

1-Benzyl-2a,3,4,5-tetrahydronaphostyryl (Ic). Eine Suspension von 0,87 g der Säure XIV, 3,5 ml 1N NaOH, 10 ml Wasser und 1 g RANEY-Nickel nahm beim Schütteln in Wasserstoffatmosphäre innert 2 Std. 80 ml Gas auf. Aus der filtrierten Lösung schied sich beim Ansäuern mit Essigsäure ein Öl aus, welches rasch kristallisierte und 0,6 g IIc (73%), Smp. 159–163°, lieferte. Aus Äthanol Kristalle vom Smp. 166–167° (Subl.).

$C_{18}H_{17}ON$ (263,33) Ber. C 82,10 H 6,51 N 5,32% Gef. C 82,12 H 6,66 N 5,35%

Reduktion von 1-Benzyl-2a,3,4,5-tetrahydronaphostyryl (Ic) mit $LiAlH_4$. Eine unter Eiskühlung bereitete Suspension von 900 mg 1-Benzylactam Ic, 20 ml abs. Tetrahydrofuran und 100 mg $LiAlH_4$ wurde nach 16stdg. Stehen bei ca. 20° auf 40 ml eiskalte verd. Salzsäure gegossen und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Der Ätherextrakt hinterliess nach Aufarbeitung und Einengen ein gelbliches Öl, aus welchem nach Zugabe von Petroläther 200 mg Kristalle, Smp. 164–165°, isoliert werden konnten. Diese schmolzen nach Kristallisation aus Äthanol bei 169–170°, identisch mit Ausgangsmaterial. Die Petroläther-Mutterlauge wurde an 20 g Alox chromatographiert. Mit Petroläther und Äther-Petroläther wurden 560 mg IIc als farbloses Öl eluiert, welches mit einer alkoholischen Lösung von Pikrinsäure wohl eine starke Rotbraun-Färbung, jedoch kein kristallines Derivat ergab.

Spaltung von 1-Benzyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol (IIc) mit Natrium in flüssigem Ammoniak. Zu einer mittels Toluol-Trockeneis gekühlten Lösung von 540 mg 1-Benzyl-tetrahydrobenz[cd]indol (Ic), 12 ml abs. Äther und 16 ml flüssigem Ammoniak wurden während 30 Min. bis zur bleibenden Blaufärbung portionenweise 110 mg Natrium gegeben. Nach dem Zufügen von 400 mg Ammoniumchlorid wurde eingengt, der Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Der Ätherextrakt hinterliess nach Aufarbeitung und Einengen 480 mg eines gelben Öles, welches mit einer Lösung von 280 mg Pikrinsäure in Äthanol total 364 mg (43%) rotbraune Nadeln, Smp. 166–168°, lieferte; nach Kristallisation aus Äthanol Smp. 169–170°, keine Smp.-Depression mit authentischem Pikrat von 1,3,4,5-Tetrahydrobenz[cd]indol (IIa).

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor des Institutes für Organische Chemie an der Universität Basel (Leitung Herr E. THOMMEN) ausgeführt.

SUMMARY

Three methods for converting the oxindole ring of 2a,3,4,5-tetrahydronaphostyryl (Ia) into the indole ring of 1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indole (IIa) are described.

Institut für organische Chemie der Universität Basel

188. Die Synthese von Ergolin-Derivaten. Benz[cd]indol-Reihe

8. Mitteilung

von C. A. GROB und E. RENK

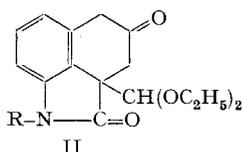
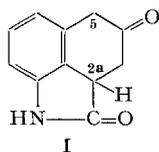
(13. VII. 61)

In vorangegangenen Mitteilungen dieser Reihe wurde die Herstellung von 4-Keto-2a,3,4,5-tetrahydronaphostyryl (I)¹⁾ bzw. von dessen in 2a-Stellung diäthoxymethylierten Derivaten IIa und IIb²⁾ beschrieben. In letzteren Verbindungen dient die Acetalgruppe einerseits zur Umwandlung des Oxindol-Systems von II in ein Indol-System²⁾ und andererseits zur Blockierung der sehr reaktiven 2a-Stellung

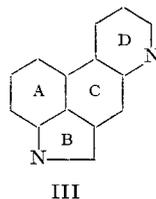
¹⁾ 6. Mitteilung: C. A. GROB, H. KAPPELER & W. MEIER, Helv. 44, 1517 (1961).

²⁾ 7. Mitteilung: C. A. GROB, W. MEIER & E. RENK, Helv. 44, 1525 (1961).

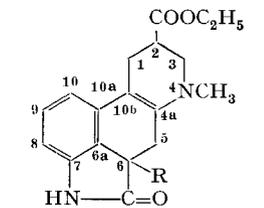
von I. Während nämlich Additionen vom Typus der MICHAEL-Reaktion im Falle des 4-Keto-tetrahydronaphtostyrls (I) in der 2a-Stellung erfolgen³⁾, setzen diese bei den 2a-substituierten Derivaten IIa und IIb an der ebenfalls enolisierbaren Methylengruppe in 5-Stellung ein. In dieser Mitteilung wird über einige solche Additionen, die zur Angliederung des D-Ringes des Ergolin-Gerüsts III in 4,5-Stellung des Ketoacetals II dienen, berichtet.



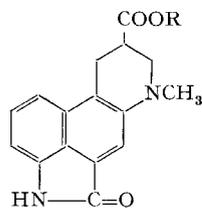
- a) R = H
b) R = COCH₃



Dies gelingt in einfachster Weise durch Umsetzung von IIa oder dessen N-Acetylderivat IIb mit einem Gemisch von α -Brommethyl-acrylsäure-äthylester ($\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_2\text{Br})\text{COOC}_2\text{H}_5$) und Methylamin in Äthanol. Hierbei entsteht ein Tetrahydropyridin-Derivat, welches gemäss IVa formuliert wird.

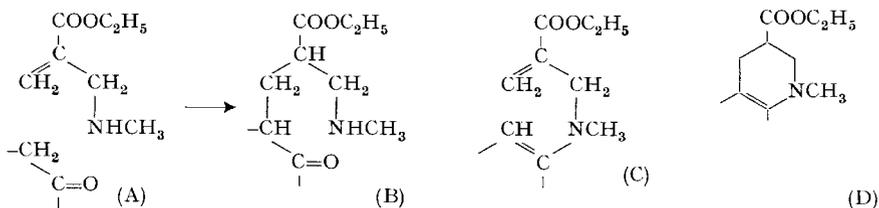


- a) R = $\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$
b) R = H



- a) R = C₂H₅
b) R = H
c) R = CH₃

Bei dieser vermutlich verallgemeinerungsfähigen Tetrahydropyridin-Synthese entsteht wohl zunächst aus dem α -Brommethyl-acrylsäureester der instabile α -Methylaminomethyl-acrylsäure-äthylester A, welcher mit dem Keton II entweder das δ -Aminoketon B oder das Enamin C bildet. In beiden Fällen ist das cyclische Enamin D bzw. IVa das Produkt plausibler Folgereaktionen.

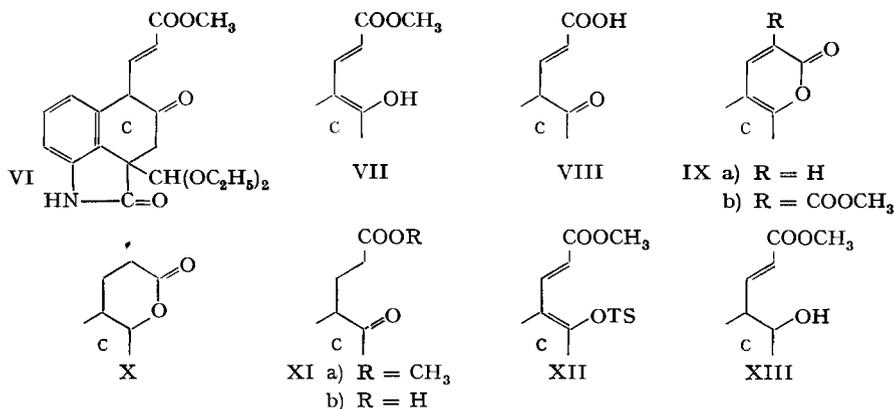


Wird obige Reaktion mit dem in 2a-Stellung unsubstituierten Ketolactam I durchgeführt, so entsteht unter Dehydrierung des Primärproduktes IVb das gelbe Naphtostyrl-Derivat Va. Der Äthylester Va wird auch durch nachträgliche Ab-

³⁾ 9. Mitteilung: H. KAPPELER & E. RENK, Helv. 44, 1541 (1961).

spaltung des Diäthoxymethyl-Restes aus IVa mit Säure²⁾, wobei ebenfalls Dehydrierung eintritt, erhalten. Bisher ist es nicht gelungen, die Doppelbindung in IVa von der 4a,10b-Stellung in die 1,10b-Stellung des Ergolin-Gerüsts, wie bei der Lysergsäure⁴⁾, zu verschieben. Hingegen wird die Doppelbindung über Platin leicht unter Bildung von Dihydro-IVa hydriert.

Eine weitere Methode zum Aufbau des D-Ringes beruht auf der Anlagerung von Propiolsäure-methylester in der 5-Stellung des Ketoacetals IIb in flüssigem Ammoniak in Gegenwart von Natriumamid⁵⁾. Unter Aminolyse der N-Acetylgruppe entsteht ein farbloser, ungesättigter Ketoester, der gemäss VI formuliert wird⁶⁾. Während nun Lösungen dieser Verbindung in unpolaren Lösungsmitteln wie Benzol und Äther ebenfalls farblos sind, erscheinen Lösungen in Hydroxyl-haltigen Lösungsmitteln wie Äthanol hellgelb (λ_{\max} 405 m μ), was auf Enolisierung des vinylogenen β -Ketoesters gemäss VII zurückgeführt wird.



Im Einklang mit dieser Struktur löst sich der Ketoester VI unter Bildung eines dunkelgelben mesomeren Anions in 1N Natriumhydroxyd auf und wird durch Ansäuern regeneriert. Die Hydrolyse zur entsprechenden Säure VIII gelingt erst mit 30-proz. Kaliumhydroxyd. Die Lactonisierung dieser Säure VIII zum Pyronderivat IXa erfolgt nicht spontan, sondern erst in siedendem Acetanhydrid, was für die *trans*-Konfiguration der Seitenkette im Ketoester VI und seinen Derivaten spricht. Bei der Reduktion mit NaBH₄ ging der Ester VI in das gesättigte Lacton X über, während die Hydrierung über Palladium und die Reduktion mit Aluminiumamalgam zum gesättigten, schwer kristallisierbaren Ketoester XIa führten. Die daraus erhaltene Ketosäure XIb ist aber leicht zu isolieren.

Infolge der grossen Enolisierungstendenz und der Säureempfindlichkeit der Acetalgruppe gelingt es nicht, definierte Derivate des Ketoesters VI mit Carbonyl-Reagenzien zu erhalten. Dafür kann die Enolform durch Umsetzung mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin in Form des gelben Enoltosylats XII abgefangen werden.

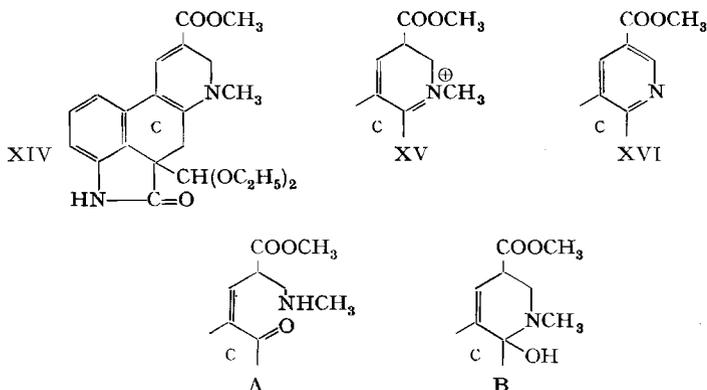
⁴⁾ A. STOLL, A. HOFMANN & F. TROXLER, *Helv.* 32, 506 (1949).

⁵⁾ Über Carbalkoxyvinylierungen mit Propiolsäureester vgl. W. E. BACHMANN, G. J. FUJIMOTO & E. K. RAUNIO, *J. Amer. chem. Soc.* 72, 2533 (1950).

⁶⁾ Die alternative, semicyclische Lage der Doppelbindung in Konjugation zur Ketogruppe ist sterisch weniger günstig, experimentell aber nicht ausgeschlossen.

Mit wässrigem Natriumhydroxyd wird daraus der Ketoester VI zurückgebildet. Dieser lässt sich nicht selektiv zum Hydroxyester XIII reduzieren.

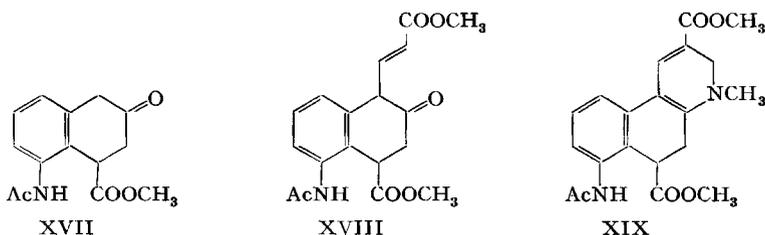
Wird eine Lösung des Ketoesters VI in wässrigem Dioxan mit Methylaminacetat und Formaldehyd versetzt, so entsteht bereits bei Raumtemperatur augenblicklich eine orangerote Base, welche als 1,2-Dihydropyridin-Derivat mit Ergolingerüst gemäss XIV formuliert wird⁷⁾. Diese Struktur ist zu erwarten, wenn die Enolform VII des Ketoesters VI eine MANNICH-Reaktion zum δ -Aminoketon A eingeht und letzteres über die tautomere α -Hydroxyamin-Form B dehydratisiert wird.



Die Base XIV verändert sich an der Luft und beim Erhitzen, besonders aber in Gegenwart von Säuren, wobei undefinierbare, hochschmelzende Produkte gebildet werden. Diese Unbeständigkeit mag den Misserfolg aller Reduktionsversuche der Base XIV sowie deren Salze XV mit katalytischen, metallischen und hydridübertragenden Methoden erklären.

Wurde bei der obigen Umsetzung des Ketoesters VI statt Methylamin Ammoniak verwendet, so resultierte, in allerdings geringerer Ausbeute, das Ergolin-Derivat XVI mit Pyridinring, das offensichtlich das Dehydrierungsprodukt des intermediären Dihydropyridins XIV (NH statt NCH₃) darstellt.

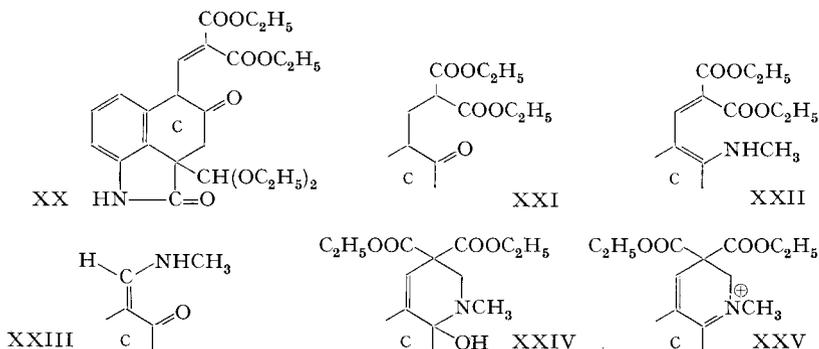
Eine ähnliche Reaktionsfolge lässt sich mit 3-Keto-8-acetylamino-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthoesäure-methylester (XVII)⁴⁾ durchführen. Mit Methylpropiolat und Natriumamid in flüssigem Ammoniak wird der vinyloge β -Ketoester XVIII gebildet,



⁷⁾ Über Eigenschaften von 1,2-Dihydropyridin-Derivaten vgl. P. KARRER, G. SCHWARZENBACH, K. BENZ & U. SOLMSEN, *Helv.* 19, 811 (1936); P. KARRER & F. I. STAHEL, *Helv.* 20, 418 (1937); P. KARRER & F. BLUMER, *Helv.* 30, 1157 (1947); K. SCHENKER & J. DRUEY, *Helv.* 42, 1960 (1959).

dessen Eigenschaften mit denjenigen des Ketoesters VI weitgehend übereinstimmen. Bei der Umsetzung der Verbindung XVIII mit Methylamin und Formaldehyd entsteht eine rote Base, deren Zusammensetzung und Unbeständigkeit auf die 1,2-Dihydropyridin-Struktur XIX hinweisen, die aber infolge ihrer Zersetzlichkeit nicht analysenrein erhalten werden konnte.

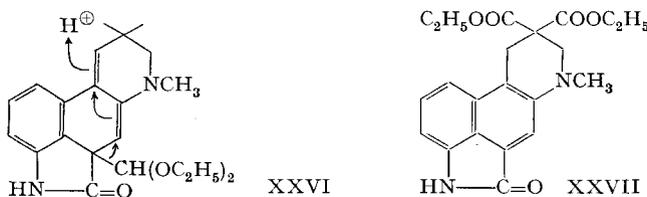
Das Ketoacetal IIa setzt sich in Gegenwart von Kalium-tert.-butylat mit Äthoxymethylen-malonsäure-diäthylester $C_2H_5O-CH=C(COOC_2H_5)_2$ zum ungesättigten Ketoester XX um, welcher Ähnlichkeit mit dem Ketoester VI besitzt. Bei längerer Reaktionsdauer entsteht zudem dessen Lactonisierungsprodukt IXb. Wie der Ketoester VI liegt XX als Festkörper oder gelöst in einem unpolaren Lösungsmittel in



der farblosen Ketoform vor. In hydroxyhaltigen Lösungsmitteln liegt die gelbe Enolform analog VII vor (λ_{max} 420 $m\mu$), in verdünntem Natriumhydroxyd wird die dunkelgelbe Lösung des mesomeren Anions erhalten.

Hydrolyse des Ketoesters XX mit 30-proz. Kaliumhydroxyd lieferte die bereits erwähnte ungesättigte Ketosäure VIII, welche auch aus VI erhalten wird. Die Hydrierung von XX über Palladium führt zur Verbindung XXI mit gesättigter Seitenkette. Bei der Umsetzung des Ketoesters XX mit Methylamin in Äthanol entstand nicht das erwartete Dienamin XXII, sondern unter Abspaltung des Malonsäureester-Restes das Enamin XXIII.

Es ist nun bemerkenswert, dass die wie bei VI durchgeführte MANNICH-Reaktion des Ketoesters XX mit Methylamin und Formaldehyd zu einer gelben, stark fluoreszierenden Verbindung führte, bei welcher es sich um das Naphtostyryl-Derivat mit Ergolin-Gerüst XXVII handelte, wie dessen Verseifung und Decarboxylierung zur bekannten Säure Vb⁸⁾ zeigte.



⁸⁾ F. C. UHLE & W. A. JACOBS, J. org. Chemistry 10, 76 (1945); F. R. ATHERTON, F. BERGEL, A. COHEN, B. HEATH-BROWN & A. H. REES, Chemistry & Ind. 1953, 1151.

Offensichtlich erfolgt in diesem Fall die Wasserabspaltung der Ringform XXIV der zunächst gebildeten MANNICH-Base zum Dien XXVI, einer Verbindung, welche sich durch säurekatalysierte Eliminierung des Diäthoxycarbonium-Ions $^+\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ in das aromatische Naphtostyryl-System XXVII umwandelt. Jedenfalls konnte das dem Carbinolamin XXIV entsprechende Carbimonium-Ion XXV nicht gefasst werden.

Wir danken der HACO AG., Gümligen, Bern, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Lactam des 2-Carbäthoxy-4-methyl-6-carboxy-6-diäthoxymethyl-7-amino-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahydro-benz[f]chinolins (IVa). – a) *Aus IIa.* Eine Lösung von 1,60 g Brommethyl-acrylsäure-äthylester⁹⁾ in 20 ml abs. Äthanol wurde unter Wasserkühlung mit 3,5 ml 22-proz. äthanolischer Methylaminlösung während 15 Min. bei Raumtemperatur stehengelassen, mit 2,00 g Lactam IIa und 5 ml abs. Äthanol versetzt und $4\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Die hellgelbe Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand zwischen Äthylacetat und 2N HCl verteilt und die Esterlösung noch zweimal mit 2N HCl extrahiert, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem mit Kristallen durchsetzten Rückstand (40 mg) konnte aus Äthylacetat noch wenig Lactam IIa zurückgewonnen werden. Der HCl-Extrakt wurde sofort mit 2N NaOH phenolphthalein-alkalisch gestellt und das ausfallende Öl in Äthylacetat aufgenommen, die Esterlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Isopropanol lieferte 1,36 g IVa, Smp. 175–180°. Weiteres Umlösen aus Isopropanol oder Äthylacetat lieferte hellgelbe Nadeln mit Smp. 181–184°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{N}_2$	Ber. C 66,64	H 7,30	N 6,77	O 19,30%
(414,49)	Gef. „ 66,55	„ 7,30	„ 6,79	„ 19,49%

b) *Aus IIb.* Eine Lösung von 2,2 g Brommethyl-acrylsäure-äthylester in 30 ml abs. Äthanol wurde mit 4,0 ml einer 22-proz. äthanolischen Methylaminlösung während 20 Min. bei Raumtemperatur stehengelassen, mit 1,65 ml derselben Methylaminlösung, 3,00 g IIb und 15 ml abs. Äthanol versetzt und 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand wie unter a) beschrieben aufgearbeitet. Kristallisation des rohen Basenanteiles aus Isopropanol lieferte 1,56 g IVa.

Zur Herstellung des Methojodids wurde eine Lösung von 100 mg IVa in 0,5 ml Chloroform und 0,5 ml Methyljodid während 7 Tagen bei Raumtemperatur stehengelassen, von 105 mg gelbrotten Kristallen filtriert und diese aus Äthanol umgelöst. Bei raschem Aufheizen trat bei ca. 150° eine Schmelze auf, aus welcher sich unter Gasentwicklung gelbe Nadeln bildeten, welche bei ca. 175° bis 180° verschwanden. Bei langsamem Aufheizen wurde nur ein Smp. 178–180° beobachtet, wie er für IVa gefunden wurde. Mehrmaliges Umlösen aus Äthanol lieferte das Methojodid als blassgelbe Nadeln, welche 1 Mol. Kristallwasser zurückhalten.

$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{N}_2\text{J}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (574,47)	Ber. C 49,99	H 6,14	N 4,88%	Gef. C 50,05	H 6,21	N 4,32%
--	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Lactam des 2-Carbäthoxy-4-methyl-6-carboxy-7-amino-1, 2, 3, 4-tetrahydro-benz[f]chinolins (Va). – a) *Aus I.* Zu einer Lösung von 320 mg Brommethyl-acrylsäure-äthylester in 5 ml abs. Äthanol wurde 0,70 ml einer 22-proz. äthanolischen Methylaminlösung gegeben. Nach 30 Min. wurden 250 mg I und 3 ml Äthanol zugegeben und unter Stickstoff $4\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Die gelbe, grünfluoreszierende Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand zwischen Äthylacetat und 2N HCl verteilt und die Esterlösung nochmals mit Salzsäure extrahiert. Der HCl-Extrakt wurde mit 2N NaOH alkalisch gestellt, das sich ausscheidende Öl in Äthylacetat aufgenommen und diese Lösung wie üblich aufgearbeitet. Aus dem zurückbleibenden Schaum (417 mg) konnten durch Kristallisation aus Methanol 40 mg gelbe Kristalle, Smp. 212–219°, isoliert werden, die nach weiterem Umlösen aus Methanol Va als gelbe Nadeln, Smp. 219–221°, lieferten.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$ (310,34)	Ber. C 69,66	H 5,84	N 9,03%	Gef. C 70,08	H 5,59	N 8,83%
---	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

⁹⁾ A. F. FERRIS, J. org. Chemistry 20, 780 (1955).

b) *Aus IVa*. 100 mg IVa wurden in 2 ml Acetanhydrid 4 Std. unter schwachem Rückfluss gekocht, im Vakuum eingedampft und zweimal mit Benzol abgedampft. Kristallisation des rotbraunen Rückstandes aus Methanol lieferte 25 mg gelbe Prismen, Smp. 134–141°, nach nochmaligem Umlösen aus Isopropanol Smp. 137–141°. Eine äthanolische Lösung dieser Kristalle wurde mit 3 Tropfen äthanolischer Salzsäure versetzt und bei Normaldruck eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen 2N NaOH und Äthylacetat verteilt, die Esterlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Methanol lieferte gelbe, fluoreszierende Prismen, Smp. 217–220°, identisch mit dem unter a) erhaltenen Produkt.

Lactam des 2-Carbäthoxy-4-methyl-6-carboxy-6-diäthoxymethyl-7-amino-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b-octahydro-benz[f]chinolins (Dihydro-IVa). 500 mg IVa wurden in 3 ml 2N HCl und 5 ml Wasser gelöst und mit 50 mg Platinoxid-Katalysator bis zur Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (ca. 45 Min.) hydriert. Die hellgrüne Lösung wurde filtriert und mit 2N NaOH versetzt bis zur phenolphthalein-alkalischen Reaktion. Das ausfallende Öl wurde in Äthylacetat aufgenommen, die Esterlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Isopropanol lieferte 475 mg Hydrierungsprodukt, Smp. 156–161°. Aus Isopropanol farblose Nadeln, Smp. 163–165°.

$C_{23}H_{33}O_5N_2$ (416,50) Ber. C 66,32 H 7,74 N 6,73% Gef. C 66,48 H 7,61 N 6,97%

Das Methojodid wurde durch kurzes Erwärmen einer Lösung des Hydrierungsproduktes in Aceton mit Methyljodid erhalten und lieferte aus Äthanol farblose Prismen, Smp. 202° (Zers.).

$C_{24}H_{35}O_5N_2J$ (558,48) Ber. C 51,62 H 6,32 N 5,02% Gef. C 51,81 H 6,32 N 5,29%

β -[2a-Diäthoxymethyl-4-keto-2a, 3, 4, 5-tetrahydronaphthostyryl-(5)]-acrylsäure-methylester (VI). Eine Suspension von Natriumamid in ca. 50 ml flüssigem Ammoniak, hergestellt aus 360 mg Natrium unter Zusatz einer Spur Ferrinitrat, wurde beim Siedepunkt des Ammoniaks unter Rühren mit 4,5 g N-Acetyllactam II b versetzt. Zur bald entstehenden rotbraunen Lösung wurde unter weiterem Rühren rasch eine Lösung von 1,2 ml Propiolsäure-methylester in 8 ml abs. Äther getropft und das Ammoniak im Laufe einer Stunde abgedampft, am Schluss im Vakuum. Der braungefärbte, schaumige Rückstand wurde in wenig Eiswasser gelöst, mit eiskalter 2N Schwefelsäure versetzt und das ausfallende Öl mit Äthylacetat extrahiert. Die mit Wasser gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete Esterlösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Äthanol oder Isopropanol kristallisiert, wobei insgesamt 2,5–2,9 g VI in Form blassgelber Nadeln, Smp. 168–173°, erhalten wurden. Weiteres Umlösen aus Äthanol lieferte farblose Nadeln, Smp. 174–177°.

$C_{20}H_{23}O_6N$ (373,39) Ber. C 64,33 H 6,21 N 3,75% Gef. C 64,20 H 6,48 N 3,88%

β -[2a-Diäthoxymethyl-4-keto-2a, 3, 4, 5-tetrahydronaphthostyryl-(5)]-acrylsäure (VIII). Eine Lösung von 2,00 g VI in 15 ml 30-proz. wässriger KOH wurde 6 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Unter Eiskühlung wurde mit konz. HCl angesäuert und das ausfallende Öl in Äthylacetat aufgenommen. Die Esterlösung wurde dreimal mit 2N $KHCO_3$ extrahiert, der Extrakt mit konz. HCl angesäuert und das ausfallende Öl in Äthylacetat aufgenommen. Übliches Aufarbeiten der Esterlösung lieferte beim Eindampfen hellbraunen Schaum, aus welchem mit Äthylacetat 1,35 g der Säure VIII, Smp. 150–156°, erhalten wurde. Die Reinigung der Säure ist schwierig. Mehrmaliges Umlösen aus Äthylacetat oder Äthanol lieferte schwach bräunlich gefärbte Kristalle, Smp. 156–158° (Zers.), die letzte Reste Wasser hartnäckig zurückhalten.

$C_{19}H_{21}O_6N$ (359,37) Ber. C 63,50 H 5,89% Gef. C 62,74 H 6,20%

Lactam des 5,6-Dihydro-6-carboxy-6-diäthoxymethyl-7-amino-benz[f]cumarins (IXa). 200 mg der Säure VIII wurden mit 2 ml Acetanhydrid während 15 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Aus der sich zunächst bildenden klaren Lösung schieden sich langsam Kristalle aus. Es wurde im Vakuum eingedampft, zweimal mit Benzol abgedampft und der gelbe, kristalline Rückstand (190 mg) aus Äthylacetat oder Methanol umgelöst: gelbe Kristalle, Smp. ca. 226–245° (die Bestimmung des genauen Smp. ist schwierig, da beim Schmelzvorgang sich neue Kristalle bilden).

$C_{19}H_{19}O_5N$ (341,35) Ber. C 66,85 H 5,61 O 23,44% Gef. C 67,03 H 5,75 O 23,25%

Lactam des 1, 2, 4a, 5, 6, 10a-Hexahydro-6-carboxy-6-diäthoxymethyl-7-amino-benz[f]cumarins (X). Zu einer Lösung von 25 mg $NaBH_4$ in 1 ml Wasser wurden 250 mg der Säure VIII eingetragen, wobei unter Gasentwicklung eine Lösung entstand, welche $4\frac{1}{2}$ Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen wurde. Das beim Ansäuern mit konz. HCl ausfallende Öl wurde in Äthylacetat aufgenom-

men, die Esterlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem so erhaltenen Schaum (240 mg) wurden durch Kristallisation mit Methanol 105 mg Kristalle erhalten, welche bei ca. 210° zum Teil schmelzen, dann wieder erstarren und schliesslich bei ca. 280–290° (Zers.) schmelzen. Weiteres Umlösen aus Methanol lieferte farblose Lanzetten.

$C_{19}H_{23}O_5N$ (345,38) Ber. C 66,07 H 6,71 O 23,16% Gef. C 66,13 H 6,85 O 23,24%

Die eingedampfte Mutterlauge wurde in Äthylacetat aufgenommen, die Esterlösung mit 2N $KHCO_3$ extrahiert, gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand konnten weitere 35 mg X isoliert werden.

β -[2a-Diäthoxymethyl-4-tosyloxy-2a,3-dihydronaphthostyryl-(5)]-acrylsäure-methylester (XII).

Eine Lösung von 2,7 g VI, 4,5 g p-Toluolsulfochlorid und 25 ml abs. Pyridin wurde 22 Std. bei ca. 20° stehengelassen. Nach Zugabe von 1 ml Wasser unter Kühlung wurde noch 1 Std. stehengelassen, anschliessend das Pyridin im Vakuum weitgehend abgedampft und der Rückstand zwischen Äthylacetat und Wasser verteilt, die Esterlösung 5mal mit 2N HCl extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte bei Zugabe von Methanol in breiten, gelben Nadeln, Smp. 125–140° (2,52 g). Nochmaliges Umlösen aus Methanol lieferte XII, Smp. 139–140°, dem eine Verunreinigung hartnäckig anhaftet, so dass es nur schwierig in analysenreiner Form erhalten werden konnte.

$C_{27}H_{29}O_8NS$ Ber. C 61,47 H 5,54 O 24,26 N 2,66%
(527,60) Gef. „ 60,95 „ 5,69 „ 24,05 „ 2,56%

Eine Lösung von 100 mg des Tosylates XII in 2 ml Dioxan wurde mit 0,35 ml 1N NaOH versetzt und die sich sofort rot färbende Lösung 2 Std. bei ca. 20° stehengelassen. Nach Zugabe von 2N HCl wurde in Äthylacetat aufgenommen und diese Lösung mit 2N $KHCO_3$, 2N NaOH und Wasser extrahiert, getrocknet und eingedampft. Kristallisation des Rückstandes (43 mg) aus Methanol lieferte Ausgangsmaterial, Smp. 140–142°. Der NaOH-Extrakt wurde wie üblich aufgearbeitet und lieferte 31 mg gelbes Öl, aus welchem mit Methanol farblose, mit VI identische Nadeln, Smp. 170–175°, erhalten wurden.

β -[2a-Diäthoxymethyl-4-keto-2a,3,4,5-tetrahydronaphthostyryl-(5)]-propionsäure (XIb). Bei der katalytischen Hydrierung von 200 mg VI mit 200 mg 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator in 5 ml abs. Dioxan war die Wasserstoffaufnahme nach 10 Min. beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus einer methanolischen Lösung des öligen Rückstandes kristallisierten nach längerem Stehen farblose Nadeln des Esters XIa, Smp. 110–114°. Diese lösten sich in 1N NaOH beim Schütteln. Durch Ansäuern fiel ein farbloses Öl aus, das wie üblich aufgearbeitet wurde und nach Kristallisation aus Methanol die Säure XIb als farblose Kristalle, Smp. 178–180°, lieferte.

$C_{19}H_{23}O_6N$ (361,38) Ber. C 63,14 H 6,42 N 3,88% Gef. C 63,09 H 6,64 N 3,94%

Lactam des 2-Carbomethoxy-4-methyl-6-carboxy-6-diäthoxymethyl-7-amino-3,4,5,6-tetrahydrobenz[f]chinolins (XIV). Zu einer Lösung von 0,40 g krist. Natriumacetat und 0,20 g Methylaminhydrochlorid in 4,0 ml einer 1,85-proz. wässrigen Formalinlösung wurde eine Lösung von 1,00 g VI in 7,5 ml Dioxan gegeben. Die sich fast momentan intensiv rot färbende Reaktionslösung wurde 30 Min. bei ca. 20° stehengelassen und dann im Vakuum schonend eingeeengt. Das ausgeschiedene rote Öl wurde in Äthylacetat aufgenommen und die Base mit 2N HCl extrahiert. Der Salzsäureextrakt wurde mit 2N NaOH alkalisch gestellt und die rote Base in Äthylacetat aufgenommen. Nach dem Waschen, Trocknen und Eindampfen der Esterlösung blieb 0,77 g roter Schaum zurück, welcher aus Äthylacetat in intensiv roten Blättchen kristallisierte. Bei raschem Aufheizen kann bei ca. 160° Schmelzen beobachtet werden; bei langsamem Aufheizen tritt unter starker Aufhellung ab ca. 160° Zersetzung ein.

$C_{22}H_{26}O_5N_2$ (398,44) Ber. C 66,31 H 6,58 N 7,03% Gef. C 66,51 H 6,29 N 7,07%

XIV zersetzt sich schon beim Umkristallisieren langsam zu einem braunen, amorphen Pulver. Auch die Farbe des reinen kristallisierten Produktes verblasst langsam beim Aufbewahren. Eine wässrige salzsaure Lösung wird beim Stehen bald dunkel. Aus einer Lösung von XIV in Eisessig, der etwas konz. HCl zugesetzt worden war, schieden sich graue Kristalle ohne definierten Schmelzpunkt ab. 200 mg XIV wurden in 8 ml Methanol mit 0,9 ml 0,61N Perchlorsäure versetzt und in einer Atmosphäre von Wasserstoff stehengelassen. Nach 2 Std. wurde von 174 mg Kristallen filtriert, die aus Methanol als blassgelbe Nadeln kristallisierten. Bei raschem Aufheizen lässt sich

ein Smp. ca. 190–200° beobachten, bei langsamem Aufheizen trat Zersetzung ab ca. 200° ein, aber keine Schmelze unterhalb 300°.

Lactam des 2-Carbomethoxy-6-carboxy-6-diäthoxymethyl-7-amino-5,6-dihydro-benz[f]chinolins (XVI). Zu einer Lösung von 95 mg Ammoniumchlorid und 240 mg krist. Natriumacetat in 2,4 ml wässriger Formalinlösung wurde eine Lösung von 600 mg VI in 4 ml Dioxan gegeben. Die sich nach wenigen Augenblicken bildende orangefarbene Lösung wurde 6 Std. bei ca. 20° stehengelassen und im Vakuum schonend vom Dioxan befreit. Der Rückstand wurde zwischen Äthylacetat und Wasser verteilt, dreimal mit 2N HCl extrahiert, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei 0,49 g oranger Schaum zurückblieb, welcher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Zum HCl-Extrakt wurde 2N NaOH gegeben und der ausfallende flockige Niederschlag in Äthylacetat aufgenommen. Übliches Aufarbeiten der Esterlösung lieferte 100 mg hellbraunen, mit Kristallen durchsetzten Rückstand. Dieser gab aus Äthanol XVI als farblose, verfilzte Nadeln, Smp. 231–233°.

$C_{31}H_{22}O_5N_2$ (382,40) Ber. C 65,95 H 5,80 N 7,33% Gef. C 65,90 H 6,01 N 7,46%

β-[1-Carbomethoxy-3-keto-8-acetyl-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthyl-(4)]-acrylsäure-methylester (XVII). In eine aus 100 mg Natrium hergestellte Suspension von Natriumamid in ca. 10 ml trockenem, flüssigem Ammoniak wurde beim Siedepunkt des Ammoniaks unter Rühren 1,00 g XVII eingetragen, wobei sich nach kurzer Zeit eine klare, rotbraune Lösung bildete. Zu dieser wurde eine Lösung von 0,35 ml Propionsäure-methylester in 3 ml abs. Äther getropft und das Ammoniak im Laufe einer Stunde, zum Schluss im Vakuum, abgedampft. Der Rückstand wurde mit Eiswasser versetzt, mit 2N eiskalter H_2SO_4 angesäuert und das ausfallende Öl in Äthylacetat aufgenommen. Übliches Aufarbeiten der Esterlösung lieferte 1,01 g rotbraunes Öl, aus welchem beim Versetzen mit Äthanol rohes XVIII, Smp. 145–155°, auskristallisierte. Mehrmaliges, verlustreiches Umlösen aus Isopropanol oder Aceton-Äther lieferte farblose, verfilzte Nadeln, Smp. 157–159°.

$C_{18}H_{19}O_6N$ (345,34) Ber. C 62,60 H 5,55 N 4,06% Gef. C 62,59 H 5,75 N 4,17%

XVIII löst sich in Methanol mit gelber Farbe, ist unlöslich in 2N $KHCO_3$, löslich in 2N NaOH mit dunkelgelber Farbe, kann aber daraus nicht mehr unverändert zurückgewonnen werden.

2-Carbomethoxy-4-methyl-6-carbomethoxy-7-acetyl-amino-3,4,5,6-tetrahydro-benz[f]chinolin (XIX). Eine Lösung von 42 mg Methylamin-hydrochlorid und 85 mg krist. Natriumacetat in 0,90 ml 1,85-proz. Formalin wurde mit einer Lösung von 200 mg XVIII in 2 ml Dioxan während 17 Std. bei ca. 20° stehengelassen. Die orangefarbene Lösung wurde im Vakuum schonend vom Dioxan befreit, der Rückstand in Äthylacetat aufgenommen und die Esterlösung mit 2N HCl extrahiert, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand (104 mg) gab aus Isopropanol gelbe Kristalle, Smp. ca. 145°. Der HCl-Extrakt gab bei üblichem Aufarbeiten 45 mg roten Schaum, der mit Methanol orangefarbene Kristalle lieferte, welche sich ab ca. 140° hell färbten und sich bei ca. 170° zersetzten.

[2a-Diäthoxymethyl-4-keto-2a,3,4,5-tetrahydronaphthostyryl-(5)]-methyl-malonsäure-diäthylester (XX). In eine Lösung von 135 mg Kalium in 15 ml tert.-Butanol wurde in einer Stickstoffatmosphäre unter Rühren 1,00 g des Lactams IIa bei ca. 40° eingetragen. Zu der sich bildenden rotbraunen, klaren Lösung wurde 0,81 g Äthoxymethylen-malonsäure-diäthylester in 5 ml abs. tert.-Butanol getropft und 2 Std. bei ca. 20° stehengelassen. Nach Zugabe von 1,0 ml 2N HCl wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand zwischen Wasser und Äthylacetat verteilt. Die mit Wasser gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete Esterlösung wurde eingedampft. Das zurückbleibende rote Öl lieferte aus Äthanol 0,52 g XX als hellgelbe Kristalle, Smp. 160–165°. Weiteres Umlösen aus Äthanol gab farblose Nadeln mit Smp. 164–165°.

$C_{24}H_{29}O_8N$ (459,48) Ber. C 62,73 H 6,36% Gef. C 62,62 H 6,48%

Wurde das Kondensationsgemisch während 10 Std. bei ca. 22° gehalten und wie beschrieben aufgearbeitet, so liessen sich aus der 1. Kristallisation des Rohproduktes in Äthanol schwer lösliche Kristalle gewinnen, die beim Umlösen aus viel Methanol das Lactam des 2-Carboäthoxy-6-carboxy-6-diäthoxymethyl-7-amino-5,6-dihydro-benz[f]cumarin (IXb) als rote Prismen, Smp. 192–194°, lieferten.

$C_{22}H_{28}O_7N$ (413,41) Ber. C 63,91 H 5,61 N 3,39% Gef. C 63,79 H 5,73 N 3,03%

Alkalische Hydrolyse von XX. 0,50 g XX wurde in 5 ml 30-proz. wässriger KOH geschüttelt, bis eine dunkelbraune Lösung entstanden war, und während 7 $\frac{1}{2}$ Std. bei ca. 20° stehengelassen. Unter Eiskühlung wurde mit konz. HCl angesäuert, wobei Gasentwicklung eintrat. Das ausfallende Öl wurde in Äthylacetat aufgenommen und die Esterlösung mit 2N KHCO₃ extrahiert, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (45 mg) lieferte bei der Kristallisation Ausgangsmaterial. Der KHCO₃-Extrakt wurde mit konz. HCl angesäuert und das ausfallende Öl in Äthylacetat aufgenommen. Übliches Aufarbeiten der Esterlösung lieferte 305 mg Schaum mit blauvioletter FeCl₃-Reaktion. Durch Kristallisation aus Methylacetat wurde daraus die Säure VIII erhalten. Der gesamte KHCO₃-Extrakt wurde mit 2 ml Acetanhydrid 20 Min. auf dem Dampfbad erwärmt und im Vakuum eingedampft. Aus dem Rückstand wurden 175 mg IXa isoliert.

β -[(2a-Diäthoxymethyl-4-keto-2a,3,4,5-tetrahydronaphostyryl-5-yl)]-methylmalonsäure-diäthylester (XXI). Eine Lösung von 250 mg XX in 7 ml abs. Dioxan wurde mit 200 mg 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator unter Normalbedingungen hydriert, wobei das berechnete Volumen Wasserstoff nach 1 Std. aufgenommen war. Nach Filtration des Katalysators wurde das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert, wobei XXI als lange Nadeln, Smp. 142–144°, erhalten wurde.

C₂₄H₃₁O₈N (461,50) Ber. C 62,45 H 6,77 O 27,74% Gef. C 62,82 H 6,98 O 27,31%

2a-Diäthoxymethyl-4-keto-5-methylaminomethylen-2a,3,4,5-tetrahydronaphostyryl (XXIII). Eine Lösung von 0,30 g XX in 5 ml einer 21-proz. äthanolischen Methylaminlösung wurde nach 14stdg. Stehen bei ca. 25° im Vakuum eingedampft und der kristalline Rückstand in Äthanol mit Tierkohle aufgeköcht. Beim Abkühlen der filtrierten Lösung kristallisierten 210 mg Kristalle, Smp. 180–204°, aus. Weiteres Umlösen aus Isopropanol lieferte XXIII in farblosen Blättchen, Smp. 206–208°.

C₁₈H₂₂O₄N₂ (330,37) Ber. C 65,44 H 6,71 N 8,48% Gef. C 65,63 H 6,97 N 8,65%

Durch Eindampfen der 1. Mutterlauge wurde ein braunes Öl erhalten, welches sich zum grössten Teil in heissem Benzol löste. Beim Abkühlen kristallisierten 35 mg Nadeln, Smp. 120–135°. Weiteres Umlösen aus Äthylacetat lieferte reines Malonsäure-bis-methylamid, Smp. 135–138°.

C₅H₁₀O₂N₂ (130,15) Ber. C 46,14 H 7,75 N 21,53% Gef. C 46,47 H 7,71 N 21,79%

Lactam des 2,2-Dicarbäthoxy-4-methyl-6-carboxy-7-amino-1,2,3,4-tetrahydro-benz[f]chinolin (XXVII). Eine Lösung von 0,70 ml einer 1,85-proz. wässrigen Formalinlösung, 32 mg Methylamin-hydrochlorid und 65 mg krist. Natriumacetat wurde mit einer Lösung von 200 mg XX in 2,0 ml Dioxan vereinigt und 21 Std. bei ca. 20° stehengelassen. Beim Abdampfen des Dioxans im Vakuum wurde ein rasch kristallisierender Rückstand erhalten, der zwischen Äthylacetat und Wasser verteilt wurde. Die Esterlösung wurde mit 2N HCl extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei 150 mg gelbe Kristalle erhalten wurde. Diese lieferten aus Methanol XXVII als lange, gelbe Nadeln, Smp. 194–198°, mit intensiver gelbgrüner Fluoreszenz.

C₂₁H₂₂O₅N₂ Ber. C 65,95 H 5,80 N 7,33 O 20,92%
(382,40) Gef. „ 66,24 „ 5,75 „ 7,39 „ 20,71%

Beim Versetzen des HCl-Extraktes mit 2N NaOH fiel ein Öl aus, welches in Äthylacetat aufgenommen wurde. Übliches Aufarbeiten lieferte 26 mg braunes Öl, welches nicht zur Kristallisation zu bringen war.

Lactam des 2-Carbomethoxy-4-methyl-6-carboxy-7-amino-1,2,3,4-tetrahydro-benz[f]chinolins (Vc). 80 mg Va, 1 ml konz. HCl, 0,5 ml Eisessig und 0,5 ml Wasser wurden unter Rückfluss gekocht, wobei aus der anfänglich klaren Lösung nach etwa 1 $\frac{1}{2}$ stdg. Erwärmen gelbe Kristalle ausschieden. Nach 5 Std. wurden aus der abgekühlten Lösung 57 mg orange Prismen der Säure Vb, Smp. 265–267° (Zers.) (Lit.: Smp. 265°, Zers. 8°) filtriert. Durch Einengen des Filtrates im Vakuum wurden weitere 13 mg gelbe Kristalle gewonnen.

66 mg Säure Vb wurden mit 5 ml 30-proz. methanolischer Salzsäurelösung bis zum Eintritt einer klaren Lösung geschüttelt und während 24 Std. bei ca. 25° stehengelassen. Es wurde im Vakuum eingedampft, die gelben Kristalle mit 2N NaOH versetzt und reichlich mit Äthylacetat extrahiert. Die Esterlösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und die

gelben Kristalle (43 mg) aus Methanol oder Äthylacetat umgelöst, wobei Vc als gelbe Stäbchen, Smp. 226–228° (Lit.: Smp. 226–229°⁸⁾), erhalten wurde.

$C_{17}H_{16}O_3N_2$ (296,31) Ber. C 68,90 H 5,44 N 9,45% Gef. C 68,89 H 5,54 N 9,63%

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor des Institutes für Organische Chemie an der Universität Basel (Leitung Herr E. THOMMEN) ausgeführt.

SUMMARY

Methods for the synthesis of compounds containing the tetracyclic ergoline system III, by fusion of a dihydro- or tetrahydro-pyridine ring onto the β -tetralone system of the tetrahydronaphthostyryl derivative II, are described.

Institut für organische Chemie der Universität Basel

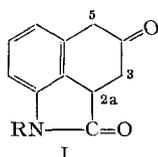
189. Über die Addition von Propiolsäure-methylester an 4-Keto-2a,3,4,5-tetrahydronaphthostyryl. Benz[cd]indol-Reihe

9. Mitteilung

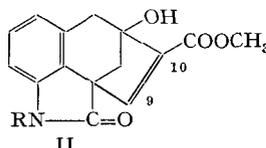
von H. Kappeler und E. Renk

(13. VII. 61)

Im Zusammenhang mit Versuchen zum Aufbau des tetracyclischen Ergolin-Systems¹⁾ wurde vor längerer Zeit die Anlagerung von Propiolsäure-methylester an 4-Keto-2a,3,4,5-tetrahydronaphthostyryl (Ia)²⁾ bzw. an dessen N-Acetylderivat Ib studiert. Diese Verbindungen enthalten drei zu Additionen vom Typus der MICHAEL-Reaktion aktivierbare Methin- bzw. Methylene-Gruppen in 2a-, 3- und 5-Stellung, so dass der Verlauf der Reaktion nicht vorausgesehen werden konnte.



- a) R = H
b) R = COCH₃



Die Verbindungen Ia und Ib addieren in Gegenwart von katalytischen Mengen Triäthylamin in Dioxan eine Molekel Propiolsäureester, im ersteren Fall in weniger einheitlicher Reaktion. Wie die Vorversuche ergaben, enthielten die Additionsprodukte eine α,β -ungesättigte Säuregruppierung und anstelle einer Ketogruppe eine tertiäre Hydroxylgruppe, so dass keine einfache Addition stattgefunden haben konnte. Die im folgenden beschriebenen Versuche zeigen nun, dass sich eine Molekel Propiolsäureester gleichzeitig an der 2a-Stellung und der 4-ständigen Carbonylgruppe zum tetracyclischen System IIa bzw. IIb³⁾ addiert.

¹⁾ Vgl. 8. Mitteilung: C. A. GROB & E. RENK, *Helv.* 44, 1531 (1961).

²⁾ Vgl. 6. Mitteilung: C. A. GROB, H. KAPPELER & W. MEIER, *Helv.* 44, 1517 (1961).

³⁾ IIb wird in der Folge als Addukt, IIa als Desacetyl-Addukt bezeichnet. Die systematische Nomenklatur für das Ringsystem von IIa würde z. B. lauten: 2a,4-Ätheno-4-hydroxy-10-carbomethoxy-2a,3,4,5-tetrahydronaphthostyryl.