

Reaktionen an Indolderivaten, XXXVII¹⁾

Stereoselektive Synthese polycyclischer Cyclopropanlderivate in der Indoloquinolizin-Reihe

Rainer Becker, Günter Benz, Manfred Rösner, Ulrich Rosentreter und Ekkehard Winterfeldt*

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

Eingegangen am 8. August 1978

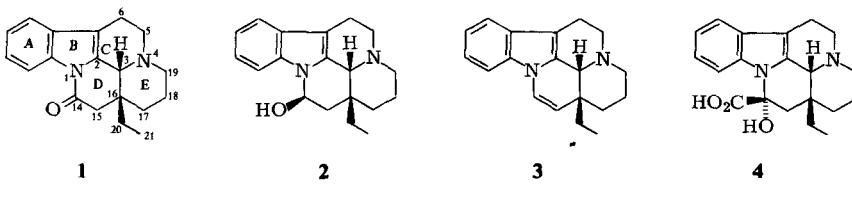
Es wird über eine in guten Ausbeuten verlaufende stereoselektive Synthese des pentacyclischen Cyclopropanlactams **8** berichtet.

Reactions with Indole Derivatives, XXXVII¹⁾

Stereoselective Synthesis of Polycyclic Cyclopropane Derivatives in the Indoloquinolizine Series

The high yield stereoselective synthesis of the pentacyclic cyclopropanolactam **8** is reported.

Vor kurzem berichteten wir in einer vorläufigen Mitteilung über eine stereoselektive Totalsynthese von Alkaloiden der Vinca-Reihe¹⁾. Im einzelnen wurden inzwischen die Alkalioide Eburnamonin (**1**), Eburnamin (**2**) und Eburnamenin (**3**) dargestellt.

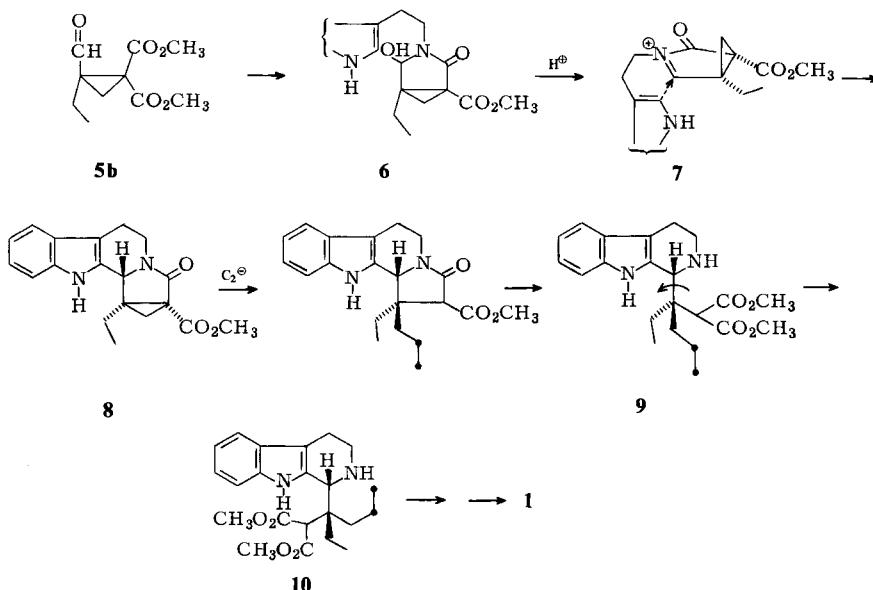


Hier soll nunmehr in einer Serie von Arbeiten über den allgemeinen Syntheseweg, über Chemie und Stereochemie der für diese Annäherung wichtigen Intermediate sowie über alle im Zusammenhang mit diesem Vorhaben gesammelten Erfahrungen – auch die negativen – detailliert Bericht erstattet werden.

Wegen ihrer interessanten Wirkung auf die zerebrale Durchblutung²⁾ wird den Vinca-Alkaloiden von verschiedenen totalsynthetisch operierenden Gruppen eine beträchtliche Aufmerksamkeit geschenkt, und es sind verschiedene Totalsynthesen des Vincamins (**4**) mitgeteilt worden^{3–8)}. Dabei wird in allen Fällen die stereoselektive Installation der beiden benachbarten *sp*³-hybridisierten Zentren C-3 und C-16, von denen das eine (C-16) ein quartäres C-Atom repräsentiert, als das entscheidende stereochemische Problem erkannt, und im allgemeinen wurden Iminiumsalzreaktionen am C-3 zur Lösung herangezogen.

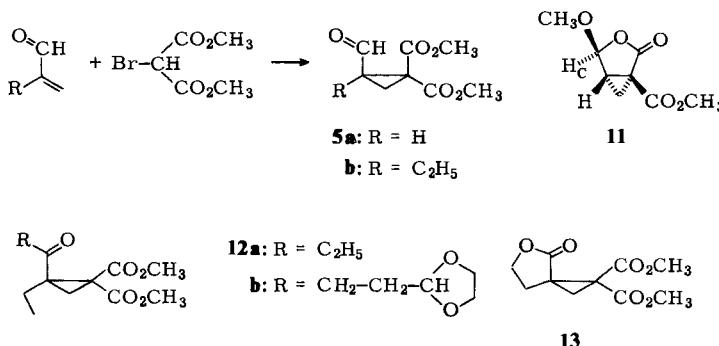
Bei unserer Planung war eine direkte stereoselektive Einführung dieser beiden Konfigurationen vorgesehen, wobei einer Cyclopropanzwischenstufe (**8**) eine entscheidende Rolle zugeschrieben war.

Ausgehend von der Erwartung, daß der Aldehyd **5b** nach Reaktion mit Tryptamin bei der anschließenden Pictet-Spengler-Cyclisierung den Indolbaustein von der dem Cyclopropanring abgewandten und somit sterisch besser zugänglichen Seite aufnehmen würde (s. 7), erwarteten wir eine stereoselektive Bildung des Lactams **8**. Nucleophile Ringöffnung des Cyclopropanringes mit einer reaktiven C₂-Komponente sollte nach Hydrolyse des Lactamringes das ringoffene Intermediat **9** liefern, das nach Rotation um die C-3 bis C-16-Bindung (s. Pfeil) für eine 6-Ring-Anellierung vorbereitet ist (s. **10**).



Die experimentelle Bearbeitung dieses Konzeptes verlangt zunächst einen präparativ vertretbaren, einfachen Zugang zu Aldehyden vom Typ **5**, wozu wir ein von *Warner* beschriebenes Verfahren⁹⁾ modifizierten. Nach *Warner* wird Acrolein einer Michael-Addition mit Brommalonester in Gegenwart eines mols Natriummethylat unterworfen, wobei dann das Primär-enolat durch direkte intramolekulare Verdrängung des Bromatoms zum Cyclopropan abreagiert. Leider ist jedoch in Gegenwart des gleichzeitig auch als Nucleophil wirkenden Methylat-Anions die Ausbeute an **5a** für die „Produktion“ eines Ausgangsmaterials nicht hoch genug.

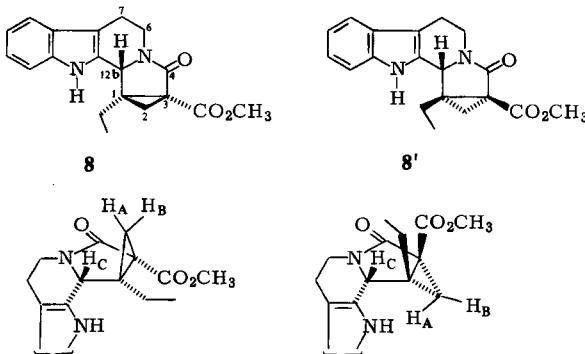
Als Nebenprodukt bildet sich stets und in wechselnden Mengen das Acetallacton **11**, eine Verbindung, die auch nachträglich aus **5a** durch Methylatbehandlung gewonnen werden kann. Ersatz des Methylats durch Hünig-Base im Solvens Dioxan erhöht die Ausbeute signifikant und liefert **5a** bzw. **5b** reproduzierbar in ausgezeichneten isolierten Ausbeuten, wobei das Hydrobromid der Hünig-Base in hoher Reinheit vollständig auskristallisiert, so daß dieses Reagenz leicht zurückgewonnen werden kann.



Eine systematische Studie zeigt, daß dieses Reaktionsprinzip auch auf α,β -ungesättigte Ketone sowie auf ein Methylenlacton übertragbar ist, wobei allerdings dann Natriumhydrid zur Deprotonierung und Chlormalonester als Michael-Donator Verwendung finden müssen. Präpariert wurden auf diese Weise u. a. die Cyclopropanederivate **12a**, **b** sowie das Spirolacton **13**.

Nachdem ein breiter Zugang zu diversen acceptorsubstituierten Cyclopropanederivaten gesichert ist, wird nunmehr der sterische Verlauf der Pictet-Spengler-Cyclisierung zu studieren sein.

Völlig den Erwartungen entsprechend liefert die Umsetzung von **5b** mit Tryptamin (in Toluol) und die anschließende Cyclisierung (in Eisessig) als direkt auskristallisierendes Hauptprodukt einen Lactamester, dem auf Grund der spektroskopischen Daten (s. exp. Teil) die Konstitution **8** zugewiesen werden muß, obwohl die gleichzeitig in **8** angegebene Konfiguration mit diesen Daten allein natürlich nicht beweisbar ist. Einen ersten Hinweis dazu jedoch liefert bereits ein Vergleich der Kernresonanzdaten von **8** mit denen des aus der Mutterlauge in etwa 15% Ausbeute gewinnbaren Stereoisomeren **8'** (s. Tab. 1).



Während in **8** die Protonen H_A und H_B relativ dicht beieinander liegen und eine den Erwartungen entsprechende chemische Verschiebung zeigen, tritt H_A in **8'** bei vergleichsweise recht hohem Feld in Resonanz ($\tau = 9.09$). Eine solche Hochfeldverschiebung wäre in **8'** (s. Konformationsausschnitt) gut mit der Abschirmung durch die π -Elektronen des Aromaten, in die H_A hineinragt, erklärbar. In **8** dagegen ist H_A vom Aromaten abgewandt

Tab. 1. τ -Werte der Protonen H_A , H_B und H_C der stereoisomeren Lactame

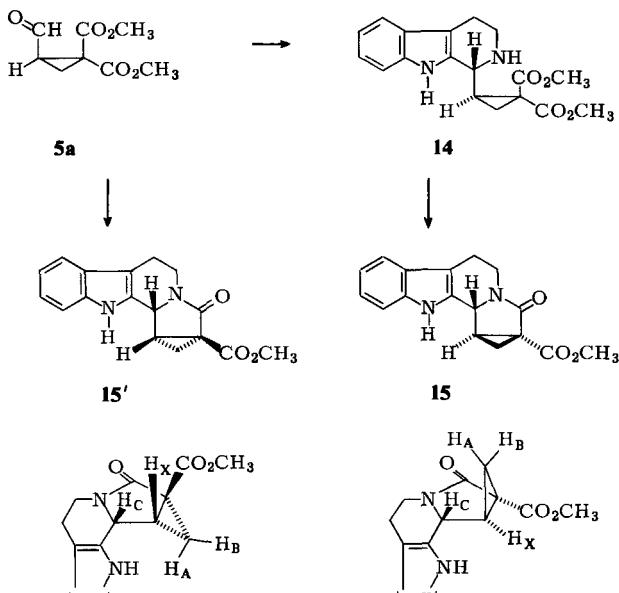
	H_A	H_B	H_C	J_{CX}
8	8.54	8.22	4.99	—
8'	9.09	8.28	4.93	—
15	8.55	8.12	5.09	0
15'	9.12	8.25	4.78	6

und kommt in dieser Konfiguration dem Proton H_C sehr nahe. Um die angegebene Zuordnung weiter zu sichern, haben wir die Messung des Kern-Overhauser-Effektes hinzugezogen^{10, 11}. In der Tat wurde in **8** (*syn*-Ständigkeit von H_A und H_C) beim Einstrahlen in die Resonanzfrequenz von H_A eine etwa 15 proz. Intensitätssteigerung beim räumlich sehr nahe gelegenen Proton H_C registriert, während eine vergleichbare Intensitätserhöhung bei einem entsprechenden Einstrahlungsexperiment an **8'** nicht beobachtet werden konnte (H_C und Cyclopropan *anti*-ständig).

In diesem Zusammenhang sollte auch eine sehr wichtige konfigurationsabhängige Verschiebungsdifferenz der Resonanz zweier ^{13}C -Atome dieser stereoisomeren Lactame mitgeteilt werden. Es handelt sich dabei um die von der unterschiedlichen Konfiguration direkt betroffenen C-Atome, nämlich C-12b und die CH_2 -Gruppe des Cyclopropanringes. Die ^{13}C -Resonanz wird für das erste bei $\delta = 58.4$ in **8** und bei $\delta = 54.3$ in der Verbindung **8'** registriert. Eine ähnliche Verschiebung beobachtet man auch für die CH_2 -Gruppe des Cyclopropanringes, die bei *anti*-Ständigkeit zum Indolkern bei $\delta = 25.1$ in Erscheinung tritt (**8**), während *syn*-Ständigkeit zum Indolteil (**8'**) zu einer Resonanzlinie bei $\delta = 21.8$ führt. Wir haben diesen Wert $-\delta \approx 22$ — immer wieder bei *syn*-Ständigkeit zum Indolteil für diese CH_2 -Gruppe finden können, so daß die Resonanzen dieser beiden Zentren bei konfigurativ noch einzuordnenden Verbindungen dieser Serie gut Verwendung finden können, denn die Unterschiede im ^{13}C -NMR-Spektrum bleiben ganz streng auf diese Zentren lokalisiert, alle anderen Resonanzen erscheinen in beiden Verbindungen fast an der gleichen Stelle, die einzige weitere wichtige Abweichung zeigt das Signal der Methylgruppe des Ethylrestes. Bei **8** wird sie bei $\delta = 11.2$, im Lactam **8'** dagegen bei $\delta = 10.1$ registriert. Eine Einflußnahme des Indolrestes ist auch hier wahrscheinlich.

Als sehr überzeugenden Beweis für die Konfigurationszuweisung werten wir die Kernresonanzdaten (Kopplungskonstanten) der beiden unsubstituierten — also die Ethylgruppe nicht tragenden Lactamester **15** und **15'** —, die aus dem Aldehyd **5a**⁹ leicht darstellbar sind.

Einige kleine Abweichungen vom Cyclisierungsverhalten der Ethylverbindung **5b** sind jedoch gleich an dieser Stelle anzumerken. Erstens erfolgen die Reaktion mit Tryptamin und die anschließende Pictet-Spengler-Cyclisierung jetzt sehr viel rascher, eine Konsequenz der geringeren Substitution des Aldehyd- α -C-Atoms im Dreiring. Zweitens wird eine interessante Konfigurationsabhängigkeit der Cyclisierung beobachtet. Bei optimierten (DC) Reaktionsbedingungen und vorsichtiger Aufarbeitung (s. exp. Teil) wurden nämlich in diesem Fall zwei sehr verschiedene Substanzen isoliert, und zwar ein kristallines und konfigurativ einheitliches Lactam (**15'**; 2 Teile) und eine kristalline und ebenfalls konfigurativ einheitliche Base (**14**; 8 Teile). Die Konstitution und Konfiguration des Lactams



15' kann zweifelsfrei aus den NMR-Daten erkannt werden. Das bei $\tau = 4.78$ in Resonanz tretende tertiäre benzylische Proton H_C ist nämlich mit einer Kopplungskonstante von 6 Hz zu einem Dublett aufgespalten, eine Kopplung, die in dieser Verbindungsserie als typisch für *cis*-ständige Protonen anzusehen ist (H_C/H_X)^{12, 13)}. Zusätzlich und erwartungsgemäß zeigt das Cyclopropanproton H_A mit $\tau = 9.12$ eine Hochfeldverschiebung, wie sie ähnlich auch beim korrespondierend konfigurierten Lactam 8' registriert wurde, denn auch hier kann wieder die Abschirmung durch die π -Elektronenwolke des Aromaten wirksam werden.

Erhitzt man die als Hauptprodukt anfallende Base mit α -Pyridon in Dioxan, so erfolgt rasch und stereospezifisch Cyclisierung zu einem zu 15' stereoisomeren Lactam, dem die Konstitution und Konfiguration 15 zugewiesen werden muß. Das Signal des entscheidenden Protons H_C erscheint hier nämlich als verbreitetes Singulett bei $\tau = 5.09$, ein Habitus, wie er in dieser Serie bei *trans*-Ständigkeit der benachbarten Protonen zu erwarten ist^{12, 13)} (Winkelabhängigkeit, Karplus-Gleichung!). Die chemische Verschiebung dieses Protons wie der entsprechenden Cyclopropanprotonen korreliert übrigens ausgezeichnet mit den analogen Werten der ethylsubstituierten Lactame 8 und 8' (s. Tab. 1), so daß an dem sterischen Bau der Lactame 8, 8' und 15, 15' keine Zweifel mehr bestehen können.

Unter Berücksichtigung dieser Resultate ergibt sich ebenfalls die unter 11 angegebene Konfiguration des unerwünschten Acetalactons. Da das Acetalproton H_C auch hier als Singulett bei $\tau = 4.63$ in Erscheinung tritt, ist nur die angegebene Konfiguration mit *cis*-Ständigkeit von H_C und Cyclopropanring mit den spektroskopischen Daten vereinbar.

In der Desethyl-Reihe (15, 15') bilden sich die beiden stereoisomeren Kondensationsprodukte aus Tryptamin und dem Aldehyd ebenfalls in sehr unterschiedlichen Mengen, und es kommt hier noch eine Stereospezifität des Cyclisierungsschrittes hinzu. Während der Konfigurationstyp 15' unter den Kondensationsbedingungen rasch entsteht, muß das

Amin **14** offenbar eine höhere Aktivierungshürde überwinden, um in das Stereoisomere **15** überzugehen.

Damit steht das als Untersuchungsobjekt angestrebte pentacyclische Lactam **8** in hoher Stereoselektivität und mit guter chemischer Ausbeute zur Verfügung. Da es sich außerdem um eine sehr stabile und ohne chromatographische Trennung in einfacher Weise und in großen Mengen zu präparierende Verbindung handelt, erfüllt sie alle an ein synthetisches Ausgangsmaterial zu stellenden Anforderungen. In der folgenden Arbeit werden verschiedene Reaktionen und vor allem die Stereospezifität der chemischen Umwandlungen der Lactame **8** und **8'** mitgeteilt.

Für entscheidende finanzielle Förderung dieses Projektes danken wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (Wi 206/25), und auch dem *Fonds der Chemischen Industrie* gebührt Dank für die Bereitstellung eines Promotionsstipendiums für Dipl.-Chem. Ulrich Rosentreter. Der *BASF Aktiengesellschaft*, Ludwigshafen, und der *Hoechst Aktiengesellschaft*, Frankfurt/M., sind wir für großzügige Lösungsmittelpenden sehr dankbar. Für die Anfertigung hochauflöster Massenspektren danken wir Herrn Dr. L. Grotjahn von der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH, Braunschweig-Stöckheim.

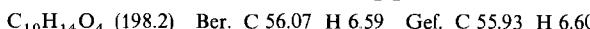
Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 457, in CHCl_3 bzw. als KBr -Preßling. — UV-Spektren: Beckman DB-GT, in Methanol. — $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian HA 100, Tetramethylsilan als Locksubstanz. Die elektronisch integrierten Protonenzahlen stehen in Klammern. — $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: Bruker WH 90-Gerät. — Massenspektren: CH-5 der Firma Varian MAT bei 70 eV und bei den jeweils angegebenen Temperaturen.

Für die Chromatographie verwendete man Kieselgel der Akt.-St. II (Korngröße 0.15 – 0.3 mm), bei der Dünnsschichtchromatographie diente das System Methylchlorid, 5% Methanol als Laufmittel. Die Schmelzpunkte wurden mit der Kofler-Bank ermittelt und sind in vielen Fällen Zersetzungspunkte. Die Analysen verdanken wir Frau E. Jirokova im mikroanalytischen Labor des Organisch-Chemischen Instituts der Techn. Univ. Hannover.

2-Ethyl-2-formyl-1,1-cyclopropandicarbonsäure-dimethylester (5b): 108 g Monobrommalonsäure-dimethylester, gelöst in 100 ml wasserfreiem Dioxan, versetzte man bei 0°C mit 75 g 2-Methylenbutanal¹⁴⁾ in 75 ml wasserfreiem Dioxan. Nach Zugabe von 108 ml Ethyldiisopropylamin (Hünig-Base) in 75 ml wasserfreiem Dioxan ließ man 10d bei Raumtemp. stehen. Das auskristallisierte Hydrobromid der Hünig-Base wurde dann abgesaugt, mit Ether gewaschen und dieser Ether zum Dioxan hinzugefügt. Das Solvensgemisch wurde sodann i. Vak. im Rotationsverdampfer abgedampft, der Rückstand in Ether wieder aufgenommen und mit 0.2 M Citronensäure sowie mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Solvens i. Vak. verdampft und der Rückstand i. Vak. destilliert, Sdp. 75°C/1 Torr, Ausb. 93.6 g (82%).

IR (Film): Cyclopropyl-C – H 3050, Aldehyd-C – H 2720, C=O 1735 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4): Aldehyd-H $\tau = 0.7$ [1] s, OCH_3 6.2 [3] s, 6.24 [3] s, Cyclopropan-H 8.05 [2] AB-q ($J = 6$ Hz), CH_2 8.30 [2] q ($J = 6$ Hz), CH_3 9.04 [3] t ($J = 6$ Hz).



2-Formyl-1,1-cyclopropandicarbonsäure-dimethylester (5a): Analog **5b** und in gleicher Ausb. gewann man **5a**. Diese Verbindung erwies sich in den analytischen Daten als übereinstimmend mit einer nach Warner⁹⁾ dargestellten Probe.

Bei Reaktionsführung nach Warner⁹⁾ wurde außerdem in wechselnden Ausbeuten das kristalline Acetallacton **11** gewonnen.

4c-Methoxy-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1r-carbonsäure-methylester (11): Schmp. 74°C.

IR (CCl₄): C=O 1735, 1795 cm⁻¹. — ¹H-NMR (60 MHz, CCl₄): Acetal-H τ = 4.63 [1] s, OCH₃ 6.0 [3] s, 6.28 [3] s, Cyclopropan-H 7.07 [1] dd (J = 8 und 5 Hz), 7.80 [1] dd (J = 8 und 5 Hz), 8.43 [1] t (J = 5 Hz). — MS (50°C): M⁺ = 186 ME (15%), 185 (10), 155 (95), 142 (95), 127 (38), 112 (33), 83 (100), 55 (45).

C₈H₁₀O₅ (186.2) Ber. C 51.60 H 5.41 Gef. C 51.67 H 5.44

Für die Darstellung der Cyclopropanverbindungen **12a**, **b** und **13** wurde eine abgewandelte Technik verwendet, die dafür notwendigen ungesättigten Carbonylverbindungen bereitete man auf die folgende Weise:

4-Methylen-3-hexanon: In einem ausgeheizten Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rührer und Innenthermometer gab man zu 250 ml wasserfreiem THF 9.8 g Lithiumspäne und fügte dann bei -25°C unter N₂ 17 g (0.2 mol) 2-Methylenbutanal und 24 g (0.22 mol) Ethylbromid hinzu. Man rührte dann noch 30 min bei -20°C weiter, dekantierte vom überschüssigen Lithium und goß in gesättigte NH₄Cl-Lösung ein. Nach mehrfachem Extrahieren mit Ether wusch man die Etherphase mit gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie mit gesättigter NaCl-Lösung und verdampfte dann das Solvens i. Vak. Den nach dem Eindampfen verbleibenden Rückstand nahm man in 250 ml CH₂Cl₂ auf und erhitzte nach Zugabe von 350 g aktivem Mangandioxid 24 h bei kräftigem Rühren unter Rückfluß. Anschließend wurde filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Ausb. 15.8 g (70%).

Die analytischen Daten stimmen in allen Einzelheiten mit den in Lit.¹⁵⁾ angegebenen überein.

Auf analoge Weise gewann man in einer Ausb. von 56% *5-Methylen-4-oxoheptanal-ethylenacetat*. Sdp. 93°C/0.1 Torr.

IR (CHCl₃): C=O 1675, C=C 1625, Acetal 1140 cm⁻¹. — ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): Olefin-H τ = 4.01 [1] s, 4.30 [1] t (J = 1.2 Hz), Acetal-H 5.08 [1] t (J = 4.5 Hz), O—CH₂—CH₂—O 5.98—6.22 [4] m, O=C—CH₂— 7.18 [2] t (J = 7.5 Hz), C=C—CH₂—CH₃ 7.74 [2] q (J = 7.5 Hz), C=C—CH₂—CH₃ 8.97 [3] t (J = 7.5 Hz). — MS (60°C): M⁺ = 184 ME (1%), 99 (11), 86 (24), 73 (100), 55 (18).

C₁₀H₁₆O₃ (184.2) Ber. C 65.19 H 8.75 Gef. C 64.85 H 8.69

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Cyclopropanderivate **12a**, **b** und **13**:* In einem ausgeheizten Kolben suspendierte man in 200 ml wasserfreiem Hexamethylphosphorsäuretriamid 13.8 g einer 80proz. Suspension von Natriumhydrid in Spindelöl und fügte dann eine Lösung von 0.35 mol der ungesättigten Carbonylverbindung und 0.39 mol Chlormalonsäure-dimethylester in 100 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid hinzu. Nach 48 h bei Raumtemp. goß man auf Eiswasser und extrahierte mehrfach mit Ether. Die Etherphase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und dann i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde am Kugelrohr i. Hochvak. destilliert.

2-Ethyl-2-propionyl-1,1-cyclopropanedicarbonsäure-dimethylester (12a): Ausb. 60%, Sdp. 90°C/0.01 Torr.

IR (CHCl₃): C=O 1730 cm⁻¹. — ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): OCH₃ τ = 6.23 [3] s, 6.34 [3] s, CO—CH₂—CH₃ 7.38 [2] q (J = 7.5 Hz), CO—CH₂—CH₃ 8.93 [3] t (J = 7.5 Hz), CH₂—CH₃ 7.5 [2] q (J = 8 Hz), CH₂—CH₃ 9.08 [3] t (J = 8 Hz), Cyclopropan-H 7.98 [1] d (J = 5 Hz), 8.49 [1] d (J = 5 Hz). — ¹³C-NMR (22.63 MHz, CDCl₃): C=O 206.3 s, 168.4 s, 167.6 s, CO₂CH₃ 52.9 q, Cyclopropan-Zentren 45.6 s, 41.0 s, 34.1 t, CH₂ 24.0 t, 22.4 t, CH₃ 11.4 q, 7.7 q. — MS (100°C): M⁺ = 242 ME (4%), 213 (31), 185 (31), 181 (71), 153 (35), 121 (46), 113 (43), 57 (100).

C₁₂H₁₈O₅ Molmasse Ber. 242.1154 Gef. 242.1150 (MS)

2-Ethyl-2-[4,4-(methylendioxy)butyryl]-1,1-cyclopropanedicarbonsäure-dimethylester (12b): Ausb. 59%, Sdp. 145°C/0.01 Torr.

IR (CHCl₃): C=O 1730, C—O 1128 cm⁻¹. — ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): Acetal-H τ = 5.08 [1] t (J = 4.5 Hz), O—CH₂—CH₂—O 5.98–6.27 [4] m, OCH₃ 6.21 [3] s, 6.33 [3] s, Cyclopropan-H 8.47 [1] d (J = 5 Hz), 7.90 [1] d (J = 5 Hz), CH₃ 9.06 [3] t (J = 7 Hz). — MS (100°C): M⁺ = 314 ME (2%), 183 (10), 181 (10), 170 (12), 99 (18), 86 (14), 85 (17), 73 (100).

C₁₅H₂₂O₇ Molmasse Ber. 314.1365 Gef. 314.1365 (MS)

2'-Oxo-4',5'-dihydrospiro[cyclopropan-1,3'(2'H)-furan]-2,2-dicarbonsäure-dimethylester (13): Ausb. 86%, Schmp. 90°C.

IR (CHCl₃): Lacton 1777, Ester 1738 cm⁻¹. — ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): CH₂—CH₂—O τ = 5.57 [2] t (J = 7 Hz), —CH₂—CH₂—O 7.47 [2] t (J = 7 Hz), Cyclopropan-H 7.95 [1] d (J = 5 Hz), 8.23 [1] d (J = 5 Hz), OCH₃ 6.28 [3] s, 6.24 [3] s.

C₁₀H₁₂O₆ (228.2) Ber. C 52.63 H 5.30 Gef. C 52.52 H 5.40

1 α -Ethyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydro-1,3-cycloindolo[2,3-a]chinolizin-3 α -carbonsäure-methylester (8): 8.0 g Tryptamin, gelöst in 80 ml heißem Toluol, versetzte man mit einer Lösung von 11.0 g **5b** in 20 ml Toluol (Trübung!). Nach 2 h Stehenlassen bei Raumtemp. wurde das Solvens i. Vak. verdampft und der Rückstand in 50 ml Eisessig aufgenommen. Nach einer Woche bei Raumtemp. saugte man die ausgefallenen Kristalle ab und wusch mit Ether nach. Die Mutterlauge wurde stark eingeengt und erneut eine Woche stehengelassen, wobei weitere Kristalle anfielen. Zusammen mit den aus der Chromatographie der Mutterlauge erhaltenen Kristallen (s. u.) gewann man 12.3 g (76%) **8**. Schmp. nach Umkristallisieren aus CH₂Cl₂/Methanol 232°C (Zers.).

UV (CH₃OH): Indolspektrum. — IR (KBr): NH 3300, C=O Ester 1730, C=O 5-Ring-Lactam 1680 cm⁻¹. — ¹H-NMR (90 MHz, [D₆]DMSO): NH τ = -1.11 [1] s breit, aromat. H 2.17–2.80 [4] m, 12b-H 4.99 [1] s, OCH₃ 6.40 [3] s, Cyclopropan-H 8.22 [1] d (J = 5 Hz), 8.54 [1] d (J = 5 Hz), —CH₂—CH₃ 8.02 [2] q (J = 7 Hz), —CH₂—CH₃ 9.29 [3] t (J = 7 Hz). — ¹³C-NMR (22.63 MHz, [D₆]DMSO): Aromat. Kerne δ = 136.9 s, 130.5 s, 126.4 s, 109.5 s, 117.9 d, 121.5 d, 118.7 d, 111.4 d, C=O 169.7 s, 167.6 s, CO₂CH₃ 52.1 q, C-12b 58.4 d, Cyclopropan-CH₂ 25.1 t*, CH₃ 11.2 q. — Die restlichen CH₂-Gruppen sind wegen Solvensresonanz nicht eindeutig zuzuordnen. Von Bedeutung für die Konfigurationszuweisung sind C-12b und die Cyclopropan-CH₂-Gruppe, siehe bei **8'**. — MS (280°C): M⁺ = 324 ME (100%), 295 (13), 292 (21), 267 (38), 265 (37), 249 (16), 227 (21), 170 (24).

C₁₉H₂₀N₂O₃ (324.4) Ber. C 70.35 H 6.21 N 8.64 Gef. C 70.16 H 6.25 N 8.53

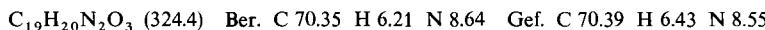
1 β -Ethyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydro-1,3-cycloindolo[2,3-a]chinolizin-3 β -carbonsäure-methylester (8'): Nach vollständiger Abtrennung von **8** wurde die Mutterlauge (Eisessiglösung) in Na₂CO₃-Lösung eingegossen und mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die CH₂Cl₂-Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration i. Vak. eingedampft. Den Rückstand nahm man in Aceton auf und fügte langsam bis zur beginnenden Kristallisation Ether hinzu. Nach mehrtägigem Stehenlassen im Eisschrank erhielt man **8'**. Die dann noch verbleibende Mutterlauge chromatographierte man an Kieselgel, wobei mit Ether/Petrolether (95:5) **8'**, mit Ether/Methanol (95:5) **8** eluiert wurde. Insgesamt gewann man auf diese Weise das Lactam **8'** in einer Ausb. von 2.8 g (13.5%), Schmp. 225°C (Zers.).

UV (CH₃OH): Indolspektrum. — IR (KBr): NH 3300, C=O Ester 1730, C=O 5-Ring-Lactam 1680 cm⁻¹. — ¹H-NMR (90 MHz, [D₆]DMSO): NH τ = 1.18 [1] breit, aromat. H 2.14–2.70 [4] m, 12b-H 4.93 [1] s, OCH₃ 6.26 [3] s, Cyclopropan-H 8.28 [1] d (J = 5 Hz), 9.09 [1] d (J = 5 Hz), —CH₂—CH₃ 8.05 [2] m, —CH₂—CH₃ 8.87 [3] t (J = 7 Hz). — ¹³C-NMR (22.63 MHz, [D₆]DMSO): Aromat. Kerne δ = 137.0 s, 131.4 s, 126.3 s, 108.6 s, 117.8 d, 121.4 d, 118.8 d, 111.4 d, C=O 168.3 s, CH₃ 10.1 q, 167.5 s, CO₂CH₃, 52.2 q, C-12b 54.3 d, Cyclopropan-CH₂ 21.8 t**).

*¹ Die Zuordnung dieser CH₂-Gruppe erfolgte durch „Gated decoupling“.

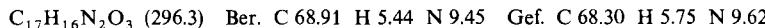
**² Die Zuordnung dieser Gruppe erfolgte durch „Gated decoupling“.

Die restlichen CH_2 -Gruppen sind wegen Solvensresonanz nicht eindeutig zuzuordnen. — MS (270 °C): $\text{M}^+ = 324$ ME (100%), 295 (25), 292 (25), 265 (53), 247 (17), 234 (22), 169 (22), 168 (36).



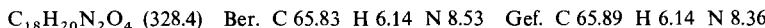
Auf prinzipiell die gleiche Weise gewann man auch die Desethylactame **15** und **15'**, jedoch war hier die Reaktionszeit erheblich kürzer. Nach 3 h bei Raumtemp. goß man die Eisessiglösung in Citronensäurelösung ein und extrahierte mehrfach mit CH_2Cl_2 . Die CH_2Cl_2 -Phase wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und anschließend i. Vak. verdampft. Der Rückstand kristallisierte beim Anspritzen mit Aceton, und man gewann das Lactam **15'** in einer Ausbeute von 2.9 g (20%), Schmp. 268 °C (Zers.).

4-Oxo-1 β ,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydro-1,3-cycloindolo[2,3-*a*]chinolizin-3 β -carbonsäure-methylester (15): UV (CH_3OH): Indolspektrum. — IR (KBr): NH 3320, C=O Ester 1730, C=O Lactam 1670 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): NH $\tau = 1.10$ [1] breit, aromat. H 2.55–2.7 [2] m, 2.80–3.10 [2] m, 12b-H = H_C 4.78 [1] d ($J = 6$ Hz), OCH_3 6.32 [3] s, Cyclopropan-H H_B 8.25 [1] dd ($J = 5$ und 8 Hz), H_A 9.12 [1] t ($J = 5$ Hz), das dritte Cyclopropan-H liegt unter dem „Berg“ der CH_2 -Signale. — MS (150 °C): $\text{M}^+ = 296$ ME (100%), 264 (18), 238 (65), 208 (17), 180 (20), 169 (21).



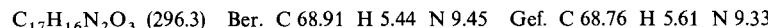
4-Oxo-1 α ,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydro-1,3-cycloindolo[2,3-*a*]chinolizin-3 α -carbonsäure-methyl-ester (15): Die Citronensäurelösung des voranstehenden Aufarbeitungsganges wurde mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung alkalisch gemacht und dann mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach dem Waschen mit gesättigter NaCl -Lösung und Trocknen über Na_2SO_4 erhielt man nach Abdampfen des Solvens in 80 proz. Ausb. 2-(1 β ,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolin-1-yl)-1,1-cyclopropan-dicarbonsäure-dimethylester (**14**) als Zwischenprodukt. Schmp. 265 °C (Zers.).

UV (CH_3OH): Indolspektrum. — IR (KBr): NH 3385, C=O 1725 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): NH $\tau = 2.06$ [1] breit, aromat. H 2.43–3.05 [4] m, OCH_3 6.18 [3] s, 6.29 [3] s, Cyclopropan-H 7.73 [1] m, 8.14–8.39 [2] m. — MS (140 °C): $\text{M}^+ = 328$ ME (12%), 297 (8), 240 (8), 224 (8), 209 (7), 184 (100), 171 (46).



Erhitzte man **14** in Dioxan in Gegenwart von 1 mol α -Pyridon 2 h unter Rückfluß, so erhielt man nach Eingießen in Wasser, Extraktion mit CH_2Cl_2 und Abdampfen des Solvens i. Vak. in quantitat. Ausb. das Lactam **15**: Schmp. 296 °C (Zers.).

UV (CH_3OH): Indolspektrum. — IR (KBr): NH 3300, C=O Ester 1725, C=O Lactam 1670 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): NH $\tau = 1.00$ [1] breit, aromat. H 2.55–3.05 [4] m, 12b-H = H_C 5.09 [1] s, breit, OCH_3 6.35 [3] s, Cyclopropan-H H_B 8.12 [1] dd ($J = 8$ und 5 Hz), H_A 8.55 [1] t ($J = 5$ Hz), das dritte Cyclopropan-H liegt unter dem „Berg“ der CH_2 -Signale. — MS (180 °C): $\text{M}^+ = 296$ ME (100%), 264 (12), 238 (40), 208 (15), 180 (20), 169 (20).



Literatur

- ¹⁾ XXXVI. Mitteil.: *F. Klatte, U. Rosentreter und E. Winterfeldt*, Angew. Chem. **89**, 916 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 878 (1977).
- ²⁾ *Roussel-UCLAF* (Erf. *J. Martel und G. Costerousse*), Fr. Demande 2, 179 620 (28. Dez. 1973) [Chem. Abstr. **80**, 108735j (1974)].
- ³⁾ *P. Pfäffli, W. Oppolzer, R. Wenger und H. Hauth*, Helv. Chim. Acta **58**, 1131 (1975).
- ⁴⁾ *J. L. Herrmann, G. R. Kieczykowski, S. E. Normandin und R. H. Schlessinger*, Tetrahedron Lett. **1976**, 801.

- ⁵⁾ A. Buzas, C. Herrison und G. Lavielle, C. R. Acad. Sci., Ser. C **283**, 763 (1976).
⁶⁾ D. Cartier, J. Levy und J. Le Men, Bull. Soc. Chim. Fr. **1976**, 1961.
⁷⁾ K. H. Gibson und J. E. Saxton, Tetrahedron **33**, 833 (1977).
⁸⁾ Cs. Szantay, L. Szabo und G. Kalaus, Tetrahedron Lett. **1973**, 191.
⁹⁾ D. T. Warner, J. Org. Chem. **24**, 1536 (1959).
¹⁰⁾ Herrn Dr. E. Hofer – Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Hannover – sind wir für die Aufnahme der Spektren und die Diskussion der Daten sehr zu Dank verpflichtet.
¹¹⁾ R. A. Bell und J. K. Saunders, in Top. Stereochem. **7**, 1 (1973).
¹²⁾ K. L. Williamson, J. Am. Chem. Soc. **85**, 516 (1963).
¹³⁾ G. Maier und T. Sayrac, Angew. Chem. **78**, 981 (1966); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **5**, 959 (1966).
¹⁴⁾ C. S. Marvel, R. L. Myers und J. H. Saunders, J. Am. Chem. Soc. **70**, 1697 (1948).
¹⁵⁾ E. E. Blaise und M. Maire, Ann. Chim. Phys. [8] **15**, 570 (1908).

[290/78]