

Reaktionen an Indolderivaten, XXXIX¹⁾

Stereoselektive Totalsynthese von Eburnamonin, Eburnamin und Eburnamenin

Ekkehard Bölsing, Friederike Klatte, Ulrich Rosentreter und Ekkehard Winterfeldt*

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

Eingegangen am 8. August 1978

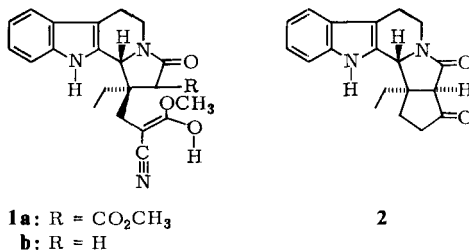
Das Studium der 5-Ring-Lactame **1** und **2** eröffnet einen stereoselektiven Zugang zum Eburnamonin-19-on (**22**). Diese Substanz läßt sich auf einfache Weise in die drei Alkaloide Eburnamonin (**25**), Eburnamin (**30**) und Eburnamenin überführen.

Reactions with Indole Derivatives, XXXIX¹⁾

A Stereoselective Synthesis of Eburnamonine, Eburnamine, and Eburnamenine

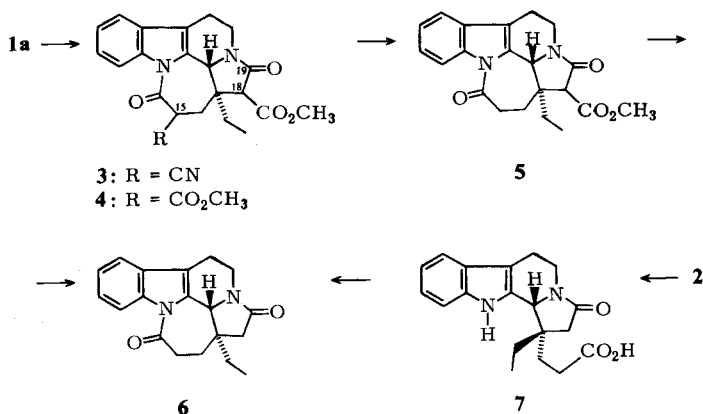
Studies on the five-membered lactams **1** and **2** disclose a stereoselective access to eburnamonin-19-one (**22**). This substance is easily transformed into eburnamonine (**25**), eburnamine (**30**), and eburnamenine.

Die in der voranstehenden Arbeit¹⁾ beschriebenen 5-Ring-Lactame vom Typ **1** und **2** sind prinzipiell beide geeignete Kandidaten zur stereoselektiven Überführung in die Reihe der Vinca-Alkaloide.



Nachdem die glatte Umwandlung von **1a** in **1b** und weiter zu **2** bereits beschrieben wurde, soll in dieser Mitteilung vor allem von den chemischen Umwandlungsmöglichkeiten dieser beiden Substanztypen die Rede sein, wobei sich zeigen wird, daß das Ketolactam **2** ein äußerst nützliches Zwischenprodukt auf dem Wege zu Vinca-Alkaloiden ist. Die unter Verlust der Estergruppe verlaufende β -Dicarbonylsplaltung von **1a** zu **1b** kann zwar unter einer Vielzahl von Bedingungen erreicht werden (LiI in DMF, NaCN in DMF, NaOCH₃

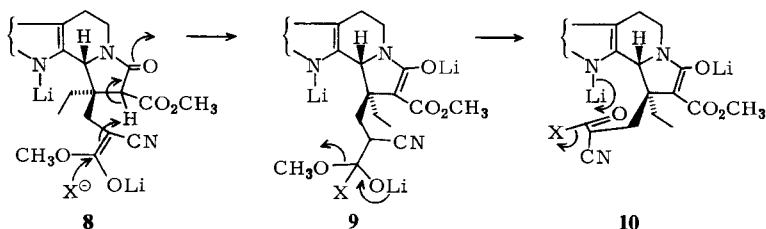
in Methanol, NaCl in DMSO), die Hydrolyse des 5-Ring-Lactams macht dagegen sowohl bei **1a** als auch bei **1b** sehr große Schwierigkeiten. Selbst Erhitzen mit 10proz. Natronlauge in Glycol oder mit Kalilauge in Gegenwart von Kronenethern führt nicht zur ringoffenen Säure. Recht bemerkenswert ist dabei ein Resultat, das beim Erhitzen von **1a** mit Lithium-methylat in Dimethylformamid unter Rückfluß erzielt wurde. Die auf diese Weise als Hauptprodukt erhaltene neutrale Verbindung zeigt eindeutig ein Acylindol-UV-Spektrum, und sowohl der Kurvenverlauf dieses Spektrums wie auch die IR-Banden weisen eindeutig auf die 5-Ring-7-Ring-Acylindol-Kombination, wie wir sie in der voranstehenden Arbeit¹⁾ beschrieben haben. Die aus diesen Daten sich ergebende Konstitution **3** wird durch folgende chemische Operationen gestützt. Veresterung mit methanolischer Salzsäure führt zum Diester **4**, dessen Verseifung und partielle Decarboxylierung erwartungsgemäß den Lactamester **5** liefert. Drastische Verseifung und Decarboxylierung von **5** ergibt **6**, das auch durch Cyclisierung der Lactamsäure **7** erhalten werden kann, deren Darstellung aus dem Ketolactam **2** keinerlei Schwierigkeiten bereitet.



Die rasch verlaufende nucleophile Ringöffnung des β -Dicarbonylsystems in **2** ist wohl durch Aufhebung von Ringspannung im bicyclischen Ketolactam zu deuten, und es ist daher zu vermuten, daß sich **2** auch als das geeignetere Ausgangsmaterial für die Lactamhydrolyse entpuppen sollte, da das gleiche Argument auch für diese Ringöffnung gelten wird.

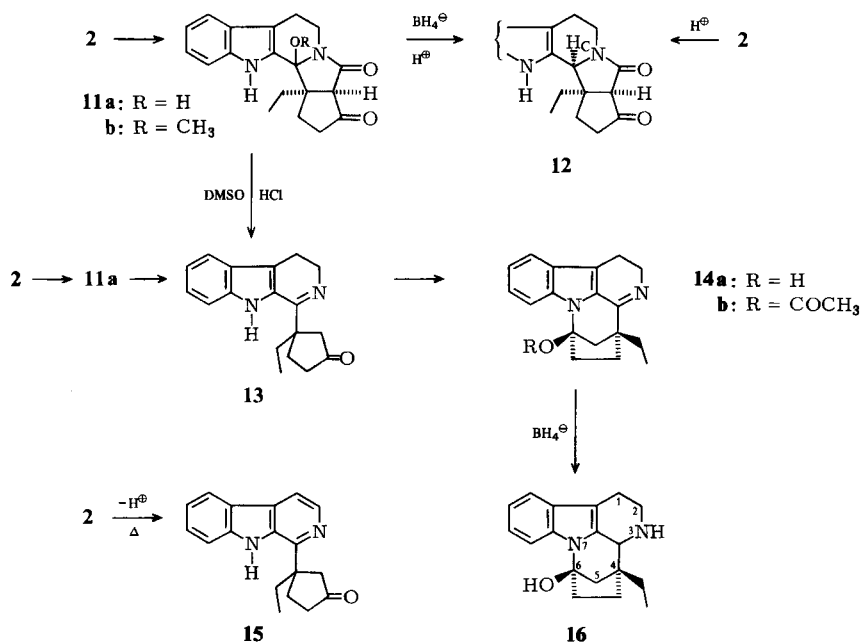
Vorher jedoch noch einige Bemerkungen zum 7-Ring-Acylindol **3**. Erstens war die Bildung eines solchen Acylindols in Gegenwart des guten Nucleophils Methylat etwas überraschend, und es lag die Vermutung nahe, daß Nutzen hier nur aus der protonenabstrahierenden, nicht jedoch aus der nucleophilen Wirkung der Base zu ziehen sei. Verwendet man jedoch, diesem Gedankengang folgend, das nur protonenabstrahierende Lithiumhydrid, so wird **3** überhaupt nicht gebildet, setzt man jedoch ein 2:1-Gemisch von Lithiumhydrid und Lithiummethylat ein, so wird in gut reproduzierbarer Ausbeute von 33% wieder das Acylindol **3** isoliert. Dieses Resultat lehrt, daß nur die Kombination eines guten Nucleophils mit einer starken Base das Produkt erzeugt, und es wurden daher verschiedene Nucleophile in wechselndem Mengenverhältnis zusammen mit Lithiumhydrid überprüft. Die besten Resultate erzielte man mit der Kombination von Lithiumhydrid und Natriumcyanid, wobei mindestens 3 mol Lithiumhydrid pro mol Edukt und ein Überschuß an Nucleophil

(10 mol Natriumcyanid) zu verwenden sind. Ließ man die Base heraus und arbeitete ausschließlich mit dem Nucleophil (Cyanid oder Acetat), so blieb die Bildung von **3** wieder völlig aus. In Anbetracht dieser Befunde nehmen wir an, daß das Nucleophil notwendig ist, um das Lithium-enolat der Cyanessigestergruppierung zu attackieren und somit diese Position für die Cyclisierung vorzubereiten (s. **8**, **9**, **10**). Daß dabei sehr wahrscheinlich eine intramolekulare Umprotonierung, wie in **8** angegeben, notwendig ist, wird durch das Resultat nahegelegt, daß die decarboxylierte Verbindung **1b** unter vergleichbaren Bedingungen nicht cyclisiert.



Zweitens liefern die Konstitutionen von **4** und **6** sowie der Vergleich ihrer spektroskopischen Daten mit denen der in der voranstehenden Arbeit beschriebenen unerwarteten Umlagerungsprodukte mit 7-Ring-Acylindol-Struktur erneut einen chemischen und spektroskopischen Beleg für die dort hergeleiteten Konstitutionen. Speziell bei **6** ist die enge Verwandtschaft gut erkennbar, und hier ist nun durch das eindeutige Auftreten des β -ständigen Protons an der Ringverknüpfung im NMR-Spektrum das abweichende Substitutionsmuster überzeugend ablesbar.

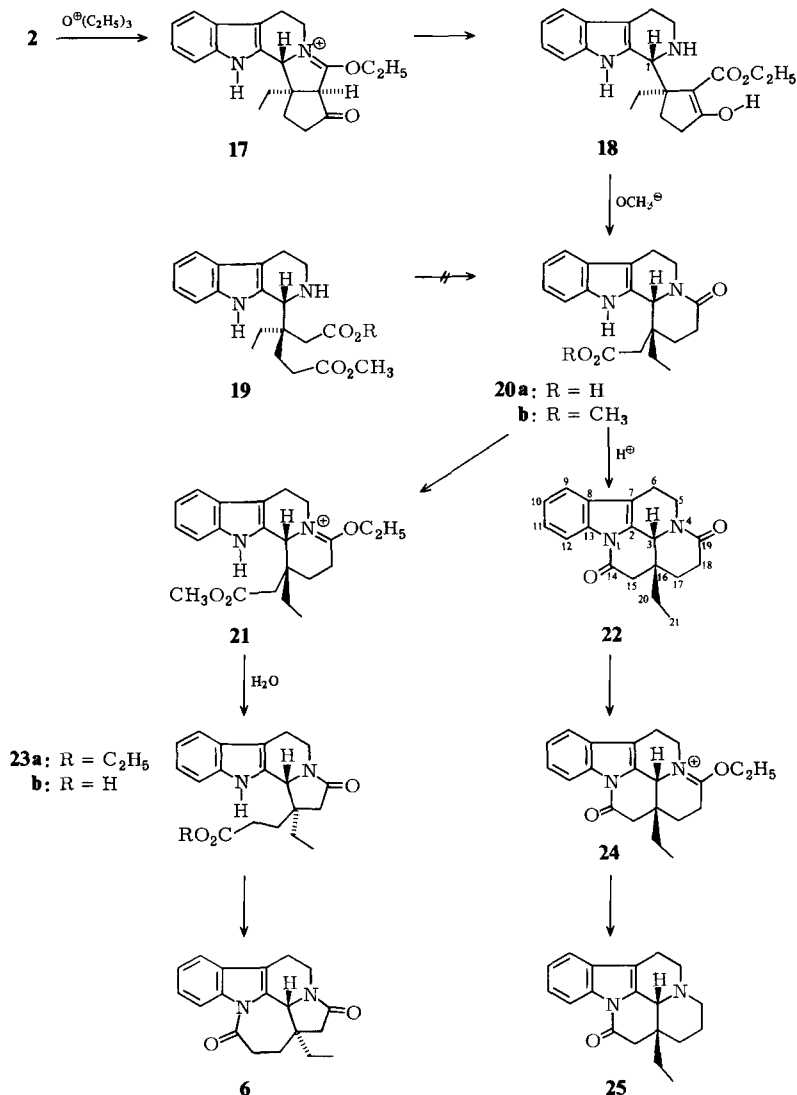
Im folgenden wird nun über die chemischen Umwandlungen des Ketolactams **2** und seine schließliche Überführung in Eburnamonin (**25**) berichtet.



Daß in der Tat die Öffnung des 5-Ring-Lactams bei diesem Verbindungstyp besonders leicht erfolgt, zeigen einige Beobachtungen, die bei einer Studie der Stabilität des Ketolactams **2** gemacht wurden. Wie bereits für andere Verbindungen dieses Typs mitgeteilt ¹⁾, ist auch **2** in der Benzyl-Position sehr leicht oxidierbar. Beim Stehenlassen in Trifluoressigsäure unter Sauerstoff wird beispielsweise als Hauptprodukt die Hydroxyverbindung **11a** gebildet. Unter verschiedenen Bedingungen — am einfachsten durch Umkristallisieren aus Methanol — kann daraus der Methylether **11b** gewonnen werden.

Läßt man **11a** oder **11b** in einer 1:1-Mischung von konz. Salzsäure und Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur stehen, so resultiert nach Lactamöffnung und Decarboxylierung eine Substanz, deren Molekular-Ion und Elementaranalyse grundsätzlich mit der Konstitution **13** vereinbar wären, das IR- (keine Carbonylbande) und das NMR-Spektrum sind jedoch nur mit der cyclischen Halbacetalform **14a** zufriedenstellend deutbar. Auch die Tatsache, daß sich mit Acetanhydrid und 4-(Dimethylamino)pyridin ein *O*-Acetat bildet, stützt diesen Vorschlag. Das Überwechseln in diese cyclische Form ist typisch für die Dihydroharman-Serie, denn die aus **2** durch Erhitzen mit Pivalinsäure darstellbare Verbindung **15** liegt eindeutig in der Ketoform vor. Nachdem sich die Kombination Salzsäure und Dimethylsulfoxid mehrfach als mildes Oxidationsmittel in der Indolreihe bewährt hat ²⁾, ist nicht verwunderlich, daß damit auch **2** direkt in **14** übergeführt werden kann. Bei dieser Umwandlung wird eindeutig **11a** durchlaufen, denn nach 5 stdg. Reaktion bei Raumtemperatur kann **11a** im Reaktionsgemisch durch DC-Analyse erkannt und abgetrennt werden. Seine Identität mit dem durch Autoxidation erhaltenen Produkt (s. o.) wurde durch Vergleiche der IR-Spektren sichergestellt. **11a** wie auch **11b** wurden bei der Boranatreduktion in Eisessig — wahrscheinlich unter Durchlaufen des Acyliminiumsalzes — mit hoher Stereoselektivität zum Lactamketon **12** reduziert, und man hat somit neben der in der voranstehenden Arbeit ¹⁾ erwähnten protonenkatalysierten Isomerisierung **2** → **12** einen zweiten stereoselektiven Zugang zu den Stereoisomeren mit *cis*-Anordnung von H_C und Ethylgruppe, die ja, wie mitgeteilt ¹⁾, durch nucleophile Ringöffnung der korrespondierenden Cyclopropanverbindungen wegen sterischer Abschirmung zunächst nicht erreichbar waren. Nachdem bei **2** diverse Ringöffnungsprozesse registriert wurden, verwundert es nicht mehr, daß eine milde Lactamhydrolyse über die Sequenz *Meerwein*-Alkylierung (s. 17) — Hydrolyse experimentell einfach durchgeführt werden kann.

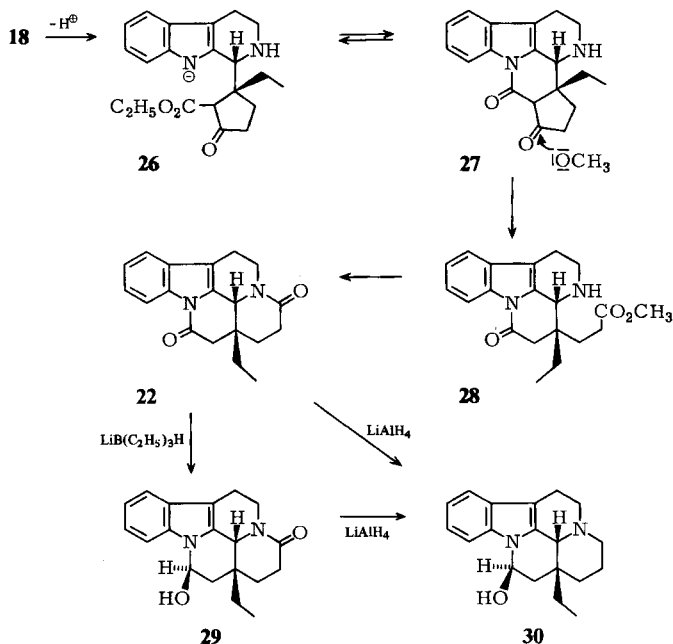
Als Hauptprodukt erhält man dabei den völlig enolisiert vorliegenden Ketoester **18**, der wegen seiner basischen Eigenschaften leicht abgetrennt werden kann und sich als stabile, kristalline Verbindung erweist. Behandelt man **18** mit Natriummethylat in Methanol und anschließend mit Trifluoressigsäure, so wird direkt und als Hauptprodukt das sterisch einheitliche Eburnamonin-19-on (**22**) isoliert. Diese Verbindung kann durch die von *Borch* ³⁾ angegebene Sequenz *Meerwein*-Alkylierung — Boranatreduktion in hoher Ausbeute in Eburnamonin (**25**) übergeführt werden, das auf diese Weise als einheitliches Stereoisomeres anfällt und mit einer Probe authentischen Materials ⁴⁾ in allen spektroskopischen Eigenschaften und im DC-Verhalten übereinstimmt. Unmittelbar nach der Methylatbehandlung läßt sich aus dem Reaktionsgemisch die Lactamsäure **20a** isolieren, die mit Diazomethan den Methylester **20b** ergibt. Mit Hilfe dieser Substanz kann man nun leicht beweisen, daß bei der Überführung des Ketoesters **18** in das Eburnamonin-19-on (**22**) der ringoffene Diester **19** nicht beteiligt ist, daß also die Verbindung **18** nicht



durch eine primäre β -Dicarbonylsplattung in einen Diester übergeführt wird. Alkyliert man nämlich **20b** mit *Meerwein*-Reagenz und hydrolysiert anschließend mit Wasser, so kann durch DC-Analyse zwar eine Base nachgewiesen werden, die aber spontan im Zuge der Isolierung in das Esterlactam **23a** übergeht. Der ringoffene Diester recycelt also mit hoher und an sich auch verständlicher Regioselektivität zum 5-Ring-Lactam **23a**. Anschließendes Erhitzen von **23b** mit Acetanhydrid oder Sublimation des Esters im Hochvakuum führt dann zum 7-Ring-Acylindol **6**.

Diese Beobachtungen lehren, daß ringoffene Diester vom Typ **19** auf dem Weg zu Vinca-Alkaloiden zu meiden sind, da sie regioselektiv in die isomere Reihe mit *trans*-Ständigkeit

von tertiärem Proton und Ethylgruppe führen. Wie ist denn dann die regioselektive Bildung von **20** bzw. **22** aus **18** zu verstehen? Unsere Vermutung ist, daß **18** wegen der höheren Acidität der Indol-NH-Bindung über das Anion **26** zu **27** cyclisiert, das erst dann durch β -Dicarbonylsplaltung zu **28** Anlaß gibt, eine Verbindung, die schon bei Raumtemperatur in **22** übergeht und durch Alkali zur Säure **20a** hydrolysiert werden kann. Dieser Verlauf erklärt auch, warum nach Methyolatbehandlung die Säure und nicht der korrespondierende Methylester isoliert wird.



Die Reduktionen verlaufen an **22** mit hoher Stereoselektivität. Mit Triethylhydridoboratan erhält man nur den β -Alkohol **29**, dessen relative Konfiguration einmal aus den spektroskopischen Daten (s. exp. Teil), zum anderen aus der Überführbarkeit in Eburnamin (**30**) durch Alanatreduktion hervorgeht. Interessanterweise liefert auch **22** bei der Alanatreduktion ausschließlich Eburnamin (**30**) als sterisch einheitliches Produkt im Gegensatz zu in der Literatur mitgeteilten Beobachtungen⁵⁾, wonach mit einem 1:1-Gemisch von Eburnamin und Isoeburnamin zu rechnen ist. In bekannter Weise⁵⁾ kann schließlich Eburnamin durch Wasserabspaltung in Eburnamenin übergeführt werden.

Für entscheidende finanzielle Förderung dieses Projektes danken wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (Wi 206/27), 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 *Bayer AG*, Leverkusen, sind wir für großzügige Lösungsmittelspenden sehr dankbar. Für die Anfertigung hochaufgelöster Massenspektren danken wir Herrn Dr. L. Grotjahn von der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH, Braunschweig-Stöckheim.

Experimenteller Teil

Allgemeine Vorbemerkungen und Geräte s. Lit.⁶⁾.

15-Cyan-19-oxoeptisoeburnamonin-18-carbonsäure-methylester (3): 3.0 g Lactam **1a**¹⁾ kochte man, gelöst in 150 ml wasserfreiem Dimethylformamid, nach Zusatz von 200 mg Lithiumhydrid und 6.0 g Natriumcyanid 1 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen goß man in eiskalte 0.2 M Citronensäure und extrahierte dreimal mit CH_2Cl_2 . Die vereinigten Extrakte wusch man mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und mit gesättigter NaCl -Lösung, trocknete über Na_2SO_4 und verdampfte dann das Solvens i. Vak. Den Rückstand spritzte man mit Methanol an und erhielt 1.2 g (43%) **3** vom Schmp. 190°C (Zers.).

UV (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}} = 247, 275, 304, 300 \text{ nm}$ ($\epsilon = 19850, 10800, 5400, 4900$). — IR (KBr): $\text{C}\equiv\text{N}$ 2250, CO_2R 1750, Lactam + Acylindol 1700 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): Aromat. H $\tau = 1.62\text{--}1.78$ [1] m, $2.33\text{--}2.74$ [3] m, 15-H 4.91 [1] dd ($J = 12$ und 7 Hz), 3-H 4.89 [1] s, 18-H 5.99 [1] m, OCH_3 6.30 [3] s, $\text{CH}_2\text{--CH}_3$ 8.69–9.06 [2] m, CH_3 9.54 [3] t ($J = 7$ Hz). — MS (320°C): $\text{M}^+ = 391$ ME (64%), 364 (19), 362 (31), 336 (22), 330 (45), 302 (100), 277 (23), 169 (10).

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (391.4) Ber. C 67.51 H 5.41 N 10.78 Gef. C 67.21 H 5.38 N 10.44

19-Oxoeptisoeburnamonin-15,18-dicarbonsäure-dimethylester (4): 520 mg **3** ließ man in 30proz. methanolischer Salzsäure 2 d bei Raumtemp. stehen. Der Rückstand nach dem Abdampfen i. Vak. wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO_4 und Verdampfen des Solvens i. Vak. erhielt man 540 mg eines schwach gelben Schaums, der beim Anreiben mit Ether kristallisierte. Ausb. 350 mg (62%) **4**, Schmp. 186–187°C (Zers.).

UV (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}} = 250, 266, 306 \text{ nm}$ ($\epsilon = 21600, 11900, 5800$). — IR (KBr): Ester 1750, Acylindol und Lactam 1695 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): Aromat. H $\tau = 1.68\text{--}1.83$ [1] m, $2.34\text{--}2.76$ [3] m, 3-H 4.83 [1] s, 15-H 5.36–5.86 [1] m, 18-H 6.09 [1] m, OCH_3 6.23 [3] s, 6.31 [3] s, $\text{CH}_2\text{--CH}_3$ 8.74 [2] m, CH_3 9.54 [3] t ($J = 7$ Hz). — MS (320°C): $\text{M}^+ = 424$ ME (100%), 393 (17), 365 (17), 364 (17), 363 (17), 336 (38), 335 (45), 310 (18), 305 (18), 304 (18), 277 (17), 251 (31), 170 (18).

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ (424.5) Ber. C 65.08 H 5.70 N 6.60 Gef. C 65.14 H 5.83 N 6.47

19-Oxoeptisoeburnamonin-18-carbonsäure-methylester (5): 100 mg **4** erhitze man in einer Mischung aus 10 ml Eisessig und 5 ml konz. Salzsäure 2 h unter Rückfluß. Anschließend wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Die wäßrige Phase wurde angesäuert und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Extrakte trocknete man über MgSO_4 und fügte nach Filtration 1 ml 0.4 M Diazo-methanolösung hinzu. Das Solvens wurde dann i. Vak. verdampft und der Rückstand aus Methanol kristallisiert. Ausb. 20 mg (23%) **5**, Schmp. 215°C (Zers.).

UV (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}} = 246, 266, 295, 305 \text{ nm}$ ($\epsilon = 17500, 11200, 5300, 5300$). — IR (KBr): Ester 1725, Acylindol und Lactam 1700 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): Aromat. H $\tau = 1.62\text{--}1.77$ [1] m, $2.39\text{--}2.78$ [3] m, 3-H 4.62 [1] s, OCH_3 6.24 [3] s, C_2H_5 8.68–9.44 [5] m. — MS (330°C): $\text{M}^+ = 366$ ME (72%), 337 (31), 307 (19), 305 (22), 277 (100), 251 (19), 169 (19).

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (366.4) Ber. C 68.84 H 6.05 N 7.68 Gef. C 68.44 H 6.06 N 7.47

Eptisoeburnamonin-19-on (6): 130 mg **4** erhitze man in einer Mischung aus 10 ml Trifluoressigsäure und 10 ml Wasser 2 h unter Rückfluß. Es wurde dann i. Vak. eingedampft und der Rückstand bei 0.05 Torr 1 h auf 160°C erhitzt (Decarboxylierung). Man nahm anschließend in CH_2Cl_2 auf, wusch mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und mit gesättigter NaCl -Lösung und trocknete über MgSO_4 . Nach Verdampfen des Solvens erfolgte Reinigung durch präp. DC, wobei man 80 mg (85%) Kristalle vom Schmp. 177–179°C (Zers.) erhielt.

UV (CH₃OH): λ_{\max} = 245, 265, 295, 304 nm (ϵ = 15800, 10000, 4400, 4400). — IR (KBr): Acylindol 1700, Lactam 1685 cm⁻¹. — ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): Aromat. H τ = 1.46–1.69 [1] m, 2.43–2.78 [3] m, 3-H 5.10 [1] t (J = 2 Hz), C₂H₅ 8.67–9.44 [5] m. — MS (220°C): M⁺ = 308 ME (100%), 279 (18), 253 (28), 252 (29), 251 (19), 237 (44), 225 (10), 224 (10), 180 (10), 170 (18).

C₁₉H₂₀N₂O₂ (308.4) Ber. C 74.00 H 6.54 N 9.08 Gef. C 73.75 H 6.50 N 8.92

6 kann mit der gleichen Methode und auch in der gleichen Ausbeute auch aus dem Monoester **5** gewonnen werden.

Schließlich erhält man **6** auch aus dem Ketolactam **2**: 270 mg **2** gab man zu einer Lösung von 1.0 g Natriumhydroxid in 15 ml Methanol und rührte 24 h bei Raumtemp. Die Reaktionslösung wurde dann mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert (verwerfen). Die wäßrige Phase wurde mit Citronensäure (fest) angesäuert und mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ verdampfte man das Solvens i. Vak. und erhitzte den Rückstand 1 h in Acetanhydrid unter Rückfluß. Es wurde erneut i. Vak. eingedampft und der Rückstand mehrfach mit Methanol abgeraucht. Beim Anspritzen mit Aceton erhielt man dann 130 mg (48%) **6**, das im IR-, NMR-Spektrum und im DC-Verhalten mit der oben beschriebenen Verbindung übereinstimmte.

12 α -Ethyl-12b-hydroxy-1,2,3,3 α ,4,6,7,12,12b,12c-decahydrocyclopent[1,2]indolizino[8,7-b]-indol-3,4-dion (11a): 593 mg **2** löste man in einer Mischung aus 15 ml Trifluoressigsäure und 1 ml Wasser. In die auf 50°C erwärmte Lösung leitete man 8 h O₂ ein, kühlte dann mit Eis und fügte Na₂CO₃-Lösung bis zur alkalischen Reaktion hinzu. Man extrahierte dann mehrfach mit CH₂Cl₂, trocknete die vereinigten CH₂Cl₂-Phasen über Na₂SO₄ und verdampfte das Solvens i. Vak. Den Rückstand reinigte man durch präp. DC und erhielt 322 mg (52%) **11a**, Schmp. 185°C (Zers.).

UV (CH₃OH): Indolspektrum. — IR (KBr): NH 3380, Keton 1745, γ -Lactam 1675 cm⁻¹. — ¹H-NMR (90 MHz, [D₆]DMSO): NH τ = -1.12 [1] s, arom. H 1.60–3.00 [4] m, OH 0.74 [1] s breit, C–H 6.79 [1] s, CH₃ 9.15 [3] t (J = 7 Hz). — Da das Fehlen des Signals von 12b-H auf Substitution an C-12b hindeutete, wurde auch das ¹³C-NMR-Spektrum vermessen, um das Singulett für C-12b ausfindig zu machen. ¹³C-NMR (22.63 MHz, [D₆]DMSO): sp²-Zentren: δ = 210.8 c, 165.3 s, 136.5 s, 132.7 s, 125.4 s, 121.7 d, 118.7 d, 118.3 d, 111.8 d, 109.5 s; sp³-Zentren: 88.3 s = C-12b, 62.2 d, 53.7 s, 36.7 t, 35.1 t, 28.9 t, 26.2 t, 10.1 q. — MS (330°C): M⁺ = 324 ME (3%), 307 (45), 278 (52), 251 (84), 250 (100), 249 (65), 236 (35), 207 (32), 168 (36).

C₁₉H₂₀N₂O₃ · 0.5 H₂O (333.4) Ber. C 68.45 H 6.34 N 8.40 Gef. C 68.68 H 6.17 N 8.30

Beim Umkristallisieren aus Methanol geht die Hydroxyverbindung **11a** in Gegenwart einer katalytischen Menge Säure in den Methylether **11b** über. Ausb. quantitativ. Schmp. 149–152°C (Zers.).

UV (CH₃OH): Indolspektrum. — IR (KBr): NH 3360, Keton 1745, γ -Lactam 1675 cm⁻¹. — ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): NH τ = 1.85 [1] s, arom. H 2.32–3.05 [4] m, OCH₃ 6.81 [3] s, CH₃ 8.90 [3] t (J = 7 Hz). — MS (180°C): M⁺ = 338 ME (15%), 307 (100), 251 (9), 236 (7), 200 (12), 156 (8).

C₂₀H₂₂N₂O₃ (338.4) Ber. C 70.98 H 6.55 N 8.27 Gef. C 70.64 H 6.65 N 8.12

12 α -Ethyl-1,2,3,3 α ,4,6,7,12,12 β ,12c-decahydrocyclopent[1,2]indolizino[8,7-b]indol-3,4-dion (12): 50 mg **11b**, gelöst in 5 ml Eisessig, versetzte man bei 0°C vorsichtig mit 50 mg Natriumboronat. Nach 10 min bei 0°C goß man in Na₂CO₃-Lösung ein, extrahierte mit CH₂Cl₂, trocknete über Na₂SO₄ und verdampfte dann das Solvens i. Vak. Der Rückstand kristallisierte beim Anspritzen mit Aceton und lieferte 36 mg (79%) des in der vorstehenden Mitteil.¹⁾ beschriebenen Lactam-Ketons **12**. Die Identität wurde durch Vergleich des Schmp., des IR-Spektrums und des DC-Verhalten sichergestellt.

In gleicher Weise und vergleichbarer Ausbeute gelingt diese Überführung mit dem Carbinol **11a**.

3-(3,4-Dihydro- β -carbolin-1-yl)-3-ethyl-1-cyclopentanon (**13** = **14a**): Ließ man 308 mg **2** in einer Mischung aus 10 ml Dimethylsulfoxid und 10 ml konz. Salzsäure 15 h bei Raumtemp. stehen, so konnte nach dem Verdünnen mit Wasser und anschließender Extraktion mit Ether nichts mehr aus dem Wasser extrahiert werden. Man versetzte dann mit Na_2CO_3 -Lösung bis zur deutlich alkalischen Reaktion und extrahierte mehrfach mit CH_2Cl_2 . Der nach Trocknen über Na_2SO_4 und Verdampfen des Solvens i. Vak. verbleibende Rückstand kristallisierte aus Aceton und lieferte 160 mg (57%) Kristalle vom Schmp. 127°C.

UV (CH_3OH): λ_{max} = 315, 242 nm (qualitativ). — IR (KBr): OH 3200 breit, Imin und Aromat 1570, 1600, 1620 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): OH τ = 1.85 [1] s breit, arom. H 2.33–3.0 [4] m, CH_2 6.0–6.25 [2] t (J = 7 Hz), 7.0–8.0 [8] m, CH_2 – CH_3 8.9–9.3 [5] m. — MS (130°C); M^+ = 280 ME (90%), 265 (32), 251 (100), 260 (85), 237 (61), 222 (90), 209 (16).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (280.4) Ber. C 77.10 H 7.19 N 9.99 Gef. C 76.98 H 7.28 N 9.97

Unterbrach man die Reaktion nach 5 h, so konnte durch analoge Aufarbeitung und präp. DC-Reinigung das Hydroxylactam **11a** isoliert werden, das im IR-, UV- und NMR-Spektrum sowie im DC-Verhalten mit der oben beschriebenen Substanz übereinstimmte. Durch weiteres Behandeln unter den oben beschriebenen Bedingungen wurde dieses Zwischenprodukt dann ebenfalls in **14a** übergeführt.

Beim Stehenlassen in Acetanhydrid (+ katalyt. Menge 4-(Dimethylamino)pyridin erhält man das amorphe Acetat **14b**.

UV (CH_3OH): λ_{max} = 315, 245 nm (qualitativ). — IR (KBr): Acetat 1750, Imin und Aromat 1570, 1600, 1625 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ Molmasse Ber. 322.1681 Gef. 322.1681 (MS)

Durch Behandeln mit einem Überschuß an Natriumborant in Isopropylalkohol bei Raumtemp. erhielt man in quantitat. Ausb. 4 β -Ethyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-4,6-ethanoindol[3,2,1-de][1,5]-naphthyridin-6 β -ol (**16**): Schmp. 237°C (Zers.).

UV (CH_3OH): Indolspektrum. — IR (KBr): OH 3450 breit, NH 3300, Aromat 1600 cm^{-1} . — MS (130°C); M^+ = 282 ME (30%), 253 (28), 171 (100).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (282.4) Ber. C 76.56 H 7.85 N 9.92 Gef. C 76.56 H 7.91 N 9.92

3-(β -Carbolin-1-yl)-3-ethyl-1-cyclopentanon (**15**): 308 mg **2** erhitzte man in 5 ml Pivalinsäure 6 h unter Rückfluß. Man goß dann in Na_2CO_3 -Lösung ein und extrahierte mit CH_2Cl_2 . Die vereinigten CH_2Cl_2 -Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand kristallisierte beim Anspritzen mit Aceton und lieferte 120 mg (41%) **15** vom Schmp. 127°C.

UV (CH_3OH): λ_{max} = 355, 342, 287, 235 nm, β -Carbolinspektrum. — IR (KBr): NH 3400 breit, Keton 1730, Aromat 1560, 1620 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): NH und arom. H τ = 1.5–2.8 [7] m, CH_2 7.1–8.0 [8] m, CH_3 9.22 [3] t (J = 7 Hz). — MS (120°C): M^+ = 278 ME (52%), 263 (24), 249 (100), 248 (73), 234 (51), 222 (46), 221 (53), 206 (50).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ Molmasse Ber. 278.1419 Gef. 278.1418 (MS)

2 α -Ethyl-5-oxo-2-(1 β ,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin-1-yl)-1-cyclopentancarbonsäure-ethylester(**18**): 2.0 g **2** ließ man in 200 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 nach Zusatz von 3.0 g Triethyloxonium-hexafluorophosphat 1 h bei Raumtemp. stehen, verdünnte dann mit einer Mischung aus 200 ml Methanol und 50 ml Wasser und ließ über Nacht bei Raumtemp. stehen. Man wusch dann mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, trocknete über Na_2SO_4 und verdampfte das Solvens i. Vak. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen und mehrfach mit 0.2 M Citronensäure extrahiert. Das CH_2Cl_2

wurde dann i. Vak. verdampft, und man erhielt 250 mg des Ausgangsmaterials als kristallines Produkt zurück. Anschließend wurde die wäßrige Phase mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung deutlich alkalisch gemacht und mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach dem Waschen mit gesättigter NaCl -Lösung und Trocknen über Na_2SO_4 verdampfte man das CH_2Cl_2 i. Vak. Man erhielt auf diese Weise 1.64 g eines schwach gelben Schaums (71%), der beim Anspritzen mit Methanol kristallisierte. Schmp. 148–156°C (Zers.).

UV (CH_3OH): Indolspektrum. – IR (KBr): NH 3330, CO 1720 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): Aromat. H τ = 1.95–2.22 [1] m, 2.50–2.71 [1] m, 2.80–3.08 [2] m, OCH_2 5.55 [2] q (J = 7 Hz), 1-H 5.93 [1] s, CH_3 8.69 [3] t (J = 7 Hz), 8.95 [3] t (J = 7 Hz). – MS (220°C): M^+ = 354 ME (47%), 325 (22), 308 (10), 279 (12), 252 (10), 251 (10), 238 (4), 226 (100), 172 (72).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (354.4) Ber. C 71.16 H 7.39 N 7.90 Gef. C 70.81 H 7.38 N 7.77

Eburnaminin-19-on (**22**): 500 mg **18** gab man zu einer Lösung von 2.2 g Natrium in 25 ml wasserfreiem Methanol und erhitzte anschließend 30 min unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen goß man in gesättigte NaHCO_3 -Lösung und extrahierte mehrfach mit CH_2Cl_2 . Dann wurde mit Citronensäure angesäuert und erneut extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und dann das Solvens i. Vak. verdampft. Der Rückstand (Hauptbestandteile Säure **20a** und Dilactam **22**) wurde in 10 ml Trifluoressigsäure aufgenommen und 5 h bei Raumtemp. stehengelassen, dann i. Vak. eingedampft und der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen. Man schüttelte mit verd. Na_2CO_3 -Lösung und mit gesättigter NaCl -Lösung aus, trocknete über Na_2SO_4 und verdampfte das Solvens i. Vak. Man erhielt auf diese Weise 330 mg (76%) eines schwach gelben Rückstandes, der beim Anspritzen mit Aceton kristallisierte. Schmp. 214°C.

UV (CH_3OH): λ_{max} = 245, 267, 295, 305 nm (ϵ = 21600, 11950, 5800, 5800). – IR (KBr): Acylindol 1700, δ -Lactam 1640 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): Aromat. H τ = 1.56–2.84 [1] m, 2.44–2.79 [3] m, 3-H 5.60 [1] s, CO- CH_2 7.24 [2] s, CH_3 8.97 [3] t (J = 7 Hz). – MS (330°C): M^+ = 308 ME (100%), 279 (83), 251 (31), 238 (10), 225 (13), 223 (13), 180 (13), 169 (13).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (308.4) Ber. C 74.00 H 6.54 N 9.08 Gef. C 74.12 H 6.51 N 8.92

19-Oxo-1,14-secoeburnaminin-14-säure-methylester (**20b**): Man setzte 2.0 g **18**, wie in der vorstehenden Vorschrift angegeben, um, trennte nunmehr jedoch den nach dem Ansäuern mit Citronensäure anfallenden Extrakt ab, verdampfte das Solvens i. Vak., nahm die sauren Anteile in wasserfreiem CH_2Cl_2 auf und fügte bei 0°C 15 ml einer 0.4 M etherischen Diazomethanolösung zu. Nach Beendigung der Veresterung verdampfte man das Solvens erneut i. Vak. und kristallisierte den Rückstand aus Ether/Methanol. Ausb. 1.2 g (62%) **20b**, Schmp. 193–196°C (Zers.).

UV (CH_3OH): Indolspektrum. – IR (KBr): NH 3380, Ester 1730, δ -Lactam 1630 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): NH τ = 1.31 [1] s, aromat. H 2.42–3.01 [4] m, 3-H 5.17 [1] s, OCH_3 6.49 [3] s, CH_3 8.83 [3] t (J = 7 Hz). – MS (250°C): M^+ = 340 ME (67%), 309 (11), 308 (11), 279 (13), 267 (13), 266 (11), 251 (13), 212 (45), 171 (100).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (340.4) Ber. C 70.57 H 7.11 N 8.23 Gef. C 70.55 H 7.17 N 8.06

Epiisoeburnaminin-19-on (**6**): Hier wird, eine Alternative über Ringöffnung des Lactamesters **20b** beschrieben. Dazu löste man 50 mg **20b** in 10 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 und versetzte mit 100 mg Triethylxonium-hexafluorophosphat. Nach 3 h bei Raumtemp. wurden 5 ml Methanol und 0.5 ml Wasser hinzugefügt und weitere 5 h bei Raumtemp. stehengelassen. Man goß dann in gesättigte NaHCO_3 -Lösung und extrahierte mehrfach mit CH_2Cl_2 . Die Extrakte wurden vereinigt, mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend i. Vak. eingedampft. Den Rückstand sublimierte man i. Hochvak. und erhielt 15 mg (29%) Kristalle von **6**, die in Schmp., DC-Verhalten, UV-, IR- und NMR-Spektrum mit dem oben beschriebenen Produkt übereinstimmen.

Eburnaminin (**25**): 100 mg **22**, gelöst in 5 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 , wurden mit 360 mg Triethylxonium-hexafluorophosphat versetzt und 3 h bei Raumtemp. stehengelassen. Man fügte dann 10 ml

wasserfreien Glycol-dimethylether hinzu, kühlte auf 0°C und versetzte langsam mit 90 mg trockenem Natriumboratan. Nach 10 min Rühren bei 0°C gab man zunächst 0.5 ml Methanol und nach wenigen min weitere 5 ml Methanol zu. Nach 3 h bei Raumtemp. wurde in Wasser gegossen und mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten CH₂Cl₂-Extrakte extrahierte man dreimal mit 0.2 M Citronensäure. Die Citronensäure-Lösung wurde mit festem Na₂CO₃ deutlich alkalisch gemacht und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen i. Vak. erhielt man 80 mg (84%) **25** vom Schmp. 198–199°C. Die Substanz stimmt in Schmp., DC-Verhalten sowie UV-, IR- und NMR-Spektrum mit einer authent. Probe⁴⁾ überein.

MS (140°C): M⁺ = 294 ME (89%), 265 (100), 237 (96), 224 (89), 209 (17), 180 (46), 167 (60).

C₁₉H₂₂N₂O (294.4) Ber. C 77.52 H 7.53 N 9.52 Gef. C 77.53 H 7.59 N 9.32

Eburnamin-19-on (29): 100 mg **22** versetzte man in 10 ml wasserfreiem THF mit 0.5 ml = 0.65 mmol einer Lithium-triethylhydridoboratan-Lösung (THF). Nach 30 min goß man in NaHCO₃-Lösung und extrahierte mehrfach mit CH₂Cl₂. Nach dem Waschen mit gesättigter NaCl-Lösung verdampfte man das Solvens i. Vak. und erhielt nach dem Auskristallisieren des Rückstandes aus Methanol 90 mg (89%) **29** vom Schmp. 240–243°C (Zers.).

UV (CH₃OH): Indolspektrum. – IR (KBr): OH 3600, 6-Ring-Lactam 1615 cm⁻¹. – ¹H-NMR (90 MHz, [D₆]DMSO): Aromat. H τ = 2.18–2.38 [1] m, 2.51–2.71 [1] m, 2.79–3.07 [2] m, OH 3.45 [1] breit, CH–N 4.51 [1] dd (J = 10 und 5 Hz), 12b-H 5.51 [1] s, CH₃ 9.06 [3] t (J = 7 Hz). – MS (220°C): M⁺ = 310 ME (100%), 292 (6), 281 (79), 263 (100), 226 (10), 169 (6).

C₁₉H₂₂N₂O₂ (310.4) Ber. C 73.52 H 7.14 N 9.02 Gef. C 73.27 H 7.26 N 8.73

Eburnamin (30): 70 mg **22** gab man zu einer Suspension von 80 mg Lithiumalanat in 10 ml wasserfreiem THF. Nach 2 h bei Raumtemp. zersetzte man durch tropfenweise Zugabe von gesättigter Na₂CO₃-Lösung und rührte noch 10 min nach. Die überstehende Lösung wurde dann dekantiert und der gelartige Rückstand zweimal mit CH₂Cl₂ ausgekocht. Die vereinigten Extrakte dampfte man i. Vak. ein und reinigte den Rückstand durch präp. DC. Man gewann auf diese Weise 24 mg (36.7%) **30**, das in allen Eigenschaften (Schmp., DC, IR-, UV-, NMR-Spektrum) mit einer authent. Probe übereinstimmte.

Analog wurde **29** mit Lithiumalanat zu **30** reduziert. Ausb. 36.7%.

Die in Lit.⁵⁾ beschriebene Überführung von **30** in Eburnamenin ließ sich problemlos reproduzieren.

Literatur

¹⁾ XXXVIII. Mittel.: H. Hammer, M. Rösner, U. Rosentreter und E. Winterfeldt, Chem. Ber. **112**, 1889 (1979), vorstehend.

²⁾ E. Winterfeldt, noch nicht publizierte Resultate.

³⁾ R. F. Borch, Tetrahedron Lett. **1968**, 61.

⁴⁾ Für die Vergleichsprobe Eburnamonin danken wir Dr. H. Hauth, SANDOZ AG, Basel.

⁵⁾ M. F. Bartlett und W. I. Taylor, J. Am. Chem. Soc. **82**, 5941 (1960).

⁶⁾ R. Becker, G. Benz, M. Rösner, U. Rosentreter und E. Winterfeldt, Chem. Ber. **112**, 1879 (1979).