

Ekkehard Winterfeldt und Wolfgang Franzischka

Reaktionen an Indolderivaten, VI<sup>1)</sup>

## Umlagerungen und Cyclisierungen substituierter Harmanderivate

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 14. März 1968)

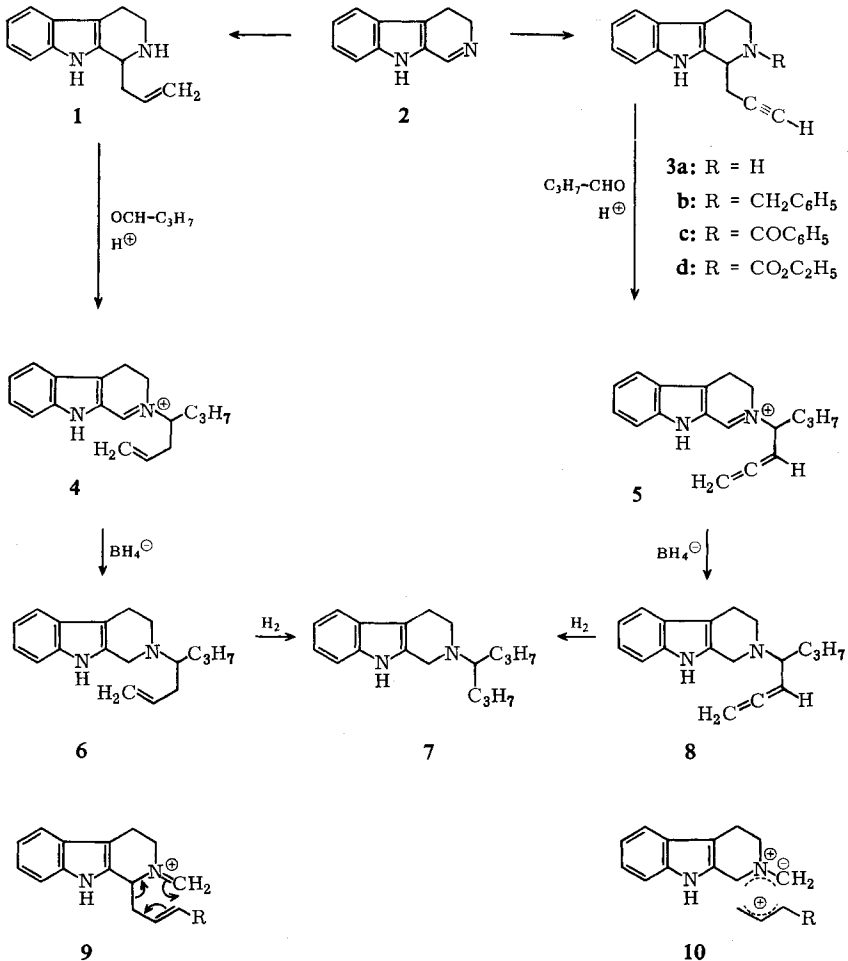
Die Anwendungsbreite und der vorgeschlagene Mechanismus zur Umlagerung von 1-Allyl- und 1-Propargyl-tetrahydro-norharmanen werden an einigen Modellen untersucht. Bei geeigneter Substitution der Doppelbindung folgt der Umlagerung eine stereospezifische Cyclisierung zu pentacyclischen Indolderivaten.

Vor einiger Zeit demonstrierten wir an einer Reihe von Beispielen die Umlagerung der Verbindung **1** und **3a** zu den Imoniumsalzen vom Typ **4** und **5** in Gegenwart von Formalin und Eisessig<sup>1)</sup>. Durch Boranatreduktion erhält man dann die entsprechenden *N*-substituierten Tetrahydroharmanderivate. Der von uns formulierte Mechanismus entsprechend **9** stand mit der Tatsache der in allen Fällen beobachteten Kopf-Schwanz-Umlagerung in guter Übereinstimmung, schloß jedoch einen unter innerer Rückkehr aus dem Ionenpaar **10** verlaufenden Reaktionsweg nicht aus.

Um zunächst zu prüfen, ob diese Reaktion auf Formaldehyd beschränkt ist, wurden auch Butyraldehyd und Benzaldehyd umgesetzt. Mit Butyraldehyd werden glatt **4** und **5** bzw. deren Reduktionsprodukte **6** und **8** gebildet, die beide das gemeinsame Hydrierungsprodukt **7** liefern. Benzaldehyd jedoch löst keine derartige Umlagerung aus. Während aliphatische Aldehyde in wenigen Minuten reagieren, war hier selbst nach 8tägigem Rühren bei Raumtemperatur noch keine Umlagerung zu beobachten (UV-Spektrum). Dieser Befund steht in gutem Einklang mit unserer Ansicht, daß die Tendenz zur Konjugation mit dem aromatischen System für die Umlagerung verantwortlich ist. Diese Konjugation besteht im Falle des Benzaldehyds bereits, und somit liefert die Boranatreduktion nach längerer Reaktionszeit lediglich die *N*-Benzylverbindung **3b**. Diese Struktur ließ sich leicht durch Synthese sichern, denn die entsprechende *N*-Benzoylverbindung **3c** wird mit Lithiumalanat glatt reduziert und liefert eine Substanz, die im IR-Spektrum sowie im dünnenschichtchromatographischen Verhalten mit dem Reaktionsprodukt **3b** übereinstimmt.

Um einen Hinweis zu bekommen, ob die cyclische Elektronenverschiebung tatsächlich in der angegebenen Weise abläuft, wurde die Verbindung **3a** durch Metallierung und Umsetzung mit CO<sub>2</sub> sowie anschließende Veresterung in den Acetylenester **11** umgewandelt. In dieser Verbindung sollte die Acceptorwirkung der Estergruppe

<sup>1)</sup> V. Mittel.: E. Winterfeldt und W. Franzischka, Chem. Ber. 100, 3801 (1967).

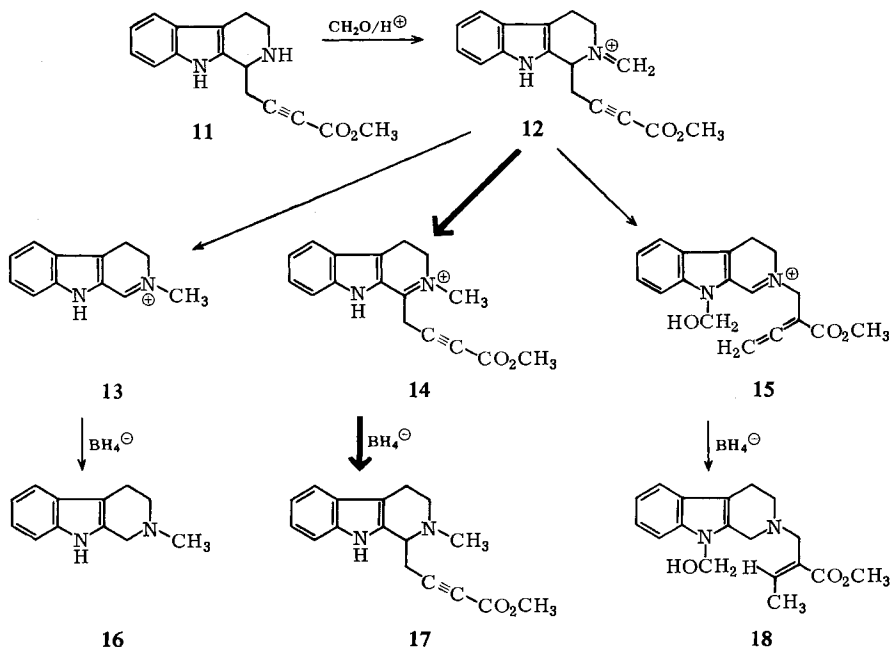


das  $\pi$ -Elektronensystem in einer Weise deformieren, die der für die Umlagerung formulierten Elektronenverschiebung (9) entgegengerichtet ist. Erwartungsgemäß reagierte **11** sehr viel langsamer als die entsprechenden Verbindungen ohne Acceptorgruppe in dieser Position. Außerdem ist hier die Reaktion nicht so homogen wie in den anderen Fällen. Es entstehen viele Produkte, und das Umlagerungsprodukt **15** ist keineswegs das Hauptprodukt der Reaktion.

Die *N*-Methylverbindung **14** wird in der dreifachen Menge von **15** gebildet. Eine Sommelet-Reaktion hat hier also der Umlagerung den Rang abgelaufen. Daneben wird nach Boranatreduktion in geringer Menge noch das Dealkylierungsprodukt **16** isoliert. Die Struktur von **17** ergab sich aus den spektralen Daten (s. exper. Teil). Speziell aufschlußreich war das NMR-Spektrum<sup>2)</sup>, das die N-CH<sub>3</sub>-Gruppe bei

2) Die Kernresonanzspektren wurden in Deuteriochloroform mit dem Varian HA 100 gemessen. Tetramethylsilan diente als innerer Standard, in Klammern sind die elektronisch integrierten Protonenzahlen angegeben.

$\tau$  7.45 [3] als Singulett und die  $\text{OCH}_3$ -Gruppe bei  $\tau$  6.19 [3] ebenfalls als Singulett erkennen läßt. Auch das zwischen Indolssystem und  $\text{N}^2$  liegende Proton ist bei  $\tau$  6.25 [1] deutlich erkennbar. Da die Acetylenverbindung **17** recht empfindlich ist und nie ganz frei von **18** erhalten wurde, das natürlich sehr viel stabiler ist, wurde auch diese Struktur durch Synthese gesichert.



Die Propargylverbindung **3a** läßt sich mit Chlorameisensäure-äthylester in das Urethan **3d** überführen, das bei der Lithiumalanat-Reduktion in der von *Skinner* und *Horner*<sup>3)</sup> angegebenen Weise in die *N*-Methylverbindung übergeht, die dann nach Metallierung, Carboxylierung und Veresterung eine Substanz liefert, die in allen Eigenschaften mit **17** völlig identisch ist.

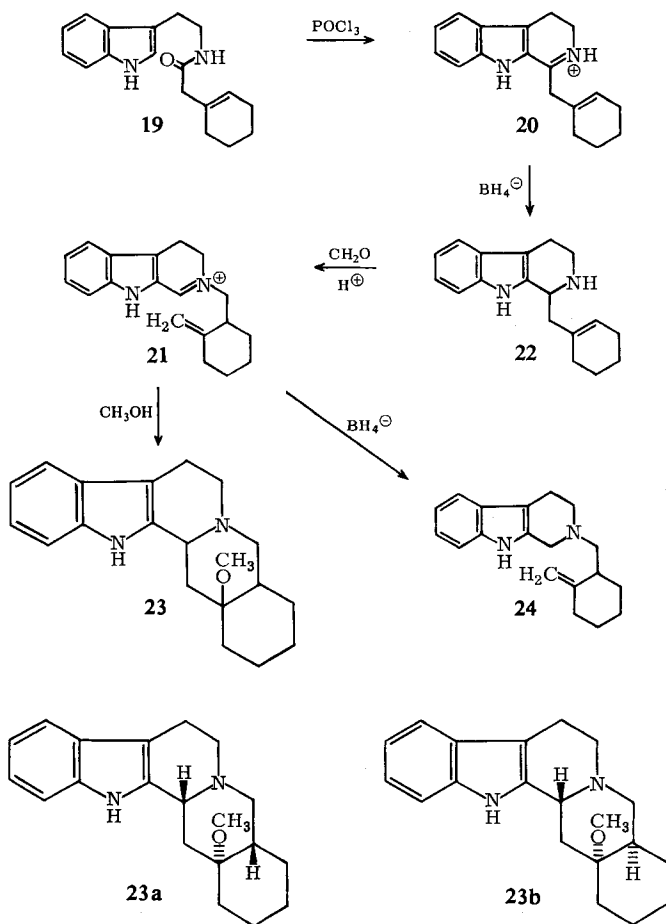
Die Struktur von **18** konnte leicht aus dem NMR-Spektrum abgelesen werden (s. exper. Teil), das sehr einfache Signale zeigt und leicht zu interpretieren ist. Von Bedeutung sind das Quartett des olefinischen Protons bei  $\tau$  3.82 [1] mit  $J = 7$  Hz und das dazugehörige Dublett der Methylgruppe bei  $\tau$  8.03 [3] mit  $J = 7$  Hz. Aus den chemischen Verschiebungen wird auch die Konfiguration der Doppelbindung in **18** hergeleitet. Da die Bildung von **18** nur über **15** zu verstehen ist, muß die Allen-gruppierung von Natriumboranat reduziert worden sein. Die Tatsache, daß **12** am Indolstickstoff mit Formalin zu dem bei diesen Substanzen bekanntlich recht stabilen Aldehydammoniak reagiert hat, ist ausschließlich auf die sehr viel längeren Reaktionszeiten zurückzuführen.

Dieses Beispiel zeigt, daß die in „falscher“ Richtung polarisierte Mehrfachbindung eine glatte Umlagerung vereitelt und das Zwischenprodukt **12** jetzt von Ausweich-

<sup>3)</sup> K. Horner und W. A. Skinner, *Canad. J. Chem.* **44**, 315 (1966).

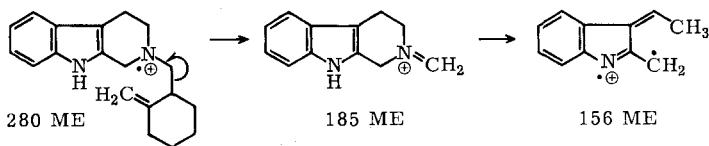
möglichkeiten Gebrauch macht. Der am bereitwilligsten beschrittene Weg ist offenbar die quasi-Sommelet-Reaktion zu **14**. Daß dabei **14** wirklich durchlaufen wird und **17** nicht etwa aus der Boranatreduktion von **12** hervorgeht, wird eindeutig durch das UV-Spektrum vor der Boranatreduktion belegt, das keinerlei Indolabsorption mehr zeigt, sondern ausschließlich die für das chromophore System von **14** typische langwellige Absorptionsbande bei 360 m $\mu$ . Die Bildung von **13** versteht man unter Ausstoßung des Propargylrestes.

Nachdem dieses Ergebnis unseren Vorstellungen von der cyclischen Umlagerung gerecht wird, haben wir die Untersuchung auf ein System ausgedehnt, bei dem die Cyclisierung zu einem substituierten Indolochinolidin von der Bildung eines tertiären Kations begleitet wird. Die Cyclisierung könnte von der höheren Stabilität dieser reaktiven Species profitieren und sollte zum Zuge kommen<sup>4)</sup>.



<sup>4)</sup> A. C. Cope und W. D. Burrows, J. org. Chemistry **31**, 3099 (1966).

Zu diesem Zweck wurde Cyclohexenyllessigsäure in das Amid **19** übergeführt, das bei der Cyclisierung mit Phosphoroxychlorid **20** liefert, wenn auch zunächst noch in unbefriedigender Ausbeute. Mit der Optimierung dieser und ähnlicher Cyclisierungen sind wir noch beschäftigt. Da die anschließende Boranatreduktion glatt und in hoher Ausbeute **22** liefert, wurde die auf diese Weise erhaltene Substanz bereits mit Formalin in Methanol/Eisessig umgesetzt. Eine Verfolgung der Reaktion über Messung des UV-Spektrums zeigt, daß auch hier ganz glatt die Umlagerung zu **21** abläuft (UV-Maximum bei 360 m $\mu$ ). Bricht man kurz nach dem Verschwinden der Indolabsorption die Reaktion ab und reduziert mit Boranat, so erhält man in sehr hoher Ausbeute **24**, das durch das IR-, NMR- und Massenspektrum charakterisiert wurde. Die olefinischen Protonen der Methylengruppe erscheinen bei  $\tau$  5.28 [1] und 5.35 [1] und die CH<sub>2</sub>-Gruppe zwischen Indol und N<sup>2</sup> ist bei  $\tau$  6.3 [2] klar erkennbar. Das Massenspektrum<sup>5)</sup> ist durch wenige prominente Spitzen ausgezeichnet. Neben dem Molekular-Ion bei 280 ME (12%) sind nur noch die Fragmente bei 185 (100%) und 156 ME (30%) von Bedeutung. Die Spaltung zum „base-peak“ bei 185 ME läuft hier besonders glatt ab, da die zu brechende Bindung sowohl  $\beta$ -ständig zum N ( $\beta$ -Spaltung) als auch allylständig ist (Allylspaltung).



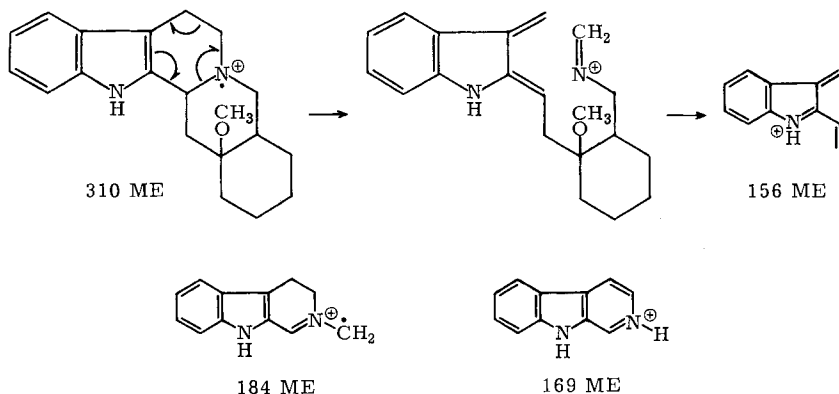
Läßt man nun jedoch die oben erwähnte Reaktion bei Raumtemperatur weiterlaufen, so verschwindet die Absorption bei 360 m $\mu$  allmählich zugunsten der normalen Indolabsorption und man isoliert zu 85% eine gut kristallisierende Verbindung, der auf Grund der analytischen Daten die Struktur **23** zukommen muß. Die Methyläthergruppierung gibt sich im Kernresonanzspektrum als charakteristisches Singulett bei  $\tau$  6.7 [3] zu erkennen, und das Massenspektrum belegt die Elementarzusammensetzung sowie den Verbindungstyp. Das Fragmentierungsverhalten entspricht nämlich völlig einer Substanz vom Yohimbin-Typ. Neben dem Molekular-Ion mit 310 ME (100%) und der aus der Methanolabspaltung herrührenden Spitze bei 278 ME (52%) sind nur die für die Yohimbin-Serie typischen Fragmente bei 156 (20%) (Retro-Dien-Spaltung und Allylspaltung), 169 (32%) und 184 ME (25%) von Bedeutung.

Nach den spektralen Daten und der dünnschichtchromatographischen Analyse bildet sich **23** stereoselektiv als einziges Produkt, was nach den Untersuchungen von Grob<sup>6)</sup> zu erwarten war, der die Reaktion als stereospezifische *trans*-Addition an die Doppelbindung erkannte. Dennoch bleibt die genaue Konfiguration der einzelnen Chiralitätszentren von **23** zunächst noch offen. Die spektralen Daten sind jedenfalls nur mit dem Vorliegen eines *cis*-Chinolizidinsystems vereinbar, denn es fehlen im IR-Spektrum die für *trans*-Chinolizidine typischen Bohlmann-Banden<sup>7)</sup>, so daß die

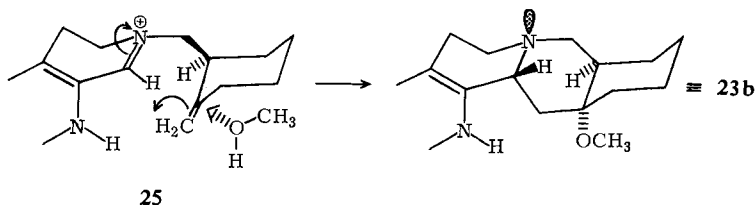
<sup>5)</sup> Die Massenspektren wurden mit dem MS 9 bei 180° und 70 eV aufgenommen, Herrn Dr. D. Schumann sind wir für bereitwillige Hilfe sehr zu Dank verpflichtet.

<sup>6)</sup> C. A. Grob und R. A. Wohl, Helv. chim. Acta **49**, 2175 (1966).

<sup>7)</sup> F. Bohlmann, Chem. Ber. **91**, 2157 (1958).



Konfigurationen **23a** und **23b** in Betracht zu ziehen sind. Nimmt man zusätzlich an, daß der Donator von der dem Alkylrest abgewandten Seite an die Doppelbindung herantritt, so wäre der Übergangszustand **25** zu erwarten, der schließlich zu **23b** führen sollte. Eine detaillierte Untersuchung dieser Frage ist in Arbeit und wird sich auch noch auf andere Substanzen dieses Typs erstrecken.



Unabhängig von der Konfiguration zeigt jedoch bereits die Konstitution, daß ein trisubstituiertes Olefin vom Typ **22** zwar ebenfalls rasch umlagert, wie die bereits beschriebenen disubstituierten Vertreter dieser Serie<sup>1)</sup>, daß aber das Umlagerungsprodukt dann anschließend unter Eingriff eines Donators cyclisiert. Diese Cyclisierung erfolgt auch in Eisessig unter Ausbildung des entsprechenden *O*-Acetats (IR-, UV-Spektrum), aber diese Verbindung fragmentiert bereits beim Aufarbeiten (Ausschütteln aus alkalischer Lösung) zu der Vorstufe **21**.

Läßt man dagegen die disubstituierten Verbindungen nach der Umlagerung längere Zeit mit Methanol oder Eisessig stehen, so wird keine Veränderung mehr beobachtet. Offen bleibt dabei die Frage, ob die Cyclisierung auch mit einer acyclischen trisubstituierten Doppelbindung erfolgt. Auch dieser Punkt wird in die weiteren Untersuchungen einbezogen.

Herrn Professor Dr. F. Bohlmann sind wir für unermüdlige Förderung unserer Arbeiten sehr dankbar. Der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG* und den *Farbwerken Hoechst AG* danken wir für die Überlassung von Chemikalien und dem *ERP-Sondervermögen* für finanzielle Hilfe (W. F.).

## Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden in Chloroform bzw. als KBr-Preßling mit dem Beckman IR 5 und die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman DK 1 gemessen. Für die Chromatographien verwandte man neutrales Aluminiumoxid der Akt.-St. II, bei der Dünnschichtchromatographie diente das System Methylenechlorid/5% Methanol als Laufmittel. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Leitz-Heiztischmikroskop ermittelt. Die Analysen verdanken wir der Mikroanalytischen Abteilung des Organisch-Chemischen Institutes der Technischen Universität Berlin unter der Leitung von Frau Dr. U. Faass.

*2-[1-Allyl-butyl]-1.2.3.4-tetrahydro-norharman (6)*: 100 mg *1-Allyl-1.2.3.4-tetrahydro-norharman-hydrochlorid* (**1**·HCl) in 20 ccm Eisessig versetzte man mit 0.1 ccm *Butyraldehyd* und rührte bei Raumtemp. bis zum Verschwinden der Indolabsorption (UV). Man dampfte anschließend i. Vak. ein, nahm in 5 ccm Methanol auf und versetzte unter Eiskühlung mit 50 mg *Natriumborant*. Nach 10 Min. bei Raumtemp. goß man in gesätt. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung ein und extrahierte die Base **6** mit Methylenechlorid. Ausb. quantit., Schmp. 113°.

UV:  $\lambda_{\max}$  289, 280, 223 m $\mu$  (qualitativ).

IR: NH 3480, C=C 1640, 995, 920/cm.

NMR: olef. Protonen  $\tau$  3.9–5.25 [3], =C–CH<sub>2</sub>–N $\langle$  6.3 [2], CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> 9.09 [3].

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub> (268.4) Ber. C 80.54 H 9.02 N 10.43 Gef. C 80.60 H 9.18 N 10.46

*2-[1-(Propadien-(1.2)-yl)-butyl]-1.2.3.4-tetrahydro-norharman (8)*: 100 mg *1-[Propin-(2)-yl]-1.2.3.4-tetrahydro-norharman-hydrochlorid* (**3a**·HCl) setzte man wie vorstehend mit *Butyraldehyd* um und erhielt in ebenfalls quantit. Ausb. **8**, Schmp. 91°.

UV:  $\lambda_{\max}$  288, 280, 222 m $\mu$  (qualitativ).

IR: NH 3480, Allen 1955/cm.

NMR: olef. Protonen  $\tau$  4.8–5.4 [3], =C–CH<sub>2</sub>–N $\langle$  6.39 [2], CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> 9.09 [3].

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> (266.2) Ber. C 81.15 H 8.32 N 10.51 Gef. C 81.35 H 8.62 N 10.27

**6** und **8** liefern bei der Hydrierung *2-[1-Propyl-butyl]-1.2.3.4-tetrahydro-norharman (7)*, Schmp. 129°. UV:  $\lambda_{\max}$  288, 280, 222 m $\mu$  (qualitativ). IR: NH 3480/cm. NMR: =C–CH<sub>2</sub>–N $\langle$   $\tau$  6.35 [2], CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> 9.1 [6].

C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub> (270.4) Ber. C 79.95 H 9.69 N 10.32 Gef. C 80.27 H 9.93 N 10.06

*1-[Propin-(2)-yl]-2-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro-norharman (3b)*

a) Setzte man in der oben angegebenen Weise **3a** mit *Benzaldehyd* um, so erhielt man nach Reduktion mit *Natriumborant* **3b**, das als *Hydrochlorid* charakterisiert wurde. Schmp.: ab 200° Zers.

UV:  $\lambda_{\max}$  289, 280, 222 m $\mu$  (qualitativ).

IR: NH 3480, –C≡C–H 3300, 2100/cm.

NMR: Indol NH  $\tau$  1.9 [1], arom. Protonen 2.5–3.1 [9], C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>–N $\langle$  6.25 [2], ≡C–H 7.88 [1] t (*J* = 2.5 Hz).

C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>]Cl (336.8) Ber. C 74.87 H 6.29 N 8.32 Gef. C 74.88 H 6.60 N 8.09

b) 470 mg *1-[Propin-(2)-yl]-1.2.3.4-tetrahydro-norharman (3a)* wurden mit 480 mg *Benzoylchlorid* in 25 ccm absol. *Pyridin* bei Raumtemp. zum *N*-Benzoylderivat **3c** umgesetzt, das sofort in absol. Tetrahydrofuran mit überschüss. *Lithiumalanat* reduziert wurde. Nach Zersetzen mit Natronlauge und Extraktion mit Methylenechlorid erhielt man eine *Base* (Ausb. 83%), deren *Hydrochlorid* völlig mit der unter a) beschriebenen Verbindung (IR-Spektrum, UV-Spektrum) übereinstimmte.

*1-[3-Methoxycarbonyl-propin-(2)-yl]-1.2.3.4-tetrahydro-norharman (II)*: 2.0 g **3a** in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran wurden bei 0° unter Rühren zu einer Lösung von *Methylolithium* — bereitet aus 1.2 g Lithium und 4.6 g Methyljodid in 100 ccm absol. Äther — getropft. Nach 30 Min. bei Raumtemp. goß man durch Glaswolle auf festes *Kohlendioxid* (Autoklav.), öffnete nach 2 Stdn. bei Raumtemp. den Autoklaven, hebte den Inhalt heraus und dampfte zur Trockene. Den Rückstand ließ man 15 Stdn. bei Raumtemp. in *methanolischer Schwefelsäure* stehen (5%), goß anschließend in Wasser ein, alkalisierte mit gesätt. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und extrahierte rasch mit Methylenchlorid. Zur Reinigung überführte man den Ester in das kristallisierte *Hydrochlorid*: 924 mg (36%).

Zur Charakterisierung überführte man **II** in das *N-Acetylderivat* durch Erhitzen der Base in *Acetanhydrid* auf dem Wasserbad (2 Stdn.). Nach Abdampfen des Acetanhydrids und Filtrieren an Kieselgel erhielt man das Acetylderivat vom Schmp. 142°.

UV:  $\lambda_{\max}$  289, 279, 222 m $\mu$  (qualitativ).

IR: NH 3280, —C≡C— 2250, CO<sub>2</sub>R 1725, N—COCH<sub>3</sub> 1645/cm.

NMR: Indol NH  $\tau$  0.99 [1], arom. Protonen 2.5—3.0 [4],  $\text{>CH—N}<$  4.10 [1], OCH<sub>3</sub> 6.33 [3], COCH<sub>3</sub> 7.77 [3].

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (310.3) Ber. C 69.66 H 5.84 N 9.03 Gef. C 69.38 H 5.99 N 9.31

*Umsetzung von II zu 16, 17 und 18*: Setzte man den Ester **II** in der oben angegebenen Weise mit *Formaldehyd* um, so war die Reaktion nach 4 Stdn. beendet und die Aufarbeitung sowie Boranat-Reduktion (s. o.) lieferten ein Gemisch von 3 Substanzen, die durch präparative Dünnschichtchromatographie getrennt wurden. Als unpolarste Komponente erhielt man *2-Methyl-1-[3-methoxycarbonyl-propin-(2)-yl]-1.2.3.4-tetrahydro-norharman (17)* als Hauptprodukt (Ausb. ca. 40%).

UV:  $\lambda_{\max}$  290, 280, 223 m $\mu$  (qualitativ).

IR: NH 3480, —C≡C— 2240, CO<sub>2</sub>R 1710/cm.

NMR: Indol-NH  $\tau$  1.62 [1], arom. Protonen 2.4—3.0 [4], OCH<sub>3</sub> 6.19 [3],  $\text{>N—CH}_3$  7.45 [3], =C—CH—N< 6.25 [1].

MS: M<sup>+</sup> 282 ME (20%), 185 ME (100%).

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Ber. 282.1368 Gef. 282.1333

Als Nebenprodukt erhielt man dann *9-Hydroxymethyl-2-[2-methoxycarbonyl-buten-(2)-yl]-1.2.3.4-tetrahydro-norharman (18)* vom Schmp. 153° (Ausb. ca. 12%).

UV:  $\lambda_{\max}$  288, 280, 222 m $\mu$  (qualitativ).

IR: OH 3600, 3380, Ester 1710, C=C 1650/cm.

NMR: arom. Protonen  $\tau$  2.5—3.0 [4], olefin. Proton 3.88 [1] q ( $J = 7$  Hz), CH<sub>3</sub>—CH= 8.03 [3] d ( $J = 7$  Hz),  $\text{>N—CH}_2\text{—O}$  4.65 [2], OCH<sub>3</sub> 6.25 [3].

MS: M<sup>+</sup> 314 ME (10%), 215 ME (9%), 201 ME (43%), 173 ME (78%), 143 ME (100%).

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (314.4) Ber. C 68.77 H 7.05 N 8.91 Gef. C 68.48 H 7.11 N 8.90

Als polarste Komponente wurde in sehr geringer Menge *2-Methyl-1.2.3.4-tetrahydro-norharman (16)* isoliert. Schmp. 210° (Zers.).

NMR: Indol-NH  $\tau$  0.7 [1], arom. Protonen 2.6—3.1 [4], =C—CH<sub>2</sub>—N< 6.48 [2],  $\text{>N—CH}_3$  7.6 [3], =C—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—N 7.3 [4].

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> (186.2) Ber. C 77.38 H 7.58 N 15.04 Gef. C 77.24 H 8.14 N 15.10

*Unabhängige Synthese des Acetylenesters 17*: 1.7 g *1-[Propin-(2)-yl]-1.2.3.4-tetrahydro-norharman (3a)* in 150 ccm Chloroform versetzte man mit einer Lösung von 4.0 g *Natronlauge* in 150 ccm Wasser. Unter Rühren fügte man dann bei 0° 2.7 g *Chlorameisensäure-äthylester* hinzu. Nach einer Stde. bei 0° säuerte man an, trennte die Chloroformphase ab, nahm nach



Eindampfen des Chloroforms i. Vak. das rohe Urethan **3d** in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran auf, setzte 3 g *Lithiumalanat* zu und kochte 5 Stdn. unter Rückfluß. Nach Zersetzen mit 10proz. Natronlauge trennte man die organische Phase ab, dampfte ein und filtrierte den Rückstand über Kieselgel. Mit Äther/Petroläther (1 : 1) eluierte man 1.1 g (64%). Durch Carboxylieren dieser Base in der unter **11** angegebenen Weise erhielt man daraus den Ester **17**, der im IR- und NMR-Spektrum sowie im dünnschichtchromatographischen Verhalten völlige Identität mit der bei der Umlagerung erhaltenen Verbindung zeigte.

*1-[Cyclohexen-(1)-yl-methyl]-1.2.3.4-tetrahydro-norharman (22)*: 5.0 g *Cyclohexen-(1)-yl-essigsäure* — dargestellt nach Wallach<sup>8)</sup> — überführte man durch Erhitzen in 50 ccm frisch dest. *Thionylchlorid* auf dem Wasserbad (2 Stdn.) in das *Säurechlorid*. Nach Abdampfen des Thionylchlorids nahm man den Rückstand in 20 ccm absol. Dioxan auf und ließ bei 0° langsam in eine Lösung von 5.0 g *Triäthylamin* und 5.0 g *Tryptamin* in 50 ccm absol. Dioxan eintropfen. Man rührte über Nacht bei Raumtemp., goß dann in 2 *N* HCl ein und extrahierte das Amid mit Methylenchlorid. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 8.0 g (91%) *Cyclohexen-(1)-yl-essigsäure-tryptamid (19)*.

IR: Indol NH 3480, Amid NH 3420, 3300, 1510, —CO—NH— 1650, C=C 1620/cm.

Ohne weitere Charakterisierung cyclisierte man das *Amid* durch Erhitzen in Phosphoroxchlorid (1 Stde. Rückfluß) und erhielt nach Eindampfen, Reduzieren mit *Natriumboratan*, Alkalisieren, Extrahieren und Fällung mit Salzsäure das *Hydrochlorid* der Base **22**: Schmp. 256° (Ausb. 20%).

UV:  $\lambda_{\max}$  288, 279, 222 m $\mu$  (qualitativ).

IR: NH 3300, Aromat 1580/cm.

NMR: Indol NH  $\tau$  1.93 [1], arom. Protonen 2.5—3.0 [4], olefin. Protonen 4.2 [1].

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>Cl (303.4) Ber. C 71.24 H 7.64 N 9.24 Gef. C 71.32 H 7.84 N 9.03

*2-[2-Methylen-cyclohexylmethyl]-1.2.3.4-tetrahydro-norharman (24)*: Reaktion mit *Formaldehyd* in der unter **6** angegebenen Weise lieferte aus 50 mg **22** nach Reduktion mit *Boratan* 48 mg (92%) **24**.

UV:  $\lambda_{\max}$  288, 280, 222 m $\mu$  (qualitativ).

IR: NH 3480, C=C 1640, 885/cm.

NMR: Indol NH  $\tau$  2.15 [1], arom. Protonen 2.5—3.1 [4], olefin. Protonen 5.28 [1] und 5.35 [1], =C—CH<sub>2</sub>—N< 6.30 [2].

MS: M<sup>+</sup> 280 ME (12%), 185 ME (100%), 156 ME (30%), 143 ME (14%).

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub> Ber. 280.1939 Gef. 280.1914

*15-Methoxy-isoyohimban (23)*: 120 mg des *Hydrochlorids* von **22** löste man in 50 ccm Methanol. Nach Zugabe von 1.0 ccm *Eisessig* und 0.1 ccm *Formalin*-Lösung (40 proz.) verschwand rasch die Indol-UV-Absorption zugunsten eines Maximums bei 360 m $\mu$ . Man rührte nun bei Raumtemp. weiter, bis nach 3 Stdn. wieder das typische Indol-UV-Spektrum auftrat, goß dann in Wasser, alkalisierte mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und extrahierte die Base mit Methylenchlorid. Nach dem Eindampfen erhielt man 100 mg (85%) kristallisiertes **23** vom Schmp. 241°.

UV:  $\lambda_{\max}$  290, 282, 212 m $\mu$  (qualitativ).

IR: Indol-NH 3290, —C—O—C— 1050/cm.

NMR: Indol-NH  $\tau$  —0.7 [1], arom. Protonen 2.6—3.1 [4], =C—CH—N< und OCH<sub>3</sub> 6.68 [4].

MS: M<sup>+</sup> 310 ME (100%), 309 ME (75%), 279 ME (62%), 278 ME (52%), 277 ME (52%), 184 ME (25%), 169 ME (32%), 156 ME (20%).

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O Ber. 310.2045 Gef. 310.2052

[110/68]

<sup>8)</sup> O. Wallach, Liebigs Ann. Chem. **365**, 255 (1909).