

EKKEHARD WINTERFELDT und PETER STREHLKE

Reaktionen an Indolderivaten, II¹⁾

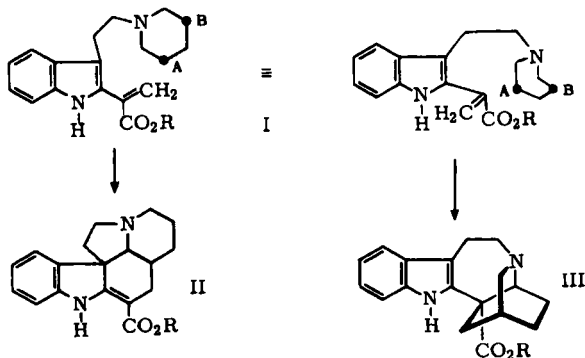
Kondensationen mit Brenztraubensäure

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität
Berlin-Charlottenburg

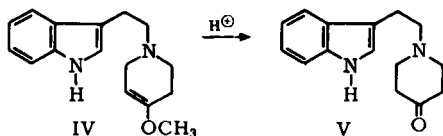
(Eingegangen am 19. Februar 1965)

Die Reaktion in β -Stellung substituierter Indolderivate mit Brenztraubensäure wird unter verschiedenen Bedingungen untersucht. Es wird erkannt, daß sich an die Kondensationsreaktion mit der Brenztraubensäure Dimerisierungen anschließen. Außerdem wird gezeigt, daß das Mißlingen der Enamin-Acylierung bei Piperidonen-(4) auf eine Retro-Mannich-Reaktion zurückzuführen ist.

Im Rahmen einer Biogenese-Hypothese hat kürzlich WENKERT²⁾ die Brenztraubensäure als C₃-Baustein für den Aufbau von Indolalkaloiden vorgeschlagen. Danach sollten Vorstufen vom Typ I, in denen die Zentren A bzw. B Donatoreigenschaften haben, zu den Cyclisierungsprodukten II bzw. III führen.



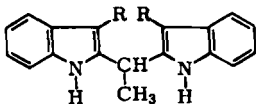
Um diese Möglichkeit „in vitro“ an einem einfachen Beispiel zu prüfen, haben wir das Keton V, das aus dem bereits beschriebenen Enoläther IV¹⁾ in guter Ausbeute darstellbar ist, mit Brenztraubensäure umgesetzt.



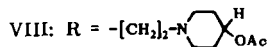
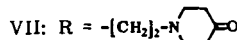
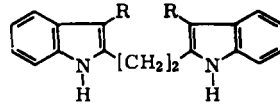
1) I. Mittell.: E. WINTERFELDT, Chem. Ber. **97**, 2463 [1964].

2) E. WENKERT, J. Amer. chem. Soc. **84**, 98 [1962].

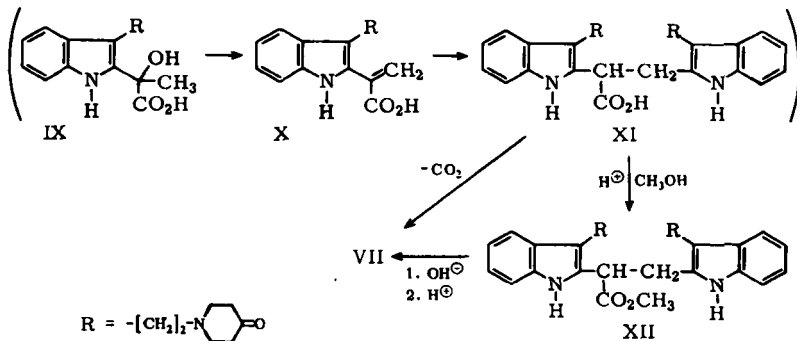
Läßt man das Keton bzw. den Enoläther, gelöst in öliger Brenztraubensäure, mehrere Tage bei Raumtemperatur stehen, so beobachtet man bei verschlossenem Gefäß einen Kohlendioxyd-Überdruck und man kann bei der Aufarbeitung eine kristalline Base gewinnen, deren Analyse auf ein 2:1-Kondensationsprodukt von Indolverbindungen und Brenztraubensäure unter Verlust von Kohlendioxyd deutet. Setzt man voraus, daß die α -Position der Indolverbindung mit der Brenztraubensäure reagiert, so müssen die Konstitutionen VI und VII in Betracht gezogen werden.



VI



Da die Löslichkeitsverhältnisse eine Klärung dieser Frage mit der NMR-Technik nicht zulassen, wurde das Keton durch Boranat-Reduktion und anschließende Acetylierung in das Diacetat VIII umgewandelt. Das Kernresonanzspektrum³⁾ dieser Verbindung schließt den Strukturtyp VI eindeutig aus. Es fehlt das Signal der Methylgruppe, das als Dublett in Erscheinung treten müßte. Da auch die α -Indolprotonen nicht aufzufinden sind, ist somit der Angriff in der α -Stellung bewiesen. Zur Bildung dieser Verbindung muß man annehmen, daß die Kondensation mit der Brenztraubensäure im gewünschten Sinne abläuft, daß aber das Zwischenprodukt X nicht intramolekular cyclisiert, sondern in einer bimolekularen Michael-Addition weiterreagiert zu XI, einer Verbindung, die unter Decarboxylierung in VII übergeht.



Zur Prüfung dieser Annahme wurde die Umsetzung in methanolischer Schwefelsäure vorgenommen, in der Absicht, die Decarboxylierung durch Veresterung zu

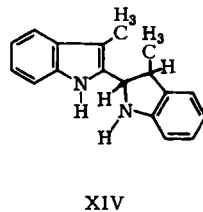
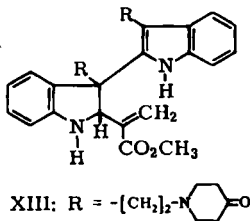
³⁾ Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian A 60 aufgenommen, die τ -Werte beziehen sich auf Tetramethylsilan als inneren Standard. Die Kopplungskonstanten sind in Hertz angegeben. In Klammern die elektronisch integrierten Protonenzahlen.

verhindern. Tatsächlich erhält man unter diesen Bedingungen als einziges kristallines Reaktionsprodukt den Ester XII, dessen Struktur durch die Analyse, das IR-Spektrum und das Kernresonanzspektrum gesichert ist.

Durch das Verhältnis der Methylesterprotonen, die als scharfes Singulett bei $\tau = 6.2$ [3] erscheinen, zu den aromatischen Protonen, die Anlaß zu einem Multipllett bei $\tau = 2.3-2.9$ [8] geben, ist noch einmal das 2:1-Verhältnis der Reaktionspartner belegt. Auch in diesem Spektrum fehlen die α -Indolprotonen, deren Signal bei $\tau \geq 3.0$ zu erwarten ist.

Verseift man XII mit methanolischer Kalilauge, so erhält man das Salz der Säure als in Wasser lösliches Produkt. Säuert man aber die wäßrige Phase an und dampft ein, so gewinnt man nahezu quantitativ ein Produkt, das nach Schmelzpunkt und IR-Spektrum identisch ist mit dem Diketon VII. Auch das Diacetat aus dem Decarboxylierungsprodukt ist identisch mit dem Diacetat VIII.

Ganz anders verläuft die Reaktion dagegen in gesättigter methanolischer Salzsäure. Nach Abtrennen der basischen Anteile erhält man in schwankender Ausbeute einen kristallinen Ester, der nach Analyse und Kernresonanzspektrum ebenfalls ein 2:1-Kondensationsprodukt aus Indolketon und Brenztraubensäure darstellt. Für dieses Kondensationsprodukt wird die Konstitution XIII vorgeschlagen. Das Kernresonanzspektrum der Verbindung zeigt nämlich im Bereich der aromatischen Protonen ein breites Multipllett von $\tau = 2.2-3.7$ [8], völlig im Gegensatz zu α,β -disubstituierten Indolverbindungen, deren Multipllett zwischen $\tau = 2.3$ und 2.9 anzutreffen ist; da andererseits im UV-Spektrum noch die typische Absorption eines Indolsystems auftritt, muß man annehmen, daß eine der Indoleinheiten in ein Indolin übergegangen ist.

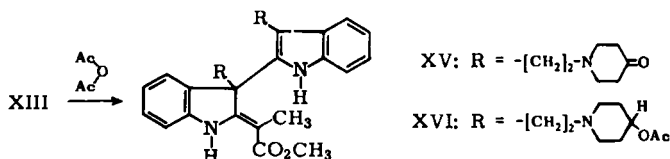


Als Modellsubstanz wurde das NMR-Spektrum des Diskatols aufgenommen, das nach SMITH und WALTERS⁴⁾ die Konstitution XIV haben soll. Dieses Ergebnis wird durch das Kernresonanzspektrum bestens bestätigt. Auch hier findet sich ein breites Multipllett bei $\tau = 2.3-3.5$ [8], außerdem erscheint eine Methylgruppe bei $\tau = 7.7$ [3] als Singulett, während die zweite bei $\tau = 8.7$ [3] als Dublett ($J = 7$) auftritt.

In Übereinstimmung mit der Formulierung XIII zeigt das NMR-Spektrum unseres Umsetzungsproduktes in methanol. Salzsäure nun neben dem Singulett der Methylesterprotonen bei $\tau = 6.9$ [3] noch 2 olefinische Protonen, die nicht miteinander koppeln und daher der Methylengruppe zugeordnet werden. Die Signale liegen bei $\tau = 3.97$ [1] (*cis*-ständig zur Carbonylgruppe) und $\tau = 5.34$ [1] (*trans*-ständig zur Carbonylgruppe). Ein Signal bei $\tau = 5.85$ [1] wird dem α -Indolinproton zugerechnet.

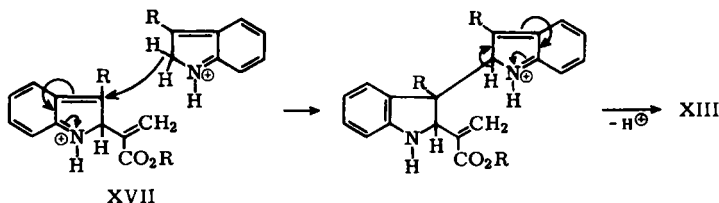
⁴⁾ G. F. SMITH und A. E. WALTERS, J. chem. Soc. [London] 1961, 940.

Behandelt man XIII wenige Minuten auf dem Wasserbad mit Acetanhydrid, so erhält man eine isomere Verbindung, in der die olefinischen Protonen fehlen und die statt dessen ein Signal für eine Methylgruppe als Singulett bei $\tau = 7.7$ [3] aufweist. Es wird angenommen, daß unter diesen Bedingungen eine Isomerisierung zu XV stattfindet. In dieser Anordnung hat der Stickstoff seine Basizität wieder verloren; damit steht im Einklang, daß nunmehr das Multiplett der aromatischen Protonen wieder auf den Bereich $\tau = 2.3-2.8$ [8] begrenzt bleibt. Dieser Formulierung als vinyloges Urethan entspricht im IR-Spektrum eine Bande bei 1680/cm.



Durch Boranat-Reduktion und anschließende Acetylierung erhält man das Diacetat XVI, das sich auch bildet, wenn man XIII zunächst reduziert und dann acetyliert.

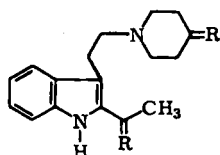
Zur Bildung von XIII muß angenommen werden, daß nach Kondensation mit Brenztraubensäure und Wasserabspaltung eine Dimerisierungsreaktion mit unumgesetztem Ausgangsmaterial gemäß XVII abläuft.



Derartige Dimerisierungen von Indolverbindungen sind unter diesen Bedingungen wohlbekannt und an mehreren Beispielen untersucht⁵⁾. Offenbar ist in diesem stark sauren Medium das Indolsystem weitgehend protoniert, so daß die Dimerisierungsreaktion der Michael-Addition an den α,β -ungesättigten Ester den Rang abläuft.

Um die Dimerisierung bzw. Michael-Addition zurückzuhalten, ließ man das Keton V in methanol. Schwefelsäure sehr langsam — im Laufe von 2 Tagen — in einen großen Überschuß von Brenztraubensäure eintropfen, um auf diese Weise die Konzentration der in α -Stellung unsubstituierten Komponente möglichst gering zu halten. Das Hauptprodukt dieser Reaktion erwies sich auch tatsächlich als völlig verschieden von VII, XII und XIII. Zwar wird XII noch in geringer Menge als Nebenprodukt isoliert, aber in sehr viel größerer Menge wird eine Verbindung erhalten, deren UV-Spektrum mit intensiver Absorption bei 309 μ für ein α -Acyl-Indolsystem spricht. Die Konstitution XVIII ergibt sich für diese Substanz aus folgenden Daten.

⁵⁾ W. E. NOLAND und C. F. HAMMER, *J. org. Chemistry* **25**, 1525 [1960], weitere Literaturzitate s. dort.



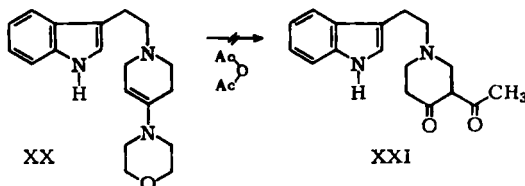
XVIII: R = O

XIX: R = H, OH

Neben dem Indol-NH-Proton bei $\tau = 0.7$ [1] sind nur noch 4 aromatische Protonen bei $\tau = 2.2-3.0$ aufzufinden. Das Fehlen des α -Indolprotons beweist zusammen mit dem UV-Spektrum die Substitution in α -Stellung. Außerdem findet sich die Resonanz der Methylketogruppierung als scharfes Singulett bei $\tau = 7.35$ [3]. Läßt man XVIII mit alkoholischer Natriumboratlösung über Nacht stehen, so erfolgt Reduktion zu XIX. Wie zu erwarten, verschwinden alle Carbonylbanden im IR-Spektrum, und im UV-Spektrum erscheint wieder die normale Indolabsorption.

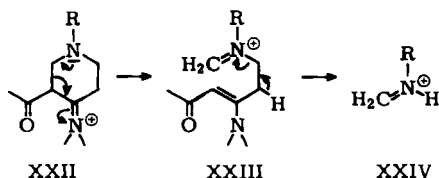
Zur Bildung des Ketons XVIII unter diesen stark sauren Bedingungen ist die Decarbonylierung zum entsprechenden Enol zu diskutieren, die durch die Donatorwirkung des nachbarständigen Indolrestes getrieben wird. Nach der Charakterisierung und Konstitutionsaufklärung von XVIII könnte die Verbindung durch Chromatographie auch aus den Mutterlaugen des Diketoesters XII isoliert werden. XVIII ist also auch unter diesen Bedingungen bereits ein Nebenprodukt der Reaktion, durch die Veränderung der Reaktionsbedingungen ist somit lediglich dieses ohne Dimerisierung sich bildende Nebenprodukt zum Hauptprodukt geworden.

Diese Ergebnisse zeigen, daß eine Kondensation der Brenztraubensäure mit der α -Position des Indolkerns glatt abläuft, daß es aber offenbar unter diesen Bedingungen nicht gelingt, auch die innermolekulare Cyclisierung zu erzwingen. In der Absicht, die Zentren A bzw. B (s. Formel I) in stärkere Donatoren umzuwandeln, wurde daher die Synthese des Diketons XXI in Angriff genommen.

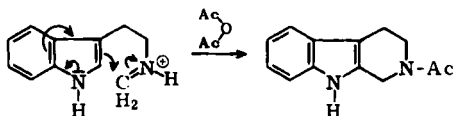


Ein Versuch, das aus dem Keton V leicht zugängliche Enamin XX in der bekannten Weise⁶⁾ mit Acetanhydrid umzusetzen, scheiterte jedoch völlig. Das Reaktionsprodukt enthält nicht die Spur einer β -Dicarbonylverbindung. Da *N*-Methyl-piperidon-(4) und *N*-Benzyl-piperidon-(4) das gleiche negative Ergebnis liefern, muß angenommen werden, daß die Reaktion bei Piperidononen-(4) generell versagt. Eine Erklärung dafür sollte das Zwischenprodukt XXII liefern, das sich nach Angriff des Acylkations auf das Enamin bildet.

⁶⁾ G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSZKOVICZ und R. TERRELL, J. Amer. chem. Soc. **85**, 207 [1963].



Die Imoniumstruktur XXII kann durch Retro-Mannich-Kondensation und anschließenden Hofmann-Abbau zerfallen. Diese Vorstellung läßt sich nun mit dem Enamin XX gut nachprüfen. Werden nämlich die Zwischenstufen XXIII bzw. XXIV wirklich durchlaufen, so sollte man erwarten, daß sie bei dieser speziellen Verbindung leicht durch Cyclisierung zum Tetrahydro-norharman abgefangen und dann in dessen stabiles *N*-Acetyl-Derivat überführt werden sollten.



Unter diesem Aspekt wurden die Reaktionsprodukte der Acetylierung von XX genauestens untersucht, und tatsächlich fand sich zu einem erheblichen Anteil neben *N*-Acetyl-tryptamin das *N*-Acetyl-tetrahydronorharman. Daraus folgt, daß Enamine von Piperidonen-(4) der Acylierung nicht zugänglich sind.

Die Synthese des Diketons XXI ist inzwischen auf anderem Wege gelungen. Über Darstellung und Reaktionen dieser Verbindung soll in anderem Zusammenhang berichtet werden.

Diese Untersuchungen wurden durch die großzügige Unterstützung von Herrn Prof. Dr. F. BOHLMANN entscheidend gefördert, wofür bestens gedankt sei. Dank schulden wir auch dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT sowie dem ERP-SONDERVERMÖGEN für finanzielle Hilfe. Fräulein J. NELKE und Fräulein E. REIN danken wir für geschickte und fleißige Hilfe bei der Durchführung der Experimente.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die IR-Spektren wurden in Chloroform mit dem Beckman IR 4, und die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman DK 1 gemessen. Die Destillationen wurden im Kugelrohr vorgenommen. Die angegebenen Siedepunkte sind Luftbadtemperaturen. Für die Chromatographie verwendete man basisches Aluminiumoxyd der Akt.-St. II, bei der Dünnschichtchromatographie diente das System Methylchlorid/5% Methanol als Laufmittel. Die Analysen wurden in der Mikroanalytischen Abteilung des Organisch-Chemischen Institutes der Technischen Universität Berlin unter der Leitung von Frau Dr. U. FAASS ausgeführt.

3-[2-(4-Oxo-piperidino)-äthyl]-indol (*V*): 1.00 g des *Enoläthers IV* löste man in 4 ccm Methanol, versetzte anschließend mit 20 ccm 5*n* HCl und ließ 1 Stde. bei Raumtemp. stehen, anschließend alkalisierte man und schüttelte mehrfach mit Methylchlorid aus. Nach dem Abdampfen erhielt man 900 mg des *Ketons V* (95%). Schmp. 138° (aus Benzol).

UV-Spektrum: λ_{\max} (ϵ) 290 (5330), 281 $m\mu$ (6200).

IR-Spektrum: Indol-NH 3480, $-\text{CO}-$ 1725/cm.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (242.3) Ber. C 74.35 H 7.49 N 11.57 Gef. C 74.59 H 7.46 N 11.17

Kondensation mit Brenztraubensäure

a) *Ohne Lösungsmittel*: 1.00 g des *Enoläthers IV* löste man in 4 ccm *Brenztraubensäure* und ließ 10 Tage bei Raumtemperatur stehen. Man verdünnte mit Wasser und schüttelte mehrfach mit Äther aus. Nach dem Alkalisieren schüttelte man mit Methylenchlorid aus, dampfte ein und erhielt 1 g einer öligen Rohbase. Dieser Rückstand wurde in Aceton aufgenommen und lieferte 200 mg Kristalle des *Diketons VII*. Durch Chromatographie der Mutterlauge erhielt man mit Methylenchlorid/3% Methanol weitere 300 mg des Diketons (48%). Schmp. 243° (aus Aceton).

UV-Spektrum: λ_{\max} (ϵ) 290 (16200), 283 $m\mu$ (16300).

IR-Spektrum (in KBr): $-\text{CO}-$ 1715/cm.

$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$ (510.6) Ber. C 75.27 H 7.51 N 10.98 Gef. C 74.90 H 7.57 N 10.77

Überführung in das Diacetat VIII: 100 mg des *Diketons VII* erhitzte man mit 100 mg *Natriumborant* in 20 ccm Methanol 1 Stde. auf dem Wasserbad, goß in Wasser, schüttelte mehrfach mit Methylenchlorid aus, dampfte ein, nahm den Rückstand in 10 ccm *Acetanhydrid* auf und erhitzte wiederum 1 Stde. auf dem Wasserbad. Nach dem Eindampfen nahm man in Methylenchlorid auf, schüttelte mit 10-proz. Natronlauge und mit gesätt. Kaliumchloridlösung aus. Der nach dem Abdampfen des Methylenchlorids verbleibende Rückstand kristallisierte sofort und lieferte 80 mg des kristallinen *Diacetats* vom Schmp. 100° (aus Äther).

UV-Spektrum: λ_{\max} (ϵ) 290.5 (14300), 282 (14300), 227.5 $m\mu$ (51800).

IR-Spektrum: NH 3450, Acetat 1730, 1260/cm.

NMR-Spektrum: Indol-NH 1.5 τ [2], arom. Protonen 2.8 τ [8] (m), $\text{>C} \begin{matrix} \text{OAc} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$ 5.2 τ [2] (m), $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$ 8.0 τ [6] (s).

$\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (616.8) Ber. C 70.10 H 7.85 N 9.10 Gef. C 70.57 H 8.04 N 9.20

b) *In Methanol/Schwefelsäure*: 1.00 g *Enoläther IV* und 5 ccm *Brenztraubensäure* löste man in 25 ccm 20-proz. *methanol. Schwefelsäure*, beließ 48 Stdn. bei Raumtemp., goß dann in 50 ccm Eiswasser ein und schüttelte mehrfach mit Äther aus. Man alkalisierte mit 5-proz. Natronlauge und extrahierte erschöpfend mit Methylenchlorid. Den nach dem Abdampfen verbleibenden Rückstand (1 g) chromatographierte man und erhielt mit Petroläther/80% Äther mehrere Fraktionen mit insgesamt 600 mg des *Diketoesters XII* (50%). Schmp. 179° (aus Benzol).

UV-Spektrum: 291.5 (17000), 284.5 $m\mu$ (17600).

IR-Spektrum: NH 3450, Ester 1730/cm.

NMR-Spektrum: Indol-NH 1.0 τ [2], arom. Protonen 2.3–2.9 τ [8] (m), $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 6.21 τ [3] (s).

$\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$ (568.6) Ber. C 71.81 H 7.10 N 9.86 Gef. C 71.18 H 7.18 N 9.77

Überführung in das Diacetat VIII: 100 mg des *Esters XII* verseifte man in 5-proz. *methanol. Kalilauge* 1 Stde. auf dem Wasserbad, verdünnte dann mit Wasser und schüttelte mehrfach mit Äther aus. Sodann säuerte man mit Salzsäure an und dampfte zur Trockene. Den Rückstand nahm man in Wasser auf, alkalisierte mit 10-proz. Natronlauge und extrahierte mit Methylenchlorid. Der beim Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand kristallisierte sofort und lieferte nach dem Umkristallisieren aus Aceton 50 mg des *Diketons VII*, das mit dem bereits beschriebenen Präparat in allen Eigenschaften identisch ist und, wie oben beschrieben, in das *Diacetat VIII* übergeführt wurde.

c) In *Methanol/Salzsäure*: 1.5 g des *Ketons V* und 10 ccm *Brenztraubensäure* löste man in 30 ccm *methanol. Salzsäure* (bei 0° gesättigt) und beließ 24 Stdn. bei Raumtemp. Dann dampfte man ein, nahm den Rückstand in 20 ccm 2*n* HCl auf und schüttelte mehrfach mit Äther aus. Anschließend machte man mit 5-proz. Natronlauge deutlich alkalisch und extrahierte die Base mit Methylenechlorid. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels gewann man 1.5 g einer öligen Rohbase, die bei der Chromatographie mit Äther/5% Methanol 900 mg des *Esters XIII* lieferte (50%). Schmp. 115° (aus Aceton).

UV-Spektrum: 291 (9700), 284 (9900), 224 $m\mu$ (35 500).

IR-Spektrum: NH 3420, Ester 1720, 1730, Indolin 1620/cm.

NMR-Spektrum: arom. Protonen 2.2 τ –3.7 τ [8] (m), olefin. Protonen 3.97 τ [1] (s), 5.34 τ [1] (s), α -Indolin-H 5.85 τ [1] (m), $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 6.9 τ [3] (s).

$\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$ (568.6) Ber. C 71.81 H 7.10 N 9.86 Gef. C 71.06 H 7.23 N 9.54

Isomerisierung von XIII mit Acetanhydrid: 200 mg des *Esters XIII* erhitzte man in 20 ccm *Acetanhydrid* 15 Min. auf dem Wasserbad, dampfte dann ein, nahm in Methylenechlorid auf, schüttelte mit 10-proz. Natronlauge und gesätt. Kaliumchloridlösung und dampfte das Lösungsmittel ab. Der Rückstand kristallisierte aus Aceton und lieferte 200 mg des Isomeren *XV*, Schmp. 169°.

UV-Spektrum: 281 $m\mu$ (9200).

IR-Spektrum: Ester 1740, N=C=C-CO- 1680/cm.

NMR-Spektrum: Indol-NH 1.8 τ [1] (breit), Indolin-NH 5.9 τ [1] (breit), $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 6.8 τ [3] (s), $=\text{C}'\text{CH}_3$ 7.7 τ [3] (s).

$\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$ (568.6) Ber. C 71.81 H 7.10 Gef. C 71.38 H 7.15

In der oben beschriebenen Weise gewann man aus *XV* das *Diacetat XVI*. Schmp. 116°.

UV-Spektrum: 281 (9400), 224 $m\mu$ (35 600).

IR-Spektrum: Ester 1740, N=C=C-CO- 1670, Acetat 1270/cm.

NMR-Spektrum: Indol-NH 1.9 τ [1] (breit), $\text{C}'\text{CH}_3$ 7.7 τ [3] (s), $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$ 7.95 τ [6] (s), $\text{C}'\text{CH}_3$ 7.7 τ [3] (s), $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$ 7.95 τ [6] (s).

$\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_6$ (656.8) Ber. C 69.48 H 7.36 Gef. C 69.84 H 8.03

XVI ließ sich in der gleichen Weise auch direkt aus *XIII* gewinnen.

3-[2-(4-Oxo-piperidino)-äthyl]-2-acetyl-indol (XVIII): 15 g *Brenztraubensäure* und 3 g des *Ketons V* löste man in je 35 ccm 20-proz. methanol. Schwefelsäure. Man tropfte dann das Keton im Laufe von 48 Stdn. zu der *Brenztraubensäure*, wobei man dem Reaktionsgemisch nach Ablauf von 24 Stdn. noch 5 g *Brenztraubensäure* zusetzte. Nach dem Eintropfen ließ man noch 24 Stdn. bei Raumtemp. stehen, goß dann auf 200 ccm Eiswasser und schüttelte mehrfach mit Äther aus. Nachdem man die saure Lösung noch 1 Stde. bei Raumtemp. belassen hatte, machte man mit 10-proz. Natronlauge alkalisch und extrahierte erschöpfend mit Methylenechlorid. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 3.2 g einer öligen Rohbase, die bei der Chromatographie mit Petroläther/70% Äther 115 mg *XII*, mit Petroläther/80% Äther 1.1 g *XVIII* lieferte. Schmp. 146° (aus Äther).

UV-Spektrum: 309 (19 600), 233 $m\mu$ (17 300).

IR-Spektrum: NH 3450, $-\text{CO}-$ 1720, 1650/cm.

NMR-Spektrum: Indol-NH 0.7 τ [1] (breit), arom. Protonen 2.2–3.0 τ [4] (m), $-\text{CO}-\text{CH}_3$ 7.35 τ [3] (s).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (284.3) Ber. C 71.81 H 7.09 N 9.85 Gef. C 71.85 H 7.14 N 9.71

Reduktion zum Diol XIX: 50 mg des *Diketons XVIII* versetzte man in 10 ccm Methanol mit 50 mg *Natriumborarat* und ließ 15 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Man verdünnte mit Wasser, schüttelte mit Methylenchlorid aus und erhielt nach dem Eindampfen 50 mg des *Diols XIX*. Schmp. 188° (aus Aceton).

UV-Spektrum: 291 (6950), 283 m μ (8300).

IR-Spektrum: OH 3600, 3300; NH 3480/cm.

C₁₇H₂₄N₂O₂ (288.4) Ber. C 70.81 H 8.39 N 9.72 Gef. C 70.67 H 8.85 N 9.77

Acylierung des Enamins XX: 2.3 g des *Ketons V* kochte man nach Zusatz von 2 ccm trockenem *Morpholin* und 50 ccm absol. Benzol 30 Stdn. mit Wasserabscheider unter Rückfluß. Dann dampfte man zur Trockene ein, nahm den Rückstand in 30 ccm frisch dest. Acetanhydrid auf und ließ über Nacht bei Raumtemp. stehen. Anschließend erwärmte man noch 1 Stde. auf dem Wasserbad und destillierte dann das Acetanhydrid i. Vak. ab. Den braunen Rückstand, dessen Fe^{III}-Reaktion negativ war, nahm man in Methylenchlorid auf, schüttelte mit gesätt. Natriumcarbonatlösung, mit 2*n* HCl und mit gesätt. Kaliumchloridlösung aus. Man dampfte dann das Lösungsmittel ab und konnte im Rückstand dünnenschichtchromatographisch *N-Acetyl-tryptamin* und *N-Acetyl-tetrahydronorharman* nachweisen. Durch Destillation i. Hochvak. konnte man beide Verbindungen trennen und erhielt 100 mg kristallisiertes *N-Acetyl-tetrahydronorharman*. Sdp._{0.001} 200–250° (nach Schmp. und IR-Spektrum identisch mit authent. Material).

[71/65]