

Peter Rosenmund, Jürgen Bauer und Dieter Sauer

Beiträge zur Chemie des Indols, III¹⁾

Desäthyl-chano-ibogamin

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt/M.

(Eingegangen am 28. Dezember 1970)

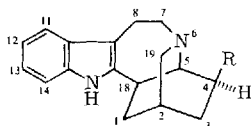
Aus 2-[Indolyl-(2)]-cyclohexanon (**3**) erhält man durch hydrierende Aminierung das Methylamin **4** als *cis/trans*-Isomergemisch. Das *cis*-Amin (**4a**) wird mit Bromessigester umgesetzt, der entstehende Aminosäureester **8a** verseift und die Säure (**8b**) mittels PPA zum 8-Oxo-desäthyl-chano-ibogamin (**9**) cyclisiert. Aus diesem erhält man mit LiAlH₄ fast quantitativ die Titelverbindung **2**.

Contributions to the Chemistry of Indole, III¹⁾

Deethyl-chano-ibogamine

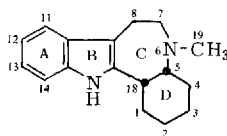
2-(2-Indolyl)cyclohexanone (**3**) was hydrogenated in the presence of methylamine to give the *cis*-methylamine **4a**, which was treated with ethyl bromoacetate. The resulting ethyl aminoacetate **8a** was saponified and cyclized with PPA yielding the ketone **9**, which on reduction with LiAlH₄ almost quantitatively afforded the title compound **2** possessing *cis*-configuration between the rings C and D.

In vorliegender Arbeit wird über eine neue Synthese des Ibogamin-Grundgerüsts mit natürlicher *cis*-Konfiguration der Ringe C und D berichtet, worin die Isochinuclidinbrücke des Desäthylibogamins (**1b**) zwischen den C-Atomen 2 und 19 hydrogenolytisch geöffnet erscheint.



1a: R = C₂H₅, Ibogamin

1b: R = H, Desäthylibogamin

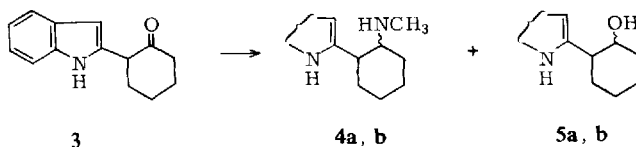


2

2-[Indolyl-(2)]-cyclohexanon (**3**) ist aus 2-[(*o*-Nitro-phenyl)-acetyl]-cyclohexanon durch Reduktion gut zugänglich²⁾. Hydriert man **3** in Gegenwart von Methylamin mit Raney-Nickel, entsteht das Basengemisch **4a, b** in ebenfalls guter Ausbeute.

¹⁾ II. Mittel.: P. Rosenmund und W. Trommer, Chem. Ber. **103**, 496 (1970).

²⁾ I. Mittel.: P. Rosenmund und W. H. Haase, Chem. Ber. **99**, 2504 (1966).

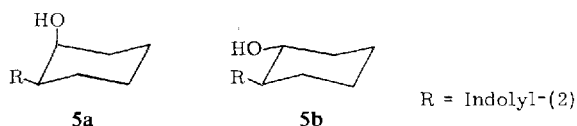


Es besteht aus 2 Komponenten, dem *cis*- (**4a**) und dem *trans*-Amin (**4b**) im Verhältnis ca. 5 : 2. Beim Umlösen aus Methanol isoliert man nur die Verbindung **4a**, während **4b** als nicht kristallisierbares Öl in der Mutterlauge verbleibt. Aus den im folgenden beschriebenen Umsetzungen und Ergebnissen geht hervor, daß **4a** das *cis*-Amin darstellt, welches für die weitere Synthese eingesetzt wurde.

Bei der reduktiven Aminierung von **3** entsteht als Nebenprodukt eine geringe Menge Alkohol **5**, welcher sich bei der Aufarbeitung im nichtbasischen Anteil befindet. Man erhält das gleiche Carbinol in quantitativer Ausbeute durch Reduktion von **3** mit NaBH_4 oder durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel bei Abwesenheit von Amin. Wie bei **4** bilden sich auch hier *cis/trans*-Isomere, welche durch Dick-schichtchromatographie quantitativ getrennt und kristallin erhalten wurden (Laufmittel $\text{CHCl}_3/\text{Essigester}$ 8 : 1). Je nach der angewendeten Hydriermethode entstand ein unterschiedliches Verhältnis **5a** : **5b**.

	$R_F^{3)}$	Schmp.	
5a	0.65	114°	NaBH_4 : 5a : 5b = 1 : 4
5b	0.5	140°	Raney-Ni: 5a : 5b = 2 : 1

Bei Betrachtung des Raummodells von **5** erkennt man — die raumfüllende Indolgruppe in äquatorialer Stellung — bei der *cis*-Konfiguration axiales OH, während die *trans*-Form äquatoriales OH aufweist. Die all-äquatoriale *trans*-Konfiguration ist die thermodynamisch stabilere, es ist zu erwarten, daß sie den höheren Schmelzpunkt besitzt und, da sie das größere Dipolmoment hat, außerdem den kleineren R_F -Wert³⁾.

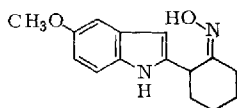


Da erfahrungsgemäß bei der katalytischen Hydrierung die *cis*-Konfiguration bevorzugt entsteht, bei der Reduktion mit komplexen Metallhydriden dagegen die thermodynamisch stabilere — hier *trans*-Konfiguration, ergibt sich somit für **5a** die *cis*-Konfiguration⁴⁾.

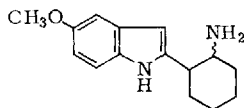
Ähnliche Beobachtungen machten wir bei der katalytischen Hydrierung des 2-[5-Methoxy-indolyl-(2)]-cyclohexanon-oxims (**6**) zu den *cis/trans*-Aminen **7a, b**.

³⁾ Sämtliche Angaben über R_F -Werte beziehen sich, soweit nicht anders angegeben, auf Kieselgel-Dünnschichtplatten HF-254 (Glas) der Fa. E. Merck, Darmstadt.

⁴⁾ Diese Verhältnisse werden an einer größeren Anzahl ähnlich gebauter Verbindungen weiter geklärt.



6



7a, b

Die dickschichtchromatographisch isolierten Amine haben folgende Eigenschaften:

	R_F	Schmp.	
7a	0.7	145°	Laufmittel Dimethylformamid
7b	0.56	156°	7a : 7b = 2 : 1

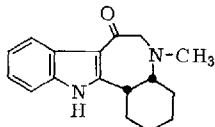
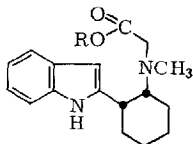
Auch hier hat das Amin mit dem niedrigeren Schmelzpunkt, das bei der Hydrierung im Überschuß entsteht, den höheren R_F -Wert, 7a hat also *cis*-Konfiguration.

Die durch unseren Synthesegang erhältlichen Keto-indole 3 sind empfindliche Verbindungen von begrenzter Haltbarkeit²⁾. Daß diese Eigenschaft durch die Keto-gruppe verursacht wird, beweist die Beständigkeit der durch Reduktion der Carbonylgruppe erhaltenen Alkohole und Amine. Als ähnlich stabil erweisen sich die Oxime.

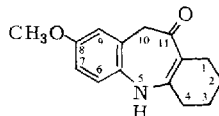
Eine Angliederung des fehlenden Tetrahydroazepinringes C via Graminsynthese → Indolyl-(3)-acetonitril hatte sich hier wegen Schwierigkeiten bei der Verseifung des Nitrils als schlecht gangbar erwiesen⁵⁾. Wir wählten daher einen anderen, in dieser Körperklasse unseres Wissens bislang nicht verwirklichten Weg, der zudem den Vorteil besitzt, einige Stufen einzusparen.

4a wurde hierzu mit Bromessigester zum Aminosäureester 8a umgesetzt, der sich von 4a infolge stark differierender R_F -Werte durch Säulenchromatographie quantitativ abtrennen läßt; der Ester läuft fast mit der Lösungsmittelfront (Essigester). Mitgeschmittener Bromessigester wird durch die Bildung des Hydrochlorids von 8a in 4n HCl, worin dieses schwer löslich ist, durch Absaugen und Waschen entfernt. 8a zeigt im IR die Ester-carbonylschwingung bei 1730/cm.

8a läßt sich außerordentlich leicht zur Aminosäure 8b verseifen, welche über das ebenfalls schwerlösliche Hydrochlorid isoliert werden kann. In der nächsten Stufe wird das Hydrochlorid der Aminosäure 8b mit rund 100fachem Überschuß an PPA



9

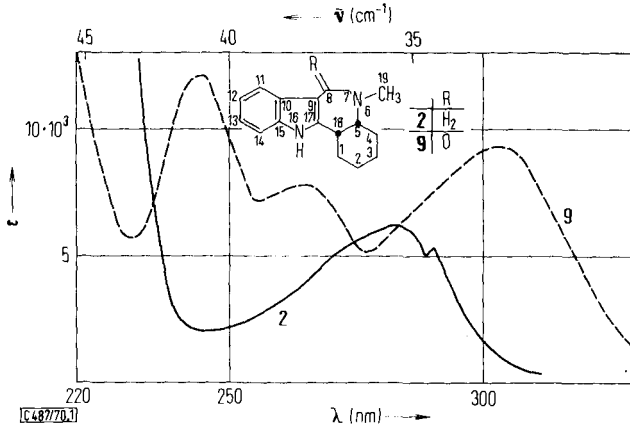


10

	R
8a	C ₂ H ₅
8b	H

⁵⁾ Möglicherweise handelt es sich hierbei um eine sterische Hinderung durch den gesättigten Cyclohexanring. Die Verseifung des Nitrils zur Säure gelingt dagegen glatt, wenn der Substituent in 2-Stellung ein Aromat ist (vgl. H. B. McPhillamy, R. C. Dzimian, R. A. Lucas und M. E. Kuehne, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2172 (1958), und Do Khac Manh Duc und M. Fetizon, Bull. Soc. chim. France **11**, 4154 (1969)) oder wenn dieser gänzlich fehlt (vgl. J. Thesing, S. Klüssendorf, P. Bullach und H. Mayer, Chem. Ber. **88**, 1295 (1955)).

(5 Stdn., 100°) zu 47% der Ketoverbindung **9** cyclisiert. In **9** sind die 2- und 3-Stellungen des Indolkerns besetzt, die Verbindung soll somit keine Zimtaldehydreaktion liefern; durch diese Eigenschaft wurde sie auf dem Dünnschichtchromatogramm des Reaktionsansatzes identifiziert. Man erhält nach säulenchromatographischer Abtrennung von Nebenprodukten aus Methanol/Äther schöne Nadeln, die Substanz zeigt



UV-Spektrum von 8-Oxo-desäthyl-chano-ibogamin (**9**, ---), $c = 5 \times 10^{-5}$ Mol/l, sowie Desäthyl-chano-ibogamin (**2**, —), $c = 7.09 \times 10^{-5}$ Mol/l, beide in Methanol

ausgeprägte Kristallisationsfähigkeit wie Beständigkeit. Der erfolgte Ringschluß in die 3-Stellung des Indolrings wird bündig durch das UV-Spektrum (Abbild.) bewiesen: das charakteristische Absorptionsspektrum gleicht dem des Indol-aldehyds-(3) fast völlig⁶⁾.

Das IR-Spektrum zeigt eine erheblich ins Langwellige (1610/cm) verschobene Carbonylabsorptionsbande, begründet durch das Vorliegen eines vinylogen Säureamidensystems; in Übereinstimmung hiermit bleiben normale Carbonylreaktionen an **9** aus.

Das NMR-Spektrum zeigt im Bereich der aliphatischen Protonen zwei scharfe Singulets, die N-Methylgruppe bei δ 2.45 und die Methylenprotonen an C-7 bei δ 3.85. Im aromatischen Bereich fällt das weit nach niederem Feld verschobene Signal des — austauschbaren — Indol-N-H auf sowie das völlige Fehlen des Indol-3-H. Hieraus ergibt sich wieder, daß der Ringschluß nicht in die — ebenfalls mögliche — Position 1 zu einem N-Acyl-indol erfolgt sein kann, was auch mit dem IR- wie UV-Befund nicht interpretierbar wäre.

Als vinyloges Säureamid sollte sich **9** mit Lithiumaluminiumhydrid zur sauerstofffreien Base **2** reduzieren lassen. Das ist der Fall. In Tetrahydrofuran erhält man nahezu quantitativ eine kristalline Base, welche nunmehr ein normales Indol-UV-Spektrum zeigt (Abbild.). Im IR-Bereich fehlt jede Carbonylschwingung und im NMR-Spektrum erscheinen die vier C-7- und C-8-Protonen zusammen mit den C-5- und C-18-Pro-

⁶⁾ I. D. Spencer, J. chem. Soc. [London] 1956, 3661; G. F. Smith, ebenda 1954, 3844.

tonen als nicht getrenntes Multiplett zwischen δ 2.25 und 3.5. Das Indol-N-H, in 9 weit nach niederem Feld verschoben, erscheint nunmehr wieder an gewohnter Stelle (δ 7.85, Lösungsmittel CDCl₃).

Zum Abschluß sei erwähnt, daß bei der Darstellung des 5-Methoxy-indol-Derivates **6** aus dem 2-[(2-Nitro-5-methoxy-phenyl)-acetyl]-cyclohexanon analog wie bei der Darstellung des Grundkörpers **3** in Anlehnung an die früher gegebene Vorschrift²⁾ als Nebenprodukt ein Azepin **10** in ca. 6% Ausbeute durch Säulenchromatographie rein erhalten werden konnte.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sei für eine Sachbeihilfe gedankt.

Beschreibung der Versuche

1) *Methyl-[2-(indolyl-(2))-cyclohexyl]-amin (4)*: In 200 ccm einer ca. 4*n* methanol. *Methylamin*-Lösung werden 4.26 g (0.02 Mol) 2-[*Indolyl*-(2)]-cyclohexanon (**3**) nach Zugabe von 10 g *Raney-Nickel* (fertiger Katalysator „Degussa“) bei 60° und 10–15 atü H₂ 8 Stdn. in einem 0.5-l-Rührautoklaven hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators hinterbleibt beim Einengen ein grünliches Öl, welches mit 40 ccm Äthanol/2*n* HCl (1:1) verrieben wird. Man fügt 100 ccm Wasser hinzu und schüttelt die nichtbasischen Anteile mit Chloroform aus. Die wäßrige Phase scheidet beim Versetzen mit konz. *Ammoniak* das Gemisch der isomeren *Amine* als hellgelben, kristallinen Niederschlag ab (3.3–3.5 g). Aus wenig Methanol erhält man die *cis*-Verbindung **4a** farblos, Ausb. 2.3 g (51%), Schmp. 125°, *R_F* (Dimethylformamid) 0.63.

4a: C₁₅H₂₀N₂ (228.3) Ber. C 78.90 H 8.83 N 12.27 Gef. C 78.78 H 8.96 N 12.10

2) {*Methyl-[2-(indolyl-(2))-cyclohexyl]-amino*}-essigsäure-äthylester (**8a**): 5.7 g (25 mMol) **4a** werden in 50 ccm absol. Äthanol in der Siedehitze gelöst, vorsichtig abgekühlt und innerhalb einer Stde. tropfenweise mit 4.2 g (25 mMol) *Bromessigester* in 5 ccm absol. Äthanol versetzt. Man läßt während 48 Stdn. vorsichtig portionsweise 28.5 ccm einer 2proz. *Natrium-äthylatlösung* in dem Maße zufließen, daß pH 7–8 nicht überschritten wird. Die Reaktionslösung kann nach der letzten Zugabe schwach alkalisch reagieren. Man engt ein (30 ccm), saugt von ausgefallenem NaBr ab und nimmt das nach völligem Vertreiben des Lösungsmittels hinterbleibende Öl in Essigester auf. Über eine kurze Kieselgelsäule trennt man das mit der Lösungsmittelfront laufende **8a** von wenig oder nicht wandernden Verunreinigungen. Die erste Fraktion liefert ein braunes Öl, welches beim Anreiben mit Methanol kristallisiert. Umlösen aus Methanol, Ausb. 1.8 g (23%), Schmp. 134°.

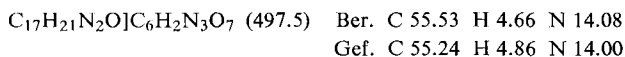
C₁₉H₂₆N₂O₂ (314.4) Ber. C 72.58 H 8.34 N 8.91 Gef. C 72.33 H 8.35 N 8.69

3) *Verseifung von 8a zu {Methyl-[2-(indolyl-(2))-cyclohexyl]-amino}-essigsäure (8b)*: Man löst 1.25 g (4 mMol) *Aminoester 8a* in wenig Methanol in der Hitze und fügt in einem Guß 1.65 ccm 15proz. *Kalilauge* (4.5 mMol) hinzu. Die Verseifung erfolgt praktisch momentan. Der Alkohol wird auf dem Wasserbad vertrieben, der Rückstand mit 5 ccm Wasser versetzt und mit konz. HCl auf pH 1–2 gebracht. Beim Anreiben kristallisiert das schwerlösliche *Hydrochlorid der Säure 8b* als Pulver. Nach Waschen mit 1 ccm 2*n* HCl und Trocknen über KOH Ausb. 1.24 g (95%), Schmp. 195° (Zers.). Die Verbindung wird ohne weitere Reinigung zu **9** weiterverarbeitet.

4) *Ringschluß von 8b zu 8-Oxo-desäthyl-chano-ibogamin (9)*: Zu 450 ccm *Polyphosphorsäure* (PPA „Merck“, 84% P₂O₅) fügt man bei 100° Innentemp. unter Rühren portionsweise 655 mg (2 mMol) **8b**·HCl hinzu. Der Ansatz färbt sich unter Schäumen (HCl!) im Verlauf von 5 Stdn. dunkelrot. Nach Abkühlen wird mit *Ammoniak*/Eis alkalisiert und dann einige Male

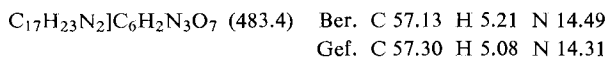
mit Chloroform extrahiert. Nach Waschen, Trocknen und Vertreiben des Lösungsmittels hinterbleibt ein bräunliches Harz, das in Essigester gelöst und auf einer Kieselgelsäule (500 × 20 mm) mit Essigester aufgetrennt wird. Das Ringschlußprodukt **9** erscheint als 2. Fraktion (Uvicord); es verbleibt nach Vertreiben des Lösungsmittels als gelbliches Pulver. Man erhält aus Essigester oder Methanol/Äther farblose feine Nadeln oder Schuppen. Ausb. 250 mg (47%), Schmp. 218°.

Zur Analyse gelangt das *Pikrat*, es ist in Äthanol fast unlöslich und wird aus Dimethylformamid durch Wasserzugabe analysenrein erhalten, Schmp. 209° (Zers.).



5) *Reduktion von 9 zu Desäthyl-chano-ibogamin (2)*: 127 mg (0.5 mMol) **9** werden in 30 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 100 mg LiAlH_4 unter N_2 -Atmosphäre 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten zersetzt man überschüssiges Hydrid durch vorsichtige Zugabe von 5 ccm Wasser. Man filtriert vom Aluminiumoxid, wäscht den Niederschlag 5 mal mit je 30 ccm 80proz. Methanol gut aus, vereinigt die organischen Phasen und dampft sie i. Vak. ein. Es hinterbleibt ein nahezu farbloses Öl, das sich dünnschichtchromatographisch in verschiedenen Lösungsmitteln als einheitlich erweist. Durch Mischen mit wenig Methanol, Versetzen mit Wasser und Anreiben im Kältegemisch (-60°) erhält man **2** kristallin, Ausb. 115 mg, Schmp. 126°, farblose Kriställchen, leicht löslich in Alkohol, Benzol, Chloroform, Äther. R_F 0.3 (CHCl_3).

Zur Analyse gelangt das in Äthanol schwerlösliche *Pikrat*, aus DMF/Wasser Schmp. 213° (Zers.).



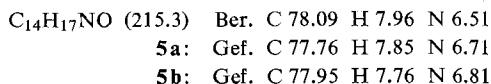
6) *Reduktion von 2-[Indolyl-(2)]-cyclohexanon (3) zu 2-[Indolyl-(2)]-cyclohexanol (5)*

a) *Mit NaBH_4* : Zur Lösung von 852 mg **3** in 25 ccm Methanol fügt man 100 mg NaBH_4 , gelöst in wenig Wasser, hinzu. Die Reduktion erfolgt unter leichter Erwärmung und Gasentwicklung. Ein nach 15 Min. Reaktionsdauer entwickeltes Dünnschichtchromatogramm zeigt bereits fast völligen Umsatz. Man erhitzt weitere 15 Min. bis fast zum Sieden, destilliert das Lösungsmittel bis auf $\frac{1}{4}$ des Vol. ab, versetzt den Rückstand mit 30 ccm Wasser und saugt den Niederschlag nach 2 stdg. Stehen bei 0° ab. Nach Waschen und Trocknen Ausb. 812 mg an Isomerengemisch **5a, b**. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt folgende Flecke (Zimtaldehyd/HCl: Braunfärbung):

Laufmittel	Keton	Alkohole
CHCl_3	0.35	0.12; 0.18
CHCl_3 /Essigester (8:1)	0.8	0.5; 0.65

Trennung der cis/trans-isomeren Alkohole 5a, b: Das Isomerengemisch wird in Aceton mit einer Belastung von 0.8 mg/cm auf Dickschichtplatten (1.5 mm Kieselgel HF, Merck) aufgetragen. Man trennt mit Chloroform/Essigester (8:1). Die unter UV-Beleuchtung markierten Streifen substanzhaltigen Kieselgels werden abgekratzt, in kleine Säulen gefüllt und diese mit 90proz. Methanol eluiert. Man erhält hellgelbe Rückstände, welche durch Umlösen aus Methanol farblos werden.

5a (cis): R_F 0.65, Schmp. 114°; **5b** (trans): R_F 0.5, Schmp. 140°. **5a** : **5b** = 1 : 4.



b) *Mit Raney-Nickel*: 852 mg (4 mMol) **3** in 100 ccm reinem Methanol werden mit 10 g *Raney-Ni* (fertiger Katalysator „Degussa“) 5–6 Stdn. bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Hierbei werden 95 ccm H_2 aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator und behandelt den nach Vertreiben des Lösungsmittels erhaltenen Rückstand wie unter a) beschrieben weiter. Die dickschichtchromatographische quantitative Trennung ergab ein Verhältnis **5a** : **5b** = 2 : 1.

7) *2-[(2-Nitro-5-methoxy-phenyl)-acetyl]-cyclohexanon*: In Analogie zur Darstellung von 2-[(2-Nitro-phenyl)-acetyl]-cyclohexanon stellt man das *Säurechlorid* aus 23.2 g (0.11 Mol) *[2-Nitro-5-methoxy-phenyl]-essigsäure*⁷⁾, 100 ccm Chloroform, 0.11 Mol (13 g = 8.2 ccm) *Thionylchlorid* und 20 Tropfen Dimethylformamid durch Erwärmen auf 40–50° bis zum Nachlassen der Gasentwicklung und Bildung einer klaren, roten Lösung her²⁾. Restliche gelöste Gase werden durch Durchleiten trockener Luft entfernt, die Chloroformlösung auf 100 ccm ergänzt und die rote Lösung in eine eisgekühlte Mischung von 16.7 g (0.1 Mol) *1-Morpholino-cyclohexen-(1)* und 23 ccm (0.15 Mol) *Triäthylamin* in 100 ccm absol. Chloroform (äthanolfrei) langsam und unter Rühren eingetropfelt. Nach mindestens 1 Stde. bei Raumtemp. treibt man das Chloroform i. Vak. vollständig ab, versetzt den Rückstand mit 40 ccm 6*n* *HCl* und läßt unter öfterem Umschütteln 12–15 Stdn. stehen. Man fügt 100 ccm Wasser hinzu, schüttelt die Mischung in mehreren Anteilen mit insgesamt 200–300 ccm Chloroform aus und engt die organische Phase nach dem Waschen mit Wasser auf ca. 50 ccm ein. Zur Reinigung wird über eine Kieselgelsäule (400 × 35 mm) mit Chloroform als Fließmittel geschickt. Vom Beginn des Auftragens (Zimtaldehyd/*HCl*!) bis kurz vor Austritt des nachfolgenden braunen Ringes, welcher bereits Verunreinigungen enthält, werden 1–1.5 l Laufmittel benötigt. Nach Abdampfen verbleiben ca. 25 g braunes Öl, das bald kristallisiert. Umlösen aus Äthanol liefert 23 g (71.9%) hellgelbe, derbe Kristalle, Schmp. 113°.

$C_{15}H_{17}NO_5$ (291.3) Ber. C 61.85 H 5.88 N 4.81 Gef. C 61.48 H 5.82 N 5.22

Das IR-Spektrum zeigt eine durch Keto-Enoltautomerie stark ins Langwellige (1590 bis 1610/cm) verschobene Carbonylabsorption. Den kristallinen, graugrünen Cu^{II} -Komplex erhält man aus Äthanol/Wasser.

8) *Reduktion von 2-[(2-Nitro-5-methoxy-phenyl)-acetyl]-cyclohexanon unter Ringschluß zu 2-[5-Methoxy-indolyl-(2)]-cyclohexanon und 8-Methoxy-11-oxo-2.3.4.5.10.11-hexahydro-1*H*-dibenzo[*b,f*]azepin (10)*: 0.02 Mol (5.8 g) 2-[(2-Nitro-5-methoxy-phenyl)-acetyl]-cyclohexanon werden zu einer kalten, mit *HCl* gesättigten Mischung von 400 ccm trockenem Äther und 11.5 g (0.06 Mol) wasserfreiem *Zinn(II)-chlorid* gegeben. Man rührt ca. 2–3 Stdn., wobei Farbwechsel von Hellgelb nach Orange und unter Erwärmung Abgabe von *HCl* beobachtet wird. Nach Entfernen des Äthers i. Vak. wird der orangefarbene, milchige Rückstand unter Eiskühlung und kräftigem Schütteln mit 15proz. *NaOH* stark alkalisch gemacht, bis das abgeschiedene Zinnhydroxid gerade wieder in Lösung geht. Man schüttelt rasch 4 mal mit je 100 ccm Chloroform aus, das Extraktionsmittel wird 2 mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. vertrieben. Es hinterbleibt bei raschem Arbeiten ein gelbliches Öl, das alsbald kristallisiert. Rohausb. 4 g. Das Reduktionsprodukt färbt sich beim Stehen, vor allem in Lösung, schnell rot. Dünnschichtchromatographisch (Chloroform) lassen sich ein rotes Zersetzungsprodukt (R_F 0.9), das Hauptprodukt 2-[5-Methoxy-indolyl-(2)]-cyclohexanon (R_F 0.7) sowie **10** (R_F 0.15) feststellen.

Isolierung des 2-[5-Methoxy-indolyl-(2)]-cyclohexanons als Oxim (6): Der Rückstand (4 g) wird mit 4 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* und der gleichen Menge wasserfreiem Natrium-

⁷⁾ Wir danken der Fa. *E. Merck*, Darmstadt, für die Bereitstellung einer größeren Menge der Verbindung.

acetat in 50 ccm ketonfreiem Alkohol 10 Min. am Rückfluß gekocht. Man filtriert ab und versetzt das Filtrat solange mit Wasser, bis Kristallisation einsetzt. Bei -20° erhält man über Nacht reichlich Kristallinat, welches abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umgelöst wird. Ausb. dann 3.5 g (68%), Schmp. 185° . Das *Oxim* ist längere Zeit ohne Veränderung haltbar.

$C_{15}H_{18}N_2O_2$ (258.3) Ber. C 69.74 H 7.02 N 10.85 Gef. C 69.51 H 6.88 N 10.61

Isolierung von 10: 4 g Rohprodukt werden auf einer Kieselgelsäule (400×35 mm) mit Chloroform (ca. 1% Äthanol enthaltend) aufgetrennt. Die Säule färbt sich durch Zersetzungsprodukte des Indols tiefrot. Ist alles Indol ausgewaschen (Zimtaldehyd/HCl-Probe!), ersetzt man das Chloroform durch Essigester, welcher das Azepinderivat **10** als braunen Ring aus der Säule wäscht. Nach Abdampfen des Essigesters hinterbleibt ein braunes Pulver, das man mit wenig Methanol digeriert. Der resultierende farblose Rückstand wird aus Methanol umgelöst. Ausb. 300 mg (6.2%), Schmp. 209° .

$C_{15}H_{17}NO_2$ (243.2) Ber. C 74.05 H 7.04 N 5.76 Gef. C 74.14 H 7.09 N 5.64

9) *Reduktion von 6 zu cis/trans-2-[5-Methoxy-indolyl-(2)]-cyclohexylamin (7a, b)*: 3.0 g **6** werden in 200 ccm Methanol mit 20 g *Raney-Nickel* (fertiger Katalysator „Degussa“) in einem 500-ccm-Rührautoklaven bei 70° und 40 atü H_2 10 Std. hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird die alkoholische Lösung auf ca. 20 ccm eingengt, worauf man langsam, unter Schütteln, 30 ccm 2*n* HCl einfließen läßt. Es wird dreimal mit je 15 ccm Chloroform ausgezogen, wonach aus der wäßrigen Phase bei Zugabe von konz. Ammoniak die Amine als hellgelber Niederschlag fallen. Ausb. 1.3 g (46%).

Trennung der isomeren Amine 7a und 7b: Durch Umlösen des Rohproduktes aus Methanol erhält man das *cis-Isomere 7a* rein, Schmp. 145° , farblose Nadeln, R_F 0.7 (DMF).

$C_{15}H_{20}N_2O$ (244.1) Ber. C 73.73 H 8.25 N 11.47

7a: Gef. C 73.63 H 8.01 N 11.82

7b: Gef. C 73.31 H 8.12 N 11.55

Das *trans-Isomere 7b* wird durch Dickschichtchromatographie isoliert. Der an **7b** angeereicherte Rückstand aus der Mutterlauge wird in Aceton auf Dickschichtplatten (1.5 mm Kieselgel HF, Merck) mit einer Belastung von 0.8 mg/cm aufgetragen, DMF dient als Laufmittel. Nach erfolgter Trennung werden beide im UV markierten Zonen (R_F 0.7 und 0.54) abgkratzt, in kleine Säulen gefüllt und mit 90proz. Methanol eluiert. Durch Umlösen aus Methanol erhält man **7b** farblos, Schmp. 156° , R_F 0.56 (DMF). Unter Berücksichtigung des bereits isolierten Anteils von **7a** beträgt das Verhältnis **7a**:**7b** = 2:1.

[487/70]