

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

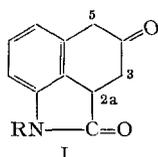
189. Über die Addition von Propiolsäure-methylester an 4-Keto-2a,3,4,5-tetrahydronaphthostyryl. Benz[cd]indol-Reihe

9. Mitteilung

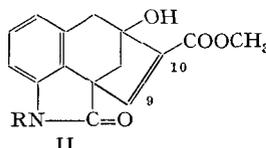
von H. Kappeler und E. Renk

(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.

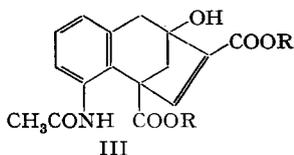
¹⁾ Vgl. 8. Mitteilung: C. A. GROB & E. RENK, *Helv.* 44, 1531 (1961).

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

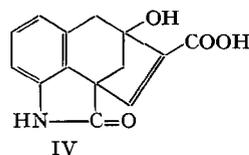
³⁾ IIb wird in der Folge als Addukt, IIa als Desacetyl-Addukt bezeichnet. Die systematische Nomenklatur für das Ringsystem von IIa würde z. B. lauten: 2a,4-Ätheno-4-hydroxy-10-carbomethoxy-2a,3,4,5-tetrahydronaphthostyryl.

Das UV.-Spektrum von IIa bzw. IIb weist in Äthanol Absorptionsmaxima bei 227 $m\mu$ und Schulter bei 270 $m\mu$, bzw. 214 $m\mu$ und 247 $m\mu$ auf, in guter Übereinstimmung mit dem bei Tetrahydronaphthostyryl und seinen Derivaten gefundenen Werten²⁾. Das IR.-Spektrum von IIa zeigt bei 2,86 μ eine OH-Bande, bei 6,17 μ die aromatische und bei 6,25 μ die α,β -konjugierte C=C-Doppelbindung, während sich im Bereiche der Carbonyl-Absorptionen Banden bei 5,67 μ (N-Acetyl-Gruppe) und 5,85 μ (Lactam und konjugierter Ester) finden.

IIb wird bereits durch ein Äquivalent wässriger Natronlauge spontan zur Dicarbonsäure IIIa hydrolysiert. Einstündiges Kochen des Adduktes IIb in Methanol überführt dieses quantitativ in den Diester IIIb, der auch durch Umsetzung der Dicarbonsäure IIIa mit Diazomethan erhalten werden kann. Diese leichte Öffnung des Lactamringes ist bemerkenswert, wird doch in 1-Acetyl-4-keto-tetrahydronaphthostyryl (Ib) unter gleichen Reaktionsbedingungen der Lactamring nur zu ca. 20% geöffnet. Die Ursache für diese erhöhte Reaktivität von IIb dürfte in einer durch die Brückenbildung verursachten zusätzlichen Spannung des Lactamringes

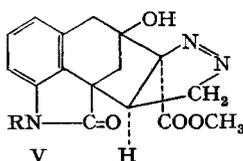


- a) R = H
b) R = CH₃

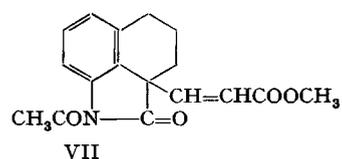
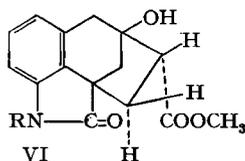


liegen. Wird dagegen IIb in Methanol unter Zugabe katalytischer Mengen Salzsäure gekocht, so erfolgt, analog früheren Befunden²⁾, die Abspaltung der Acetylgruppe am Lactamring. Das dadurch erhaltene Desacetyl-addukt erwies sich als identisch mit dem bei der Anlagerung von Propiolsäureester an Ia erhaltenen Addukt IIa, welches sich glatt zur Carbonsäure IV hydrolysieren lässt. Bei der Umsetzung dieser Säure mit Diazomethan wird nicht nur der Methylester gebildet, sondern gleichzeitig ein Äquivalent Diazomethan addiert. Als α,β -ungesättigter Ester addiert auch IIb Diazomethan, wobei vermutlich ein Pyrazolinderivat entsteht⁴⁾. Da im vorliegenden Falle aus sterischen Gründen eine *exo*-Addition bevorzugt sein dürfte, werden diese Verbindungen als Va bzw. Vb formuliert.

Der ungesättigte Charakter der Addukte IIa bzw. IIb wird ferner bewiesen durch die rasche Aufnahme von einer Molekel Wasserstoff in Eisessig über Palladium-Katalysator. In beiden Fällen wurde aus dem Hydrierungsprodukt eine einheitliche



- a) R = H
b) R = COCH₃

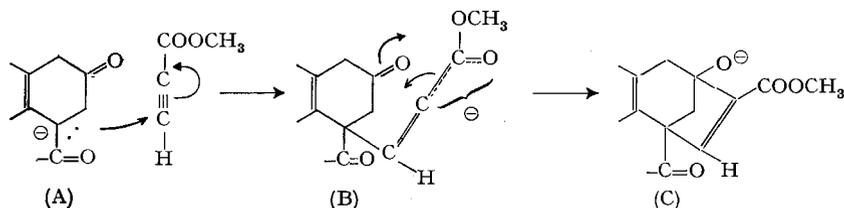


⁴⁾ Vgl. T. L. JACOBS in R. C. ELDERFIELD, «Heterocyclic Compounds», Vol. 5, p. 72, John Wiley & Sons Inc., New York 1957.

Dihydroverbindung gewonnen, wobei die Mutterlauge ein weiteres, allerdings nicht rein isoliertes Produkt enthielt. Da auch in diesen Fällen die Wasserstoffaddition wahrscheinlich bevorzugt von der *exo*-Seite erfolgt, werden diese Dihydro-Addukte gemäss VIa bzw. VIb formuliert.

Während sich das Addukt IIa bzw. IIb nicht mit Carbonylreagenzien umsetzen liess, konnte IIb in siedendem Acetanhydrid oder durch mehrtägiges Stehen in Pyridin-Acetanhydrid in das O-Acetyl-Addukt IIb (O-COCH₃ statt OH) umgewandelt werden. Im IR.-Spektrum dieses Acetylderivates fehlt die OH-Bande, wogegen bei 5,84 bzw. 8,19 μ die Bande für die Ester-carbonyl- bzw. die O-Acetyl-Gruppe auftritt. Der tertiäre Charakter der Hydroxylgruppe wurde durch das Ergebnis eines Oxydationsversuches bestätigt, indem sich das Dihydro-addukt VIa nach dem Erwärmen mit Chromtrioxyd in Eisessig unverändert zurückgewinnen liess. Schliesslich sei darauf hingewiesen, dass eine Wasserabspaltung aus IIb bei der Behandlung mit Acetanhydrid trotz der Allylständigkeit der Hydroxylgruppe in Anbetracht ihrer Stellung an einem Brückenkopf eines bicyclischen Ringsystemes nicht zu erwarten ist⁵⁾.

Was den Bildungsmechanismus von IIa betrifft, so dürfte die Reaktion durch die Addition des Anions A an den Propiolsäureester unter Bildung des Anions B eingeleitet werden, welches sich gleichzeitig oder in einem zweiten Schritt durch



Anlagerung an die Ketogruppe gemäss C stabilisiert. Die hohe Reaktivität der 2a-Stellung im Tetrahydronaphtostyryl folgt aus der glatten Anlagerung von Propiolsäureester an 1-Acetyl-tetrahydronaphtostyryl²⁾ unter Bildung des einfachen Adduktes VII.

Wir danken Herrn Prof. C. A. GROB für sein dieser Arbeit entgegengebrachtes Interesse und der HACO AG., Gümligen, für die Unterstützung.

Experimenteller Teil

Desacetyl-Addukt IIa. – a) *Aus Lactam Ia.* Eine Suspension von 2,00 g Lactam Ia in 50 ml Dioxan wurde unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre mit sechs Tropfen Triäthylamin und 0,20 ml Propiolsäure-methylester versetzt. Die Zugabe von 0,40 ml Propiolsäureester wurde nach Ablauf von 45 Min. zweimal wiederholt. Die resultierende dunkelbraune Lösung wurde 4 Std. bei ca. 22° stehengelassen und nach Zugabe von 0,5 ml Eisessig im Vakuum eingedampft. Kristallisation des hierbei entstandenen dunklen Öls aus Äthylacetat lieferte 0,67 g Kristalle, Smp. 220–224°. Die Mutterlauge wurde mit 2N KHCO₃ gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äthylacetat-Aceton kristallisiert, wobei weitere 1,07 g Kristalle, Smp. 165–227°, erhalten wurden. Während letztere Fraktion zur Hauptsache aus einem schwer trennbaren Gemisch von Ausgangsmaterial und Addukt IIa bestand, liess sich aus der ersten Fraktion durch Umlösen aus Äthylacetat Desacetyl-Addukt IIa als farblose Prismen, Smp. 225–228°, erhalten.

$C_{15}H_{13}O_4N$ (271,26) Ber. C 66,41 H 4,83 N 5,16% Gef. C 66,12 H 4,76 N 5,14%

⁵⁾ Vgl. z. B. U. SCHÖLLKOPF, Angew. Chem. 72, 147 (1960).

b) *Aus Addukt IIb*. 2,00 g Addukt IIb wurden in 30 ml abs. Methanol mit 15 Tropfen ca. 50-proz. methanolischer HCl während 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei 1,52 g IIa als farblose Prismen, Smp. 230–232°, erhalten wurden.

Addukt IIb. Zu einer Lösung von 8,2 g Ib in 100 ml Dioxan wurde in einer Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 3,4 g Propiolsäure-methylester in 5 ml Dioxan und 0,5 ml Triäthylamin gegeben und das unter Selbsterwärmung reagierende Gemisch 16 Std. bei ca. 22° stengelassen. Die rote Lösung wurde mit 0,27 ml Eisessig versetzt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Äthylacetat und Wasser verteilt, die Esterlösung getrocknet und eingengt, wobei total 7,4 g IIb, Smp. 190–196°, erhalten wurden. Umlösen aus Aceton lieferte farblose Kristalle, Smp. 196–197°.

$C_{17}H_{15}O_5N$ (313,30) Ber. C 65,17 H 4,82 N 4,47% Gef. C 65,13 H 4,92 N 4,40%

Addukt-dicarbonensäure IIIa. 1,00 g Addukt IIb wurde mit 3,40 ml 1N NaOH versetzt, wobei die Substanz unter schwacher Selbsterwärmung in Lösung ging. Nach 15 Min. wurde mit 2N HCl angesäuert, in Eis gekühlt und nach 30 Min. von den ausgeschiedenen Kristallen filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Dabei wurde 0,98 g Säure IIIa, Smp. 223–225°, erhalten, die aus wässrigem Methanol mit einer Molekel Kristallwasser kristallisiert; Smp. 229–231°.

$C_{16}H_{15}O_6N, H_2O$ (335,30) Ber. C 57,31 H 5,11% Gef. C 57,86 H 5,19%

Addukt-dicarbonensäure-dimethylester IIIb. – a) *Aus IIIa*. Eine Lösung von 0,3 g Addukt-dicarbonensäure IIIa in 10 ml Methanol wurde mit einer Ätherlösung von Diazomethan bis zum Auftreten einer schwachen Gelbfärbung versetzt. Es wurde im Vakuum eingedampft und der ölige Rückstand aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei 0,29 g farblose Nadeln, Smp. 180–198°, erhalten wurden. Aus Isopropanol und Äthylacetat kristallisierte der Diester IIIb in farblosen Prismen, Smp. 201–203°.

$C_{18}H_{19}O_6N$ (345,34) Ber. C 62,50 H 5,55 N 4,06% Gef. C 62,60 H 5,74 N 4,19%

b) *Aus IIb*. 200 mg Addukt IIb wurden in 10 ml abs. Methanol 1 Std. unter Rückfluss gekocht, die Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei 210 mg IIIb als farblose Prismen, Smp. 201–202°, erhalten wurden.

Zum Vergleich wurde 1-Acetyl-4-keto-tetrahydronaphtostyryl (Ib) denselben Reaktionsbedingungen unterworfen: 200 mg Ib wurden in 20 ml abs. Methanol während 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Aus der eingengten Lösung kristallisierten 152 mg Ausgangsmaterial. Das durch Eindampfen der Mutterlauge erhaltene Öl (49 mg) lieferte nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton 24 mg 8-Acetylamino-3-keto-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(1)-methylester, Smp. 156–159°²⁾.

Desacetyl-addukt-carbonsäure IV. 1,00 g Addukt IIa wurde mit 3,70 ml 1N NaOH versetzt, wobei nach gelegentlichem Schütteln während ca. 20 Min. vollständige Lösung erfolgt. Diese wurde mit konz. HCl angesäuert und die langsam einsetzende Ausscheidung von Kristallen durch Eiskühlung vervollständigt. Nach Filtration, Waschen mit wenig Eiswasser und Trocknung wurde 0,97 g Säure IV als farblose Prismen erhalten, welche bei ca. 145° schmelzen, erneut kristallisieren und bei 279–281° (Zers.) schmelzen. Aus Methanol farblose Kristalle, welche auch bei energischem Trocknen eine Molekel Methanol nicht abgeben.

$C_{14}H_{11}O_4N, CH_3OH$ (289,28) Ber. C 62,28 H 5,23 N 4,84% Gef. C 62,21 H 5,50 N 4,67%

Umsetzung der Säure IV mit Diazomethan. Eine Lösung von 52 mg Säure IV in Methanol wurde bis zum Auftreten einer schwachen Gelbfärbung mit einer Ätherlösung von Diazomethan versetzt. Der durch sofortiges Eindampfen der Lösung erhaltene Rückstand lieferte nach Umlösen aus Methanol Va als farblose Kristalle vom Smp. 207–208° (Zers.).

$C_{16}H_{15}O_4N_3$ (313,27) Ber. C 61,34 H 4,82 N 13,41% Gef. C 61,51 H 4,77 N 13,04%

Umsetzung von Addukt IIb mit Diazomethan. Eine Lösung von 0,30 g Addukt IIb in 5 ml Dioxan wurde mit einer Ätherlösung von Diazomethan versetzt, bis die zunächst augenblicklich verschwindende Gelbfärbung bestehen blieb. Das nach dem Eindampfen erhaltene gelbe Öl (0,35 g) kristallisierte aus Methanol-Äthylacetat als farblose Prismen (Vb), Smp. 182–184°.

$C_{18}H_{17}O_5N_3$ (355,34) Ber. C 60,84 H 4,82 N 11,83% Gef. C 61,07 H 4,78 N 11,85%

Desacetyl-dihydroaddukt VIa. Eine Lösung von 186 mg IIa in 20 ml Eisessig wurde mit 100 mg 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator hydriert. Nach 3 Std. war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen, und die Hydrierung kam zum Stillstand. Der Katalysator wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft, worauf der Rückstand nach längerem Stehen in Äthylacetat in farblosen Stäbchen, Smp. ca. 165–200°, kristallisierte. Das Gemisch wurde an Alox chromatographiert, wobei mit Äther und Äthylacetat Fraktionen eluiert wurden, welche nach wiederholtem Umlösen aus Äthylacetat VIa, farblose Prismen vom Smp. 196–200° lieferten.

$C_{15}H_{15}O_4N$ (273,28) Ber. C 65,92 H 5,53 N 5,13% Gef. C 65,72 H 5,65 N 5,21%

Dihydroaddukt VIb. Eine Suspension von 6,9 g Addukt IIb wurde mit 2,0 g 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 3½ Std. beendet, worauf der Katalysator filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Benzol umgelöst wurde. Dabei wurden 4,84 g VIb, Smp. 179–180°, isoliert.

$C_{17}H_{17}O_5N$ (315,31) Ber. C 64,75 H 5,33 O 25,37% Gef. C 65,00 H 5,43 O 25,63%

Aus der Mutterlauge wurden noch 1,05 g Kristalle, Smp. 139–180°, isoliert, aus denen aber auch Chromatographie an Alox keine einheitlichen Verbindungen lieferte.

O-Acetyl-addukt. 150 mg Addukt IIb wurden in 5 ml Acetanhydrid 5 Std. unter Rückfluss gekocht, im Vakuum eingedampft und zweimal mit Benzol abgedampft, wobei 182 mg des rohen Acetylierungsproduktes, Smp. 172–180°, kristallisierten. Dieses wurde aus Methanol umgelöst und lieferte farblose, breite Nadeln, Smp. 180–182°.

$C_{19}H_{17}O_6N$ (355,33) Ber. C 64,22 H 4,82 O 27,02% Gef. C 64,08 H 5,09 O 27,29%

Oxydationsversuch von VIa. 100 mg VIa wurden in 5 ml einer 1-proz. Lösung von CrO_3 in stabilisiertem Eisessig während 3 Std. in einem Bad bei 55° erwärmt. Die unveränderte Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äthylacetat aufgenommen und die Esterlösung mit 2N HCl, 2N $KHCO_3$ und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei 85 mg Ausgangsmaterial zurückgewonnen wurden.

β -[1-Acetyl-2a,3,4,5-tetrahydronaphthostyryl-(2a)]-acrylsäure-methylester (VII). Eine Lösung von 2,00 g 1-Acetyl-tetrahydronaphthostyryl²) und 0,80 ml Propiolsäure-methylester in 15 ml Dioxan wurde unter Stickstoff mit sechs Tropfen Triäthylamin versetzt und das sich zunächst erwärmende Gemisch 8 Std. bei ca. 22° stengelassen. Nach Zugabe von zehn Tropfen Eisessig wurde im Vakuum eingedampft und das zurückbleibende dunkle Öl aus Methanol kristallisiert, wobei 1,27 g VII, Smp. 104–106°, als farblose, derbe Prismen erhalten wurden.

$C_{17}H_{17}O_4N$ (299,31) Ber. C 68,21 H 5,73 N 4,69% Gef. C 68,37 H 5,78 N 4,68%

SUMMARY

The addition of methyl propiolate to 4-keto-2a,3,4,5-tetrahydronaphthostyryl (I) leads to the tetracyclic compound II.

Institut für organische Chemie der Universität Basel