bei Raumtemp. gerührt. Dann werden 10 ml einer 2proz. Lösung von Natriummethylat in absol. Methanol zugegeben, und es wird 30 min bei Raumtemp. nachgerührt. Danach wird auf 0.4N Citronensäurelösung gegossen und dreimal mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über  $MgSO_4$  getrocknet. Das Solvens wird abgezogen und der Rückstand im Wasserstrahlvak. im heißen Wasserbad getrocknet. Der überschüssige Michael-Donator wird durch Chromatographie des zurückbleibenden rötlichen Öls an 80 g Kieselgel ( $CH_2Cl_2$ /Methanol 100:5) abgetrennt. Nach guter Trocknung im Ölpumpenvak. werden 298 mg (82%) Stereoisomerenmischung **6o/7o** als gelbe Festsubstanz erhalten. Trennung einer Probe durch präp. DC ( $CH_2Cl_2$ /Methanol 100:5) liefert reproduzierbar ein Stereoisomerenverhältnis **7o**:**6o** = 2.3:1; die Carbinole **7o** und **6o** werden durch UV-, IR- und Massenspektren identifiziert. Die charakterisierenden Daten werden von den korrespondierenden Acetaten genommen.

*1,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydro-2β-(hydroxymethyl)-4-oxo-α-(phenylthio)indolo[2,3-*a*]chinoxalin-3-α-propansäure-methylester (7o):* UV:  $\lambda_{max}$  = 224, 252, 272, 280, 290 nm ( $\epsilon$  = 42700, 7200, 9100, 8500, 6300). – IR (KBr): Ester 3400, 1730, Sechsring-Lactam 1620, *o*-disubst. Aromat 745  $cm^{-1}$ . – MS (250°C):  $M^+$  464 ME (22%), 432 (13), 355 (14), 270 (36), 239 (100), 184 (13), 169 (16), 156 (14), 144 (15).  $C_{26}H_{28}N_2O_4S$  (464.584).

*Acetat von 7o:* UV:  $\lambda_{max}$  = 224, 252, 270, 277, 290 nm (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3400, 1735, Sechsring-Lactam 1625, *o*-disubst. Aromat 745  $cm^{-1}$ . –  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): NH  $\tau$  = 1.85 [1] breit, arom. H 2.40–2.94 [9] m,  $\alpha$ -Lactam-H 4.78–5.33 [2] m breit,  $CH_2O$  5.64–5.94 [2] m, PhSCH 5.96–6.28 [1] m,  $OCH_3$  6.32 [ca. 1.7] s, 6.38 [ca. 1.3] s,  $CH_3$  7.87 [ca. 1.7] s, 7.91 [ca. 1.3] s. – MS (220°C):  $M^+$  506 ME (54%), 447 (7), 397 (24), 312 (45), 252 (31), 239 (100), 237 (28), 209 (10), 194 (12), 184 (22), 169 (26), 156 (25), 144 (27).

$C_{28}H_{30}N_2O_5S$  (506.62) Ber. 506.1875 Gef. 506.1876 (massenspektrometr.)

*1,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydro-2β-(hydroxymethyl)-4-oxo-α-(phenylthio)indolo[2,3-*a*]chinoxalin-3β-propansäure-methylester (6o):* UV:  $\lambda_{max}$  = 225, 251, 272, 280, 290 nm ( $\epsilon$  = 40500, 7700, 10000, 9500, 7100). – IR (KBr): Ester 3400, 1730, Sechsring-Lactam 1630, *o*-disubst. Aromat 745  $cm^{-1}$ . – MS (280°C):  $M^+$  464 ME (40%), 432 (8), 355 (21), 323 (17), 270 (19), 239 (40), 237 (27), 185 (100), 169 (18), 156 (19), 144 (22).  $C_{26}H_{28}N_2O_4S$  (464.58).

*Acetat von 6o:* UV:  $\lambda_{max}$  = 223, 250, 270, 277, 289 nm (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3400, 1735, Sechsring-Lactam 1630, *o*-disubst. Aromat 745  $cm^{-1}$ . –  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): NH  $\tau$  = 2.08 [1] breit, arom. H 2.42–2.94 [9] m,  $\alpha$ -Lactam-H 4.83–5.28 [2] m breit,  $CH_2O$  u. PhSCH 5.57–6.04 [3] breit,  $OCH_3$  6.32 s, 6.33 s [3],  $CH_3$  7.91 [3] s. – MS (300°C):  $M^+$  506 ME (100%), 446 (5), 431 (28), 397 (21), 312 (19), 263 (26), 252 (17), 250 (26), 239 (67), 237 (51), 209 (9), 194 (8), 184 (26), 169 (19), 156 (12), 144 (21).

$C_{28}H_{30}N_2O_5S$  (506.62) Ber. 506.1875 Gef. 506.1876 (massenspektrometr.)

*Epimerisierung von 6b und 7b:* 1.65 g (3.62 mmol) **6b** bzw. **7b** werden unter Stickstoff in 20 ml Trifluoressigsäure bei Raumtemp. stehengelassen (**6b**: 4 h, **7b**: 14 h). Dann wird das Solvens abgezogen, der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung mit gesättigter Hydrogencarbonatlösung säurefrei gewaschen. Die wäßrige Phase wird nochmals extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Aus **6b** entstehen

1.57 g (95%) des 3-Epiprodukts **7b**, als praktisch DC-reiner farbloser Schaum. Eine Probe wird zur Charakterisierung mittels präp. DC gereinigt. Nach den Spektren identisch mit aus **1b** erhaltenem **7b**.

Aus **7b** entstehen 1.59 g (96%) eines 1:1-Gemisches aus Edukt und 3-Epi-**7b** (Auftrennung einer Probe durch präp. DC, Spektrenvergleich).

3 $\beta$ -[3-Acetoxy-2-(acetoxymethyl)propyl]-2 $\beta$ -(acetoxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta$ -octahydro-indolo[2,3-*a*]chinolizin (**8**): 2.0 g (4.39 mmol) **6b** werden in 160 ml absol. THF gelöst. Nach Zugabe von 4.3 g LiAlH<sub>4</sub> wird über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemp. gerührt. Es wird unter Eiskühlung mit gesättigter Natriumcarbonatlösung zersetzt, vom Niederschlag dekantiert und der Rückstand viermal mit Methylenchlorid gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Solvens werden ca. 1.4 g Triol als farbloser Schaum erhalten.

Das Triol wird in einem Gemisch aus 30 ml Pyridin und 40 ml Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Dann wird das Solvens abgezogen, der Rückstand mit Methylenchlorid abgedampft und mit Methylenchlorid aufgenommen. Die Lösung wird mit gesättigter Hydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Chromatographie an Kieselgel werden ca. 1.0 g (ca. 50%) **8** neben ca. 40 mg (ca. 2%) des entsprechenden Enamins (identifiziert durch IR, MS, NMR) isoliert. – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (CHCl<sub>3</sub>): N–H 3480, *trans*-Banden 2820 und 2770, Acetat 1735 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH  $\tau$  = 2.13 [1] breit, arom. H 2.45–3.0 [4] m, 3  $\times$  CH<sub>2</sub>O 5.62–6.02 [6] m, Chinolizidin-H 6.45 [1] dd, verbreitert ( $J$  = 12.5 und ca. 4 Hz), Acetat-H 7.87 [3] s, 7.92 [6] s. – MS (200°C): M<sup>+</sup> 470 ME (100%), 469 (64), 455 (3), 442 (5), 427 (10), 411 (43), 397 (13), 383 (9), 369 (16), 351 (13), 337 (9), 311 (8), 297 (7), 251 (7), 237 (16), 235 (11), 223 (11), 221 (11), 211 (16), 184 (43), 170 (52), 169 (55), 156 (36), 144 (24).

C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> Ber. 470.2416 Gef. 470.2416 (massenspektrometr.)

Auf die gleiche Weise und mit gleicher Ausbeute gewann man die korrespondierende 3-Epi-Verbindung **9** und die Hexadeuterioverbindung **10**.

**9**: UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (CHCl<sub>3</sub>): N–H 3480, *trans*-Banden 2805 und 2760, Acetat 1735 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH  $\tau$  = 1.83 [1] breit, arom. H 2.44–3.0 [4] m, 3  $\times$  CH<sub>2</sub>O 5.69–6.06 [6] m, Chinolizidin-H 6.19 [1] t, verbreitert ( $J$  = 6 Hz), Acetat-H 7.89 [3] s, 7.96 [6] s. – MS (230°C): M<sup>+</sup> 470 ME (100%), 469 (49), 455 (6), 427 (7), 409 (37), 397 (14), 383 (8), 369 (16), 351 (37), 337 (11), 311 (6), 307 (7), 297 (12), 237 (10), 235 (11), 223 (12), 221 (15), 211 (9), 184 (25), 170 (39), 169 (46), 156 (34), 144 (24).

C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> Ber. 470.2417 Gef. 470.2416 (massenspektrometr.)

**10**: UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (CHCl<sub>3</sub>): N–H 3480, verschobene *trans*-Bande 2050, Acetat 1735 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH  $\tau$  = 2.1 [1] breit, arom. H 2.44–3.0 [4] m, CH<sub>2</sub>O 5.83 [2] d ( $J$  = 5 Hz), Chinolizidin-H 5.98 [1] t, verbreitert ( $J$  = 5 Hz), Acetat-H 7.91 [3] s, 7.96 [6] s. – MS (190°C): M<sup>+</sup> 476 ME (100%), 475 (61), 461 (4), 433 (5), 417 (24), 416 (22), 403 (11), 401 (8), 375 (8), 357 (19), 343 (7), 341 (6), 313 (8), 299 (7), 239 (6), 237 (8), 187 (18), 170 (44), 169 (34), 156 (23), 144 (11).

C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>D<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (476.61) Ber. 476.2793 Gef. 476.2791 (massenspektrometr.)

[1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta$ -Octahydro-2 $\beta$ -[(methoxycarbonyl)acetoxymethyl]indolo[2,3-*a*]chinolizin-3 $\alpha$ -ylmethyl]malonsäure-dimethylester (**13**): 40 mg (0.10 mmol) **11**<sup>1)</sup> werden in 1 ml absol. DMF gelöst. Nach Zugabe von 1 ml Dimethylmalonat und einer kleinen Spatelspitze 98proz. Natriumhydrid wird 2d bei Raumtemp. gerührt. Es wird auf 0.4N Citronensäurelösung gegossen, zweimal mit Methylenchlorid extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Rotationsverdampfer abdestilliert und im Kugelrohr im Ölpumpenvak. bis 130°C getrocknet. Der Rückstand

besteht ausschließlich aus **13**. – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3400, 1740, Sechsring-Lactam 1625, *o*-disubst. Aromat 745  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): NH  $\tau = 1.28$  [1] breit, arom. H 2.36–3.0 [4] m,  $\alpha$ -Lactam-H u.  $\text{CH}_A\text{O}$  4.86–5.33 [3] m,  $\text{CH}_B\text{O}$  u. Malonat-H 5.57–6.07 [2] m,  $\text{OCH}_3$  6.16 [3] s u. 6.26 [6] s,  $\text{COCH}_2\text{CO}$  6.49 [2] s. – MS (240°C):  $\text{M}^+$  514 ME (95%), 483 (27), 471 (27), 455 (33), 414 (15), 396 (100), 382 (24), 263 (42), 251 (51), 237 (78), 225 (46), 184 (95), 169 (78), 256 (51), 144 (40).  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_9$  (514.54).

Kurzes Stehenlassen in einer 2proz. Lösung von Natriummethylat in absol. Methanol überführt **13** in **7a** (spektroskop. Daten s. u.).

[1,2,3,4,6,7,12,12*b*  $\beta$ -Octahydro-2*\beta*-(hydroxymethyl-4-oxoindolo[2,3-*a*]chinolizin-3- $\alpha$ -ylmethyl)malonsäure-dimethylester (**7a**): 200 mg (0.71 mmol) **1a** werden in 5 ml absol. DMF gelöst und mit 68 mg 50proz. NaH-Suspension (1.42 mmol NaH) versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemp. werden 10 ml Dimethylmalonat zugegeben. Es wird 6 d gerührt, dann auf 0.4*N* Citronensäurelösung gegossen, dreimal mit Methylenchlorid extrahiert und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abzug des Solvens wird überschüssiger Malonester im Kugelrohr im Ölpumpenvak. bis 130°C entfernt. Durch Säulenchromatographie (Laufmittel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}$  100:5) werden neben Spuren an Edukt 28 mg polareres Carbinol **7a** (ca. 10%) und 260 mg Umesterungsprodukt **13** erhalten. Kurzes Stehenlassen von **13** in einer 2proz. Lösung von Natriummethylat in Methanol überführen es in **7a**. Die Lösung wird auf 0.4 *N* Citronensäurelösung gegossen, fünfmal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt, und die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abzug des Solvens wird der entstandene Malonester im Kugelrohr entfernt. Es werden 162 mg **7a** als DC-reiner Schaum erhalten, 190 mg (65%). – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3400, 1735, Sechsring-Lactam 1630, *o*-disubst. Aromat 745  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): NH  $\tau = 1.31$  [1] breit, arom. H 2.43–3.0 [4] m,  $\alpha$ -Lactam-H u.  $\text{H}_C$  4.93–5.37 [2] m, Malonat-H 6.0 [1] dd ( $J = 9$  und 3 Hz),  $\text{OCH}_3$  6.28 [3] s, 6.34 [3] s. – MS (220°C):  $\text{M}^+$  414 ME (100%), 383 (15), 355 (7), 351 (12), 323 (10), 269 (10), 251 (10), 237 (15), 225 (10), 184 (47), 169 (32), 156 (14), 144 (17).  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$  (414.46).

Die gleiche Verbindung wird durch Michael-Addition an den Silylether **1c** und anschließende Behandlung mit Fluorid-Ionen gewonnen.

{2*\beta*-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl]-1,2,3,4,6,7,12,12*b*  $\beta$ -octahydro-4-oxoindolo[2,3-*a*]chinolizin-3- $\alpha$ -ylmethyl}malonsäure-dimethylester (**7c**): 200 mg (0.51 mmol) **1c** werden in 4 ml absol. DMF gelöst. Nach Zugabe von 8 ml Dimethylmalonat und 400 mg Kalium-*tert*-butylat wird 72 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend auf 0.4*N* Citronensäurelösung gegossen, dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abzug des Solvens wird der überschüssige Malonester bis 100°C im Kugelrohr im Ölpumpenvak. entfernt. Aus einer Lösung des Rückstandes in Ether/Petrolether kristallisiert **7c** aus. Ausb. 163 mg (65%), Schmp. 174°C. UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3400, 1755, 1740, Lactam 1615, *tert*-Butyl 1365, 1390  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): NH  $\tau = 2.08$  [1] breit, arom. H 2.4–3.0 [4] m,  $\alpha$ -Lactam-H 4.95 [1] m, Chinolizidon-H 5.13 [1] m, Malonat-H 6.1 [1] dd ( $J = 8.5$  und 6 Hz),  $\text{OCH}_3$  6.3 [3] s, 6.25 [3] s, *t*Bu 9.09 [9] s. – MS (290°C):  $\text{M}^+$  528 ME (29.5%), 527 (75), 512 (4.5), 497 (7), 496 (13), 470 (16), 439 (23), 369 (16), 251 (16), 238 (33), 220 (16), 184 (100), 169 (80).

$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$  (528.7) Ber. C 63.70 H 7.64 N 5.31 Gef. C 63.70 H 7.47 N 4.81

Auf die gleiche Weise bereitete man **7h** und **j**.

{2*\beta*-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl]-1,2,3,4,6,7,12,12*b*  $\beta$ -octahydro-4-oxoindolo[2,3-*a*]chinolizin-3- $\alpha$ -ylmethyl}malonsäure-*tert*-butylester-methylester (**7h**): Ausb. 204 mg (71%), Schmp. 156°C. – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR ( $\text{CHCl}_3$ ): Ester 3480, 1745, 1725, Lactam 1630, *tert*-Butyl 1395, 1370  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): NH  $\tau = 2.1$  [1] breit, arom. H 2.36–3.0 [4] m,  $\alpha$ -Lactam-H 4.94 [1] m,  $\text{H}_C$  5.15 [1] m, Malonat-H 6.25 [1] m,  $\text{OCH}_3$  6.35 [1.5]

s, 6.16 [1.5] s, tBuO 8.6 [4.5] s, 8.55 [4.5] s, tBuSi 9.05 [9] s. – MS (290°C): M<sup>+</sup> 570 ME (6%), 569 (13), 538 (3), 513 (51), 496 (9), 469 (10), 456 (11), 439 (12), 412 (9), 396 (4), 369 (11), 323 (10), 265 (11), 251 (13), 238 (27), 209 (10), 184 (100), 169 (18).

C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si (570.8) Ber. C 65.32 H 8.13 N 4.91 Gef. C 65.39 H 8.14 N 4.95

[2β-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl]-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-4-oxoindolo[2,3-*a*]chinolizin-3-*α*-ylmethyl]malonsäure-di-*tert*-butylester (7j): Ausb. 227 mg (73%), Schmp. 132°C. Die anschließende Spaltung führte zu 152 mg Carbinol. – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (CHCl<sub>3</sub>): Ester 3480, 1725, 1740, Lactam 1635, *tert*-Butyl 1370, 1395 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH τ = 2.0 [1] breit, arom. H 2.5–3.1 [4] m, α-Lactam-H und H<sub>C</sub> 4.8–5.3 [2] m, Malonat-H und CH<sub>2</sub>O 6.2–6.6 [3] m, tBuO 8.59 [9] s, 8.64 [9] s, tBuSi 9.1 [9] s. – MS (280°C): M<sup>+</sup> 612 ME (13%), 610 (19), 553 (24), 538 (19), 510 (18), 496 (26), 481 (16), 452 (28), 426 (25), 396 (24), 383 (63), 323 (49), 281 (79), 265 (49), 237 (56), 224 (42), 184 (100), 169 (90).

C<sub>34</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si (612.9) Ber. C 66.73 H 8.56 N 4.58 Gef. C 67.02 H 9.03 N 4.13

Zur Spaltung des Silylethers wurden 163 mg 7c in 50 ml wasserfreiem Ether mit 500 mg Tetra-butylammoniumfluorid versetzt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Man goß dann auf 0.4 N Citronensäurelösung und extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid. Den Extrakt trocknete man über Magnesiumsulfat, verdampfte das Solvens i. Vak. und filtrierte das Rohprodukt rasch durch Kieselgel. Beim Eluieren mit Methylenchlorid/Methanol (100:5) gewann man 111 mg 7a (s.o.), Ausb. 87%.

[1,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydro-2β-(hydroxymethyl)-4-oxoindolo[2,3-*a*]chinolizin-3β-ylmethyl]malonsäure-dimethylester (6a): Das Acetat 6b wird in einer 2proz. Lösung von Natriummethylat in absol. Methanol (auf 0.5 mmol Acetat etwa 10 ml Methylatlösung) 10–15 min bei Raumtemp. gerührt. Dann wird auf eiskalte 0.4 N Citronensäurelösung gegossen und viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit 5proz. Hydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Trocknen im Ölpumpenvak. fällt das Carbinol als DC-reiner Schaum in mindestens 95proz. Ausb. an. Da die meisten Carbinole nicht kristallisieren, werden die charakterisierenden Daten von den korrespondierenden Acetaten genommen. – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3400, 1735, Sechsring-Lactam 1625, *o*-disubst. Aromat 745 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH τ = 1.27 [1] breit, arom. H 2.47–3.06 [4] m, α-Lactam-H u. H<sub>C</sub> 4.82–5.22 [2] m, Malonat-H 5.78–6.04 [1] m, OCH<sub>3</sub> 6.29 [6] s. – MS (280°C): M<sup>+</sup> 414 ME (100%), 383 (18), 355 (11), 351 (8), 349 (11), 323 (17), 269 (11), 251 (11), 249 (12), 237 (28), 225 (10), 209 (13), 184 (52), 169 (24), 156 (14), 144 (18). C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (414.46).

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Chloride 6d/7d; 6k/7k:* Das Carbinol wird in einem Gemisch aus wasserfreiem CCl<sub>4</sub> und wasserfreiem 1,2-Dichlorethan mit einem Überschuß an Triphenylphosphan unter Stickstoff und Rückfluß erhitzt. Nach Abschluß der Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Solvens abgezogen.

Bemessung des Ansatzes, Abtrennung des Produkts und Ausbeute sind bei den einzelnen Chloriden angegeben.

[2β-(*Chlormethyl*)-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydro-4-oxoindolo[2,3-*a*]chinolizin-3β-ylmethyl]malonsäure-dimethylester (6d): Ansatz 160 mg (0.387 mmol) 6a; 0.8 ml CCl<sub>4</sub>; 2.1 ml 1,2-Dichlorethan; 150 mg (0.572 mmol) Triphenylphosphan; 1.5 h Rückfluß; der Rückstand wird an 25 g Kieselgel vom polaren Triphenylphosphanoxid abfiltriert (Ether). Ausb. 130 mg (78%), Schmp. 209°C (Aceton/Ether). – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3270, 1740, Sechsring-Lactam 1630, *o*-disubst. Aromat 745 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH τ = 2.17 [1] breit, arom. H 2.39–3.0 [4] m, α-Lactam-H 4.81–5.26 [2] m, Malonat-H 5.91 [1] dd (*J* = 10

und 5 Hz), OCH<sub>3</sub> 6.26 [6] s, überlagert das m von CH<sub>2</sub>Cl. – MS (190°C): M<sup>+</sup> 434 ME (38%), 433 (26), 432 (100), 403 (13), 401 (15), 396 (16), 369 (16), 323 (19), 301 (13), 291 (15), 287 (14), 265 (12), 251 (14), 249 (17), 237 (39), 225 (14), 223 (10), 209 (16), 184 (79), 169 (50), 156 (25), 144 (31).

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (432.9) Ber. C 61.04 H 5.82 N 6.47 **6d**: Gef. C 60.73 H 5.84 N 6.25  
**7d**: Gef. C 60.99 H 5.84 N 6.29

[2β-(Chlormethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-4-oxoindolo[2,3-a]chinolizin-3-α-ylmethyl]-malonsäure-dimethylester (**7d**): Ansatz 330 mg (0.789 mmol) **7a**; 1.6 ml CCl<sub>4</sub>; 4 ml 1,2-Dichloroethan; 300 mg (1.14 mmol) Triphenylphosphan; 45 min Rückfluß. Beim Aufnehmen des Rückstandes mit Methanol kristallisieren 190 mg (55%) **7d** sauber aus; der Mutterlaugenrückstand wird an einer kurzen Kieselgelsäule chromatographiert: weitere 70 mg **7d**. Schmp. 201°C (Aceton/Ether), Ausb. 260 mg (75%). – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3300, 1740, Sechsring-Lactam 1625, o-disubst. Aromat 745 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): NH τ = -0.77 [1] breit, arom. H 2.49–3.15 [4] m, α-Lactam-H 4.95–5.38 [2] m, CH<sub>2</sub>Cl u. Malonat-H 6.06–6.32 [3] m, OCH<sub>3</sub> 6.36 [3] s, 6.42 [3] s. – MS (180°C): M<sup>+</sup> 434 ME (36%), 433 (28), 432 (100), 403 (6), 401 (13), 396 (4), 369 (13), 287 (17), 285 (14), 251 (12), 249 (13), 239 (15), 237 (12), 225 (16), 184 (21), 169 (37), 156 (22), 144 (20).

Auf die gleiche Weise bereitete man die entsprechenden *tert*-Butylester **6k** und **7k** aus den Acetaten **6i** und **7i** unter Zwischenschaltung der unter **6a** angegebenen Umesterung.

[2β-(Chlormethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-4-oxoindolo[2,3-a]chinolizin-3-β-ylmethyl]-malonsäure-di-*tert*-butylester (**6k**): Ausb. 120 mg (68%), Schmp. 223°C (Aceton/Ether, Zers.). – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3400, 1730, Sechsring-Lactam 1630, *tert*-Butyl 1395, 1370, o-disubst. Aromat 740 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH τ ≈ 2.20 [1] breit, arom. H 2.43–3.0 [4] m, α-Lactam-H 4.84–5.22 [2] m, CH<sub>2</sub>Cl u. Malonat-H 6.08–6.66 [3] m, *t*Bu 8.53 [18] s. – MS (290°C): M<sup>+</sup> 518 ME (14%), 517 (15), 516 (24), 461 (17), 460 (16), 459 (38), 442 (25), 403 (100), 389 (14), 387 (16), 359 (31), 341 (18), 288 (15), 265 (12), 251 (16), 249 (12), 237 (32), 209 (15), 184 (22), 169 (25), 156 (17), 144 (28).

C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (517.1) Ber. C 65.04 H 7.21 N 5.42 **6k**: Gef. C 64.54 H 7.32 N 5.17  
**7k**: Gef. C 64.88 H 7.21 N 5.30

[2β-(Chlormethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-4-oxoindolo[2,3-a]chinolizin-3-α-ylmethyl]-malonsäure-di-*tert*-butylester (**7k**): Ausb. 110 mg (63%), Schmp. 147°C (Ether/Petrolether). – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3400, 1730, Sechsring-Lactam 1625, *tert*-Butyl 1390, 1370, o-disubst. Aromat 745 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH τ = 1.84 [1] breit, arom. H 2.44–3.0 [4] m, α-Lactam-H 4.83–5.3 [2] m, CH<sub>2</sub>Cl u. Malonat-H 6.22–6.56 [3] m, *t*Bu 8.52 [9] s, 8.58 [9] s. – MS (200°C): M<sup>+</sup> 518 ME (9%), 517 (8), 516 (27), 461 (6), 460 (5), 459 (11), 444 (7), 443 (5), 442 (20), 403 (100), 387 (13), 369 (13), 360 (11), 359 (11), 343 (5), 341 (5), 288 (16), 265 (6), 241 (4), 249 (4), 239 (11), 237 (12), 209 (5), 195 (5), 184 (7), 169 (22), 156 (15), 144 (18).

2β-(Chlormethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-4-oxo-α-(phenylthio)indolo[2,3-a]chinolizin-3-α-propansäure-methylester (**7p**): Ausb. 32%. – UV: λ<sub>max</sub> = 225, 251, 273, 280, 291 nm (ε = 40100, 6800, 9500, 9100, 6600). – IR (KBr): Ester 3400, 1730, Sechsring-Lactam 1625, o-disubst. Aromat 745 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH τ = 1.72 [1] breit, arom. H 2.41–3.0 [9] m, α-Lactam-H 4.85–5.37 [2] m, PhSCH 5.71–6.08 [1] m, OCH<sub>3</sub> 6.33 s, 6.42 s [3] (verdeckt das m von CH<sub>2</sub>Cl). – MS (240°C): M<sup>+</sup> 484 ME (20%), 483 (16), 482 (53), 450 (9), 445 (9), 423 (6), 373 (18), 290 (32), 289 (18), 288 (94), 252 (8), 239 (100), 184 (12), 169 (19), 156 (13), 144 (18).

C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (483.03) Ber. 484.1401 Gef. 484.1402 (massenspektrometr.)

2 $\beta$ -(Chlormethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta$ -octahydro-4-oxo- $\alpha$ -(phenylthio)indolo[2,3-*a*]chinolizin-3 $\beta$ -propansäure-methylester (**6p**): Ausb. 17.5%. – UV:  $\lambda_{\max}$  = 225, 251, 273, 280, 291 nm (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3400, 1730, Sechsring-Lactam 1630, *o*-disubst. Aromat 745 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH  $\tau$  = 1.88 [1] breit, arom. H 2.37 – 3.0 [9] m,  $\alpha$ -Lactam-H 4.78 – 5.39 [2] m breit, Malonat-H 5.56 – 6.06 [1] m, OCH<sub>3</sub> 6.33 s, 6.34 s [3], verdeckt CH<sub>2</sub>Cl m von 6.11 – 6.63. – MS (230°C): 484 ME (39%), 483 (29), 482 (100), 450 (7), 445 (19), 423 (7), 373 (20), 290 (17), 289 (17), 288 (45), 263 (70), 252 (18), 239 (65), 237 (57), 184 (21), 169 (22), 156 (17), 144 (29).

C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (483.029) Ber. 482.1431 Gef. 482.1433 (massenspektrometr.)

Die Cyclisierung zu den Cyclopentderivaten **15** bzw. **16** kann auf verschiedenen Wegen erreicht werden.

a) Aus den Chloriden **6d** bzw. **7d**: 125 mg (0.288 mmol) **6d** bzw. **7d** werden in 5 ml destilliertem DMF mit 130 mg Kaliumcyanid 1 h bei 100°C gerührt. Dann wird das Solvens abgezogen, der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Nach Abdampfen mit Aceton kristallisieren **15** bzw. **16** aus Aceton/Et<sub>2</sub>her. Nach präp. DC der Mutterlauge (Methylenchlorid/Methanol 100:5) werden insgesamt etwa 75 mg (67%) **15** (aus **6d**) bzw. **16** (aus **7d**) erhalten.

b) Über das Tosylat **6e**: 2.01 g (4.86 mmol) **6a** werden in 11 ml Pyridin mit 3.2 g *p*-Toluolsulfonylchlorid über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Dann wird auf 0.4N Citronensäurelösung gegossen, zweimal mit Methylenchlorid extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Solvens fällt das rohe Tosylat als gelbes Wachs an. Eine Probe wird zur Identifizierung durch präp. DC gereinigt. – **6e**: UV:  $\lambda_{\max}$  = 230, 248, 272, 280, 290 nm (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3400, 1735, Sechsring-Lactam 1630, Tosylat 1190, 1175 cm<sup>-1</sup>. – MS (300°C): 568 ME (90%), 431 (50), 396 (100), 265 (65), 263 (80). C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S (568.646)

Das rohe **6e** wird in 55 ml Methylenchlorid gelöst. Nach Überschichtung mit 27 ml 1N KOH und Zugabe von 1.74 g Tetrabutylammoniumbromid wird unter DC-Kontrolle kräftig gerührt (550 U/min). Nach 50 min wird die wäbr. Phase abgetrennt und die organische Phase je einmal mit 0.4N Citronensäurelösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Chromatographie an einer kurzen Kieselgelsäule (Methylenchlorid/Methanol 100:5) liefert 1.61 g (84% ab **6a**) **15** als farblose Festsubstanz, die aus Aceton/Ether kristallisiert.

2,3,3 $\alpha$ ,4,6,7,12,12 $\beta$ ,13,13 $\alpha$ -Decahydro-4-oxo-1H-cyclopent[*g*]indolo[2,3-*a*]chinolizin-2,2-dicarbonsäure-dimethylester (**15**): Schmp.: sintert bei 215 – 225°C zusammen, Zers. bei 245°C (Aceton/Ether). – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): N–H 3400, Ester 1735, Lactam 1615, *o*-disubst. Aromat 745 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): NH  $\tau$  = – 0.80 [1] breit, arom. H 2.52 – 3.16 [4] m,  $\alpha$ -Lactam-H 4.94 – 5.26 [2] m, OCH<sub>3</sub> 6.29 [3] s, 6.33 [3] s. – MS (180°C): M<sup>+</sup> 396 ME (100%), 381 (5), 365 (10), 351 (4), 337 (14), 253 (8), 237 (7), 225 (12), 184 (19), 169 (35), 156 (10), 143 (15).

C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (396.45) Ber. C 66.65 H 6.10 N 7.07 **15**: Gef. C 66.30 H 6.10 N 6.92

**16**: Gef. C 66.35 H 6.14 N 6.85

Auf die gleiche Weise wurde aus **7a** über das Tosylat **7e** mit 81% Ausb. das Stereoisomere **16** gewonnen.

2,3,3 $\alpha$ ,4,6,7,12,12 $\beta$ ,13,13 $\alpha$ -Decahydro-4-oxo-1H-cyclopent[*g*]indolo[2,3-*a*]chinolizin-2,2-dicarbonsäure-dimethylester (**16**): Schmp. ca. 255°C (Zers.) (Aceton/Ether). – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3400, 1735, Sechsring-Lactam 1620, *o*-disubst. Aromat 745 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): NH  $\tau$  = – 0.91 [1] breit, arom. H 2.42 – 3.0 [4] m,  $\alpha$ -



Lactam-H 4.80 – 5.0 [1] m, 5.19 – 5.51 [1] m, OCH<sub>3</sub> 6.31 [3] s, 6.41 [3] s. – MS (180°C): M<sup>+</sup> 396 ME (100%), 381 (4), 365 (13), 351 (3), 337 (12), 253 (7), 237 (7), 225 (12), 184 (19), 169 (33), 156 (12), 143 (13).

[2β-(Cyanmethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-4-oxoindolo[2,3-a]chinolizin-3α-ylmethyl]-malonsäure-di-tert-butylester (7i): 105 mg (0.203 mmol) Chlorid **7k** werden in 5 ml destilliertem DMF mit 90 mg Kaliumcyanid unter Stickstoff 1 h bei 100°C gerührt. Dann wird das Solvens abgezogen, der Rückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, die Lösung mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Trocknen im Wasserstrahlvak. wird das Cyclisierungsprodukt als gelbe kristallisierte Festsubstanz (**16**, s. vorstehend) erhalten. Trennung des Mutterlaugenrückstandes durch präp. DC (Ether) liefert **7i**. Ausb. 8.0 mg (8%). – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (CHCl<sub>3</sub>): Ester 3470, 2250, 1725, Sechsring-Lactam 1635, *tert*-Butyl 1395, 1370, *o*-disubst. Aromat 745 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH τ = 2.06 [1] breit, arom. H 2.43 – 3.0 [4] m, α-Lactam-H 4.87 – 5.22 [2] m, CH<sub>2</sub>CN u. Malonat-H 6.22 – 6.53 [3] m, tBu 8.59 [9] s, 8.65 [9] s. – MS (250°C): M<sup>+</sup> 507 ME (25%), 480 (6), 450 (11), 433 (29), 394 (100), 376 (25), 350 (12), 239 (24), 237 (22), 169 (25), 156 (14), 144 (24).

C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (507.64) Ber. 507.2733 Gef. 507.2729 (massenspektrometr.)

2β-(Cyanmethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-4-oxo-α-(phenylthio)indolo[2,3-a]chinolizin-3α-propan säure-methylester (7q): 70 mg (0.145 mmol) **7p** werden in 3 ml destilliertem DMF mit 100 mg Kaliumcyanid 1 h bei 100°C gerührt. Dann wird auf gesättigte Natriumchloridlösung gegossen, zweimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird ein gelbes Wachs erhalten. Trennung durch präp. DC (Ether) liefert 18 mg (26%) **7q** als farblose Festsubstanz. – UV: λ<sub>max</sub> = 223, 247, 272, 280, 289 nm (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3400, 2245, 1730, Sechsring-Lactam 1630, *o*-disubst. Aromat 745 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH τ = 1.98 [1] breit, arom. H 2.39 – 3.0 [9] m, α-Lactam-H 4.88 – 5.42 [2] m, Malonat-H 5.67 – 6.13 [1] m, OCH<sub>3</sub> 6.31 [1.5] s, 6.42 [1.5] s. – MS (290°C): M<sup>+</sup> 473 ME (45%), 446 (100), 414 (6), 387 (8), 364 (15), 338 (14), 337 (14), 336 (13), 304 (11), 279 (42), 239 (92), 225 (24), 184 (13), 169 (43), 156 (17), 144 (21).

C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (473.594) Ber. 473.1773 Gef. 473.1775 (massenspektrometr.)

2β-(Hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-4-oxoindolo[2,3-a]chinolizin-3α-propan säure-methylester (17)

a) Aus **6o/7o**: 95 mg (0.204 mmol) Stereoisomerengemisch **6o/7o** (1:2.3), werden in 10 ml Aceton gelöst. Nach Zugabe von 2 Spatelspitzen Raney-Nickel wird bei Raumtemp. kräftig gerührt. Nach 5 min ist das Sulfid vollständig gespalten (DC-Kontrolle). Es wird an wenig Kieselgel vom Raney-Nickel abfiltriert und mit Aceton gründlich eluiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird zweimal mit Methylenchlorid abgedampft und i. Vak. getrocknet: 61 mg (84%) stereoisomere Carbinole als hellgelbe, DC-reine Festsubstanz.

Auftrennung eines Anteils durch präp. DC (Methanol/Methylenchlorid 100:5) liefert **17** als Hauptprodukt (Ausb. nicht anzugeben, da stereoisomeres Nebenprodukt nicht quantitativ ermittelt). – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3400, 1725, Sechsring-Lactam 1620, *o*-disubst. Aromat 740 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH τ = 2.03 [1] breit, arom. H 2.41 – 2.97 [4] m, α-Lactam-H 4.91 – 5.14 [2] m, CH<sub>2</sub>O 6.12 – 6.28 [2] m, OCH<sub>3</sub> 6.34 [3] s. – MS (280°C): M<sup>+</sup> 356 ME (48%), 324 (100), 265 (20), 251 (18), 237 (17), 225 (22), 184 (42), 169 (58), 156 (25), 144 (22). C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (356.425). Charakterisierung als Acetat (s. u.).

b) Aus **7b**: 200 mg (0.439 mmol) **7b** werden mit 440 mg Lithiumiodid-Dihydrat in 7 ml destilliertem DMF unter Stickstoff 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Solvens weitgehend abgezogen und der Rückstand mit Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet.

Chromatographie an 40 g Kieselgel (Ether) liefert 52 mg (30%) Monoester-Acetat als farblose Restsubstanz. – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR (KBr): Ester 3400, 1735, Sechsring-Lactam 1620, *o*-disubst. Aromat 745  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): NH  $\tau = 1.97$  [1] breit, arom. H 2.42 – 2.93 [4] m,  $\alpha$ -Lactam-H 4.82 – 5.33 [2] m,  $\text{CH}_2\text{O}$  5.81 [2] d (verbreitert) ( $J = 6$  Hz),  $\text{OCH}_3$  6.37 [3] s,  $\text{CH}_3$  7.88 [3] s. – MS (280 °C): 398 ME (100%), 367 (15), 355 (9), 337 (9), 323 (8), 311 (6), 309 (8), 293 (7), 291 (8), 279 (8), 265 (18), 251 (12), 249 (16), 237 (17), 225 (7), 194 (8), 184 (51), 169 (25), 156 (10), 144 (7).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$  (398.462) Ber. 398.1842 Gef. 398.1841 (massenspektrometr.)

50 mg (0.125 mmol) dieses Monoester-Acetates werden mit 5 ml einer 2proz. Lösung von Natriummethylat in absol. Methanol aufgenommen und 20 min bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wird auf 0.4<sub>N</sub> Citronensäurelösung gegossen, zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Trocknen des Rückstandes im Ölpumpenvak. werden 41 mg (92%) **17** als DC-reine hellgelbe Festsubstanz erhalten. Die Identität mit dem oben beschriebenen Produkt wurde durch DC-Analyse sowie IR- und NMR-Daten gesichert.

2,2-Bis(acetoxymethyl)-2,3,3a $\beta$ ,4,6,7,12,12b $\beta$ ,13,13a- $\alpha$ -decahydro-1H-cyclopent[g]indolo-[2,3-a]chinolizin (**18**): 480 mg (1.21 mmol) **16** werden in 40 ml absol. THF gelöst. Nach Zugabe von 350 mg  $\text{LiAlH}_4$  wird unter Feuchtigkeitsausschluss 8 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird unter kräftigem Rühren so lange gesättigte Natriumcarbonatlösung zugegropft, bis der Niederschlag zusammenballt. Es wird dekantiert und der Rückstand dreimal mit Methylenchlorid gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels werden 390 mg Diol-amin (Rohausbeute quantitativ) erhalten.

Dieses wird in einem Gemisch aus 8 ml Pyridin und 10 ml Acetanhydrid gelöst und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Dann wird das Solvens abgezogen und der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen. Die Lösung wird mit gesättigter Hydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Chromatographie an 55 g Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol 100:10) liefert 272 mg (55% ab **16**) des sehr polaren **18** als hellgelben Schaum. – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR ( $\text{CHCl}_3$ ): Acetat 3480, 1735  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): NH  $\tau = 1.97$  [1] breit, arom. H 2.47 – 3.0 [4] m, *cis*-Chinolizidin-H 5.52 [1] breit,  $\text{CH}_2\text{O}$  6.07 [2] s und 6.20 [2] s,  $\text{COCH}_3$  7.97 [3] s und 8.07 [3] s. – MS (250 °C):  $\text{M}^+$  410 ME (47%), 409 (57), 367 (11), 349 (70), 290 (100), 262 (46), 230 (33), 184 (22), 169 (43).

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$  (410.5) Ber. C 67.85 H 7.74 N 6.33 Gef. C 67.59 H 7.47 N 6.37  
Ber. 410.2205 Gef. 410.2221 (massenspektrometr.)

2,2-Bis(acetoxymethyl)-2,3,3a $\beta$ ,4,6,7,12,12b $\alpha$ ,13,13a- $\alpha$ -decahydro-1H-cyclopent[g]indolo-[2,3-a]chinolizin (**19**): Zur Lösung von 100 mg (0.244 mmol) **18** in 10 ml absol. Methylenchlorid werden 48 mg (0.278 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (techn. 80–90proz.) in 5 ml absol. Methylenchlorid gegeben. Es wird unter Stickstoff 1 h bei Raumtemp. nachgerührt. Dann wird auf 58proz. Hydrogencarbonatlösung gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wärr. Phase noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Solvens fällt das *N*-Oxid als hellgelber Schaum an, der in 15 ml absol. Methylenchlorid gelöst wird. Bei 0 °C werden 2 ml Trifluoressigsäure zugegeben; dann wird unter Stickstoff bei Raumtemp. nachgerührt. Das Solvens wird abgezogen und der Rückstand in 10 ml absol. Isopropylalkohol gelöst. Bei 0 °C werden 150 mg festes  $\text{NaBH}_4$  zugegeben; nach wenigen min zeigt das Gemisch ein reines Indol-UV-Spektrum. Es wird auf gesättigte Natriumchloridlösung gegossen, zweimal mit Methylenchlorid extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Chromatographie an 30 g Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol 100:5) liefert 64 mg (64%) **19** als hellgelben Schaum. – UV: Indolspektrum (qualitativ). – IR ( $\text{CHCl}_3$ ): *N*-H 3480, Bohlmann-Banden 2810, 2765, Acetat 1735  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): NH  $\tau = 1.80$  [1]

breit, arom. H 2.47 – 3.0 [4] m, CH<sub>2</sub>O 6.01 s, 6.03 s [4] m, COCH<sub>3</sub> 7.91 [3] s, 7.94 [3] s. – MS (200 °C): M<sup>+</sup> 410 ME (79%), 409 (100), 367 (13), 337 (8), 212 (19), 184 (20), 169 (38), 156 (19), 144 (10).

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (410.518) Ber. 410.2205 Gef. 410.2197 (massenspektrometr.)

- 
- <sup>1)</sup> XLII. Mittteil.: *H. Ernst, B. Hauser und E. Winterfeldt*, Chem. Ber. **114**, 1894 (1981), vorstehend.
- <sup>2)</sup> *P. Chaberlain und G. H. Whitman*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1972**, 130.
- <sup>3)</sup> *R. A. Abramovitch, S. S. Singer, M. M. Rogic und D. L. Struble*, J. Org. Chem. **40**, 34 (1975).
- <sup>4)</sup> *R. A. Abramovitch und S. S. Singer*, J. Org. Chem. **41**, 1712 (1976).
- <sup>5)</sup> *D. D. Weller und H. Rapoport*, J. Am. Chem. Soc. **98**, 6650 (1976).
- <sup>6)</sup> *H. Irie, J. Katakawa, Y. Mizuno, S. Udaka, T. Taga und K. Osaki*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1978**, 717.
- <sup>7)</sup> *N. J. Dastoor, A. A. Gorman und H. Schmid*, Helv. Chim. Acta **50**, 213 (1967).
- <sup>8)</sup> *F. Bohlmann*, Chem. Ber. **91**, 2157 (1958).
- <sup>9)</sup> *M. Uskoković, H. Bruderer, C. v. Planta, T. Williams und A. Brossi*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 3364 (1964).
- <sup>10)</sup> *E. Wenkert, C. J. Chang, H. D. S. Chawla, D. W. Cochran, E. W. Hagaman, J. C. King und K. Orito*, J. Am. Chem. Soc. **98**, 3645 (1976).
- <sup>11)</sup> *J. E. Baldwin*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1976**, 734.
- <sup>12)</sup> *A. Ahond, A. Cavé, Ch. Kan-Fan, H. P. Husson, J. de Rostolan und P. Potier*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 5622 (1968).

[324/80]