

Beiträge zur Chemie des Indols, IV<sup>1)</sup>

Synthesen in der Iboga-Reihe, I

### (*d,l*)-Desäthylibogamin

Peter Rosenmund\*, Wolfgang H. Haase, Jürgen Bauer und Rainer Frische

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt/M.,  
D-6000 Frankfurt/M., Robert-Mayer-Straße 7/9

Eingegangen am 3. November 1972

Das Enamin **6** des 4-Oxo-1-cyclohexancarbonsäure-äthylesters wird mit *o*-Nitrophenylacetylchlorid zum 1,3-Diketon **7** umgesetzt. Bei dessen reduktiver Cyclisierung entsteht in guter Ausbeute der *cis*-3-(2-Indolyl)-4-oxo-1-cyclohexancarbonsäure-äthylester (**9**), welcher als Oxim **9a** überwiegend zum *cis*-Amin **15** reduziert wird. Lactamringschluß zu **17**, Reduktion zum Isochinuclidin **18** und Azepinringschluß nach einer neuen Methode liefert in neun Stufen die Titelverbindung **3**.

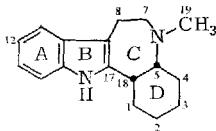
Contributions to the Chemistry of Indole, IV<sup>1)</sup>

Syntheses in the Iboga-Series, I

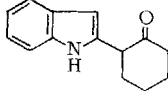
### (*d,l*)-Desethylbogamine

The enamine **6** of ethyl 4-oxo-1-cyclohexanecarboxylate reacts with *o*-nitrophenylacetyl chloride to give the 1,3-diketone **7**. This on reductive cyclization forms ethyl *cis*-3-(2-indolyl)-4-oxo-1-cyclohexanecarboxylate (**9**), which as the oxime is reduced primarily to the *cis*-amine **15**. Lactam ring closure to the isochinuclidone **17**, reduction to the isochinuclidine **18**, and azepine ring closure using a new method yield the title compound **3** in nine steps.

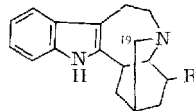
Eine vereinfachte Teilstruktur aller Iboga-Alkaloide, das Desäthylchanoibogamin (**1**), konnte kürzlich über eine neue Indolsynthese durch Abwandlung von 2-(2-Indolyl)cyclohexanon (**2**) erhalten werden<sup>1)</sup>.



**1**



**2**



**3**: R = H

**4**: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, *cis*

**5**: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, *trans*

Die beiden Asymmetriezentren an C-5 und C-18 sind hier, wie in den Naturstoffen Ibogamin und Epiibogamin, *cis*-orientiert. Dabei kann die Angliederung des Azepinringes C an **2** mit nahezu gleicher Ringspannung sowohl *cis* als auch *trans* erfolgen,

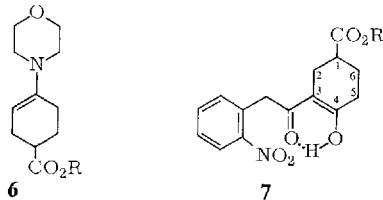
<sup>1)</sup> III. Mittel.: P. Rosenmund, J. Bauer und D. Sauer, Chem. Ber. **104**, 1379 (1971).

was für das Desäthylbogamin (3) nicht mehr gilt, dessen Asymmetriezentren zwangsweise *cis*-orientiert sind (C-2, C-5, C-18); es entsteht formal durch Verknüpfung von C-19 mit C-2 in 1.

Gliedert man in 3 an C-4 eine Äthylseitenkette an, so besteht sterisch Wahlfreiheit: die *cis*-Äthylverbindung, *all-cis*-konfiguriert, ergibt den Naturstoff Ibogamin (4), die *trans*-Äthylverbindung das ebenfalls in der Natur aufgefundene Epiibogamin (5).

Wir berichten in dieser Mitteilung über eine neue<sup>3)</sup> Totalsynthese von 3. Die drei Asymmetriezentren werden stereoselektiv durch Anwendung einer neuen Indolsynthese eingeführt, wobei wir den Weg zur Darstellung von 1<sup>1)</sup> weitgehend auf das neue Problem anwenden konnten.

4-Oxo-1-cyclohexancarbonsäure-äthylester<sup>4)</sup> wird nach der Azeotropmethode, jedoch ohne Anwendung eines Katalysators, mit sehr guter Ausbeute in das Morpholin-Enamin 6 übergeführt<sup>5)</sup>, welches mit *o*-Nitrophenylacetylchlorid in hoher Ausbeute zum 1,3-Diketon 7 reagiert. 7 ist eine im kristallinen Zustand (IR-KBr-Preßling: Außer der Estercarbonylschwingung bei 1715 cm<sup>-1</sup> keine Ketonabsorption, eine Bandengruppe mit Zentrum bei 1600 cm<sup>-1</sup> ist charakteristisch für enolisierende Diketone)<sup>6)</sup> wie in Lösung (NMR, CDCl<sub>3</sub>: s bei  $\delta$  13.9 ppm; FeCl<sub>3</sub>-Reaktion) bereitwillig enolisierende Verbindung. Das Brückenproton des Enols gibt ein Signal bei  $\delta$  13.9 ppm. Danach liegt der hydroaromatische Ring im Zustand eines Cyclohexensystems mit zwei benachbarten sp<sup>2</sup>-C-Atomen (C-3, C-4) vor und ist somit trotz der Anwesenheit der beiden Substituenten an C-1 und C-3 sterisch indifferent.



Für die präparative Gewinnung wertvoll ist die Tatsache, daß 7, wie die meisten von uns untersuchten Diketone dieser Art, bereitwillig einen in organischen Lösungsmitteln schwerlöslichen Cu-Komplex bildet, der sich in schwefelsaurer Lösung quantitativ wieder zerlegen läßt. Reduziert man die Nitrogruppe in 7 katalytisch oder mit Hilfe des SnCl<sub>2</sub>-HCl-Äther-Systems<sup>2)</sup> zum Amin, so besteht bei der spontan erfolgenden innermolekularen Wasserabspaltung prinzipiell die Möglichkeit zur Ausbildung dreier verschiedener Verbindungen:

1) Die Kondensation erfolgt mit der C-4-Carbonylgruppe: es bildet sich das racemische Azepinon 8.

2) Die Kondensation erfolgt mit der 3-Phenacetyl-Carbonylgruppe: es bilden sich zwei stereoisomere Indolketone 9 und 10, da hierbei die Konjugation im ursprüng-

<sup>2)</sup> P. Rosenmund und W. H. Haase, Chem. Ber. **99**, 2504 (1966).

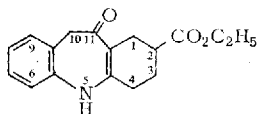
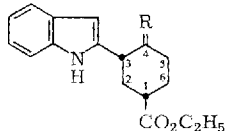
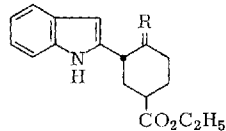
<sup>3)</sup> J. W. Huffmann, C. B. S. Rao und T. Kamiya, J. Am. Chem. Soc. **87**, 2288 (1965); J. Org. Chem. **32** (3), 697 (1967).

<sup>4)</sup> H. Musso, K. Naumann und K. Grychtol, Chem. Ber. **100**, 3614 (1967).

<sup>5)</sup> Vgl. J. P. Begue und M. Fetizon, C. R. Acad. Sci. Ser. C **260** (8), 3425 (1965).

<sup>6)</sup> Vgl. L. Bellamy, Ultrarotspektrum und Chemische Konstitution, S. 113f, Dr. Dietrich Steinkopff, Darmstadt 1966.

lichen mesomeren 1,3-Dicarbonylssystem aufgehoben wird und ein neues, wenn auch labiles  $sp^3$ -Zentrum entsteht. Stehen **9** und **10** in thermodynamischem Gleichgewicht, so sollte das *cis*-Keton **9** vorrangig vor dem energiereicheren *trans*-Keton **10** entstehen.

**8****9** : R = O**9a** : R = NOH**10** : R = O**10a** : R = NOH

Tatsächlich werden nach der Reduktion zwei zimaldehyd-positive, dünn-schicht-chromatographisch deutlich unterscheidbare Hauptflecken beobachtet. Ein dritter Fleck, dem Azepinon **8** zuzuordnen, färbt mit diesem Reagenz nur schwach an, er entsteht zudem in wechselnder Menge, mitunter überhaupt nicht.

Alle Versuche, **9** und **10** durch Kristallisation oder Säulenchromatographie zu isolieren, scheiterten an der Unbeständigkeit gegenüber Luft wie anderen Oxidationsmitteln, insbesondere in Gegenwart bereits geringer Mengen von Verunreinigungen.

Diese Empfindlichkeit erscheint weit ausgeprägter als bei den einfacheren, früher beschriebenen Indolketonen dieser Art<sup>2)</sup>, die in Substanz isoliert werden konnten und kurze Zeit ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen haltbar waren. Der Reduktionsansatz verfärbt sich bei Luftzutritt momentan und wird nach wenigen Minuten tiefrot. Zweifellos ist dies darauf zurückzuführen, daß Carbonylgruppe und unbesetzte nucleophile Indol- $\beta$ -Position im gleichen Molekül vorhanden sind. Bei früherer Gelegenheit wiesen wir nach, daß Reduktion zum Alkohol oder Oximbildung zu Produkten normaler Stabilität führte<sup>1)</sup>.

Wir wandelten daher unmittelbar nach erfolgter Reduktion **9** und **10** mit Hydroxylamin in die Oxime **9a** und **10a** um. Dünn-schicht-chromatographisch treten jetzt neue, ebenfalls zimaldehyd-positive Oximflecke auf, die ursprünglichen Ketonflecke verschwinden völlig. Der  $R_F$ -Wert des Azepins **8** ändert sich nicht.

Das *cis*-Oxim **9a** läßt sich, da in Methanol schwerlöslich und gleichzeitig Hauptprodukt (ca. 60%), in einer einzigen Reinigungsoperation von sämtlichen Begleitstoffen in kristallisierter Form abtrennen. Es ist bemerkenswert stabil.

Tab. 1. Einige Angaben zu den drei aus dem Reduktionsansatz isolierten Verbindungen

	Schmp.	$R_F$ *)	Ausb. %
<b>8</b>	205°C	0.65	0—15
<b>9a</b>	201°C	0.72	56—63
<b>10a</b>	174°C	0.62	8—10

\*) Chloroform/Essigester (3:1), DC-Kieselgel.

Das *trans*-Oxim **10a** läßt sich nur durch Dickschichtchromatographie der Mutterlauge rein erhalten, während **8** mitunter gar nicht, mitunter in reichhaltigerer Ausbeute als **10a** durch Einengen und Ausfällen aus der Mutterlauge mit Äther isoliert werden konnte.

Die Indolnatur von **9a** und **10a** ergibt sich aus dem UV-Spektrum (Abb. 1) (**9a** unterscheidet sich UV-spektroskopisch nur unwesentlich von **10a**), wohingegen **8** ein dem früher beschriebenen 11-Oxo-2,3,4,5,10,11-hexahydro-1*H*-dibenzo[*b,f*]azepin analoges UV-Verhalten zeigt<sup>2)</sup>.

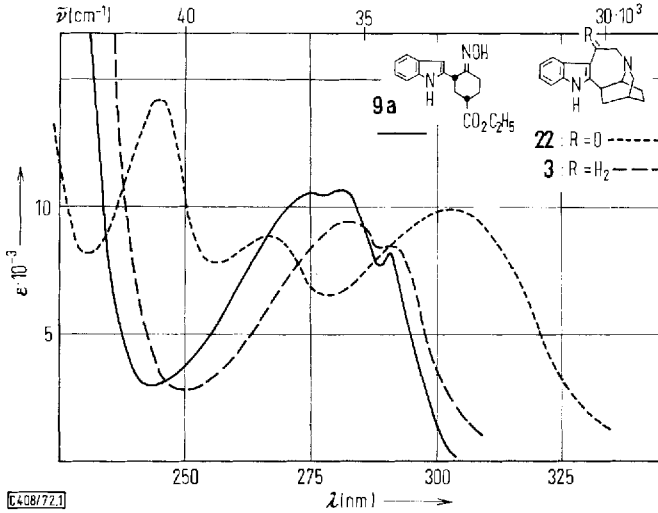


Abb. 1. UV-Spektren von **3**, **9a** und **22** in Methanol ( $6.7 \times 10^{-5}$  mol/l **9a**,  $4.3 \times 10^{-5}$  mol/l **22** und  $4.7 \times 10^{-5}$  mol/l **3**)

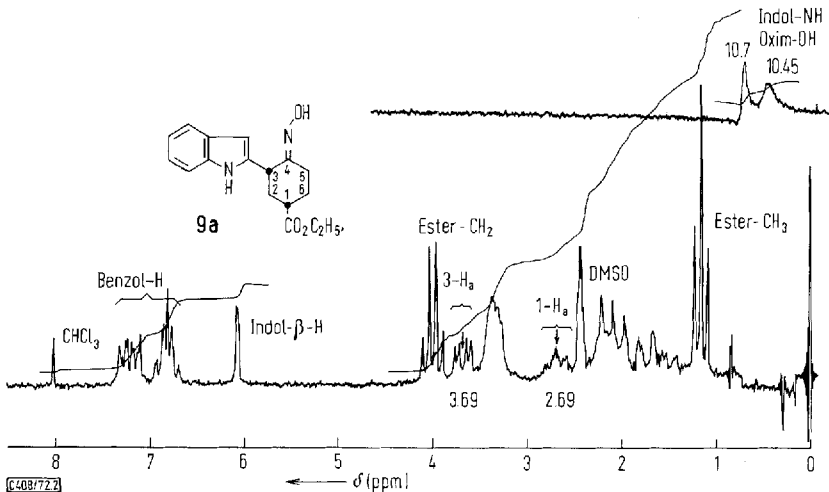


Abb. 2.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *cis*-Oxim **9a**. Aufgenommen in  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$  (1:1), innerer Standard TMS, Gerät Varian AH 100

Charakteristisch für einen *cis*-1,3-disubstituierten Cyclohexanring ist das NMR-Spektrum von **9a** (Abb. 2). Der Indolylrest an C-3 sowie die Äthoxycarbonylgruppe an C-1 sind äquatorial angeordnet. Das axiale 1-H ist nahezu symmetrisch flankiert

von den Methylengruppen C-2 und C-6, es ergibt sich ein Nonett mit der theoretischen Intensitätsverteilung 1:2:1:2:4:2:1:2:1 mit dem Zentrum bei  $\delta$  2.69 ppm und der für a/ac-Kopplungen charakteristischen Kopplungsbreite von ca. 35 Hz.

Das axiale 3-H ergibt zusammen mit der C-2-Methylengruppe ein ABX-Spektrum, von dem der X-Teil einwandfrei zu erkennen ist: ein doppeltes Dublett mit Zentrum bei  $\delta$  3.69 ppm. Die Indolnatur von **9a** wird ferner angezeigt durch das isolierte Singulett des Indol-3-H bei  $\delta$  6.08 ppm, die vorhandene Äthylestergruppe durch das Quartett und das korrespondierende Triplet bei  $\delta$  4.00 und 1.16 ppm.

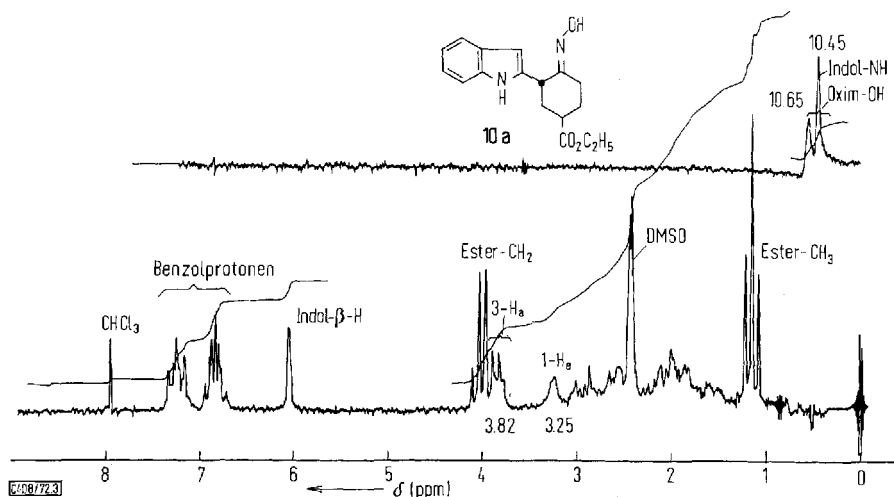


Abb. 3.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des stabilen *trans*-Oxims **10a**. Aufgenommen in  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$  (1:1), innerer Standard TMS, Gerät Varian AH 100. Das labile Oxim **10a** zeigt im gleichen Lösungsmittelgemisch ein allmählich verschwindendes Dublett bei  $\delta$  4.9 ppm

**10a** zeigt im NMR-Spektrum (Abb. 3) ein zu tiefem Feld ( $\delta$  3.25 ppm) verschobenes 1-H-Signal mit geringerer Kopplungsbreite (ca. 20 Hz), was in Übereinstimmung mit der Erfahrung ein äquatoriales Proton und damit eine axiale Äthoxycarbonylgruppe andeutet. Ferner fällt am NMR-spektroskopischen Verhalten von **10a** auf, daß ganz frisch gereinigtes, umgelöstes Material ein isoliertes Signal (verwaschenes Dublett) bei  $\delta$  4.9 ppm zeigt. Die Integration ergibt einen Protonenbruchteil. Das Signal verschwindet schon wenige Stunden später, gleichzeitig steigt der Integrationswert in der Gegend von  $\delta$  3.8 ppm, dem Signalwert von axialem 3-H, was auf Umwandlung einer Struktur in eine andere hindeutet. Wir werden auf dieses im Verlaufe unserer Synthese wichtig werdende Problem in Zusammenhang mit weiterem, eindeutigen Beobachtungsmaterial in einer der folgenden Veröffentlichungen genauer eingehen. Die signifikante Verschiebung des 3-H-Signals nach  $\delta$  4.9 ppm scheint uns auf ein am Sechsring axial konfiguriertes Indolyl hinzuweisen.

Sie läßt sich mit Hilfe der doppelten magnetischen Anisotropie der Oximgruppe erklären. Hiernach unterscheidet man (in der Sesselform) axiale und äquatoriale H jeweils auf der *syn*- und *anti*-Seite des Oxims. Huiřic et al.<sup>8)</sup> fanden am 4-*tert*-Butylcyclohexanon-oxim

<sup>7)</sup> P. Rosenmund und W. Trommer, Chem. Ber. **103**, 496 (1970).

<sup>8)</sup> A. C. Huiřic, D. B. Roll und J. R. De Boer, J. Org. Chem. **32**, 1661 (1967).

einen Unterschied in der Verschiebung ( $\Delta\delta$ ) zwischen *syn*-axialem und -äquatorialem H von 1.68 ppm ( $\text{CDCl}_3$ ), während  $\Delta\delta$  zwischen *syn*- und *anti*-äquatorialem H zu 0.9 ppm bestimmt wurde. Ein ähnlicher  $\Delta\delta$ -Wert wurde an Steroidketonen<sup>9)</sup>, und zwar am  $\alpha$ -Vinylproton des *syn*- und *anti*- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonoxims des 20,20-Äthylendioxy-4-pregnen-3-ons, zu 0.8 ppm gefunden.

Die stärkste Verschiebung nach tiefem Feld erleidet somit das *syn*-äquatoriale H von **10a**. Da in unserem Fall das axiale 3-H in **9a** bei  $\delta$  3.69 ppm auftritt, ist eine weitere erhebliche Verschiebung von 1.2 ppm ( $\delta$  4.9 ppm) nur mit äquatorialem H, *syn*-Oxim-Konfiguration<sup>7)</sup> und damit axialem Indolyl zu erklären.

Im NMR-Spektrum von **8** erkennt man kein Indol-3-H-Signal. Hingegen erscheint ein Singulett (2H) bei  $\delta$  3.51 ppm, welches den beiden Benzylprotonen (C-10) des Azepinonringes zugeordnet wird ( $\text{CDCl}_3$ ). Zugabe von  $\text{DMSO-d}_6$  verschiebt das Benzylsignal nach höherem Feld, während gleichzeitig aus dem Bereich der aromatischen Protonen ( $\delta$  6.8–7.2 ppm) das Azepinon-NH- wie auch das  $\text{CHCl}_3$ -Signal nach tiefem Feld verschoben werden.

Der durch hochauflösende Massenspektroskopie erhaltene Molekülpeak ( $m/e$  300) führt bei **9a** und **10a** zur identischen Summenformel  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  (Tab. 2). Der nächstniedere Peak bei  $m/e$  283 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ ) entspricht dem Verlust des (Oxim)-OH, ein weiteres, in beiden Zerfallspektren auftretendes Signal ( $m/e$  209,  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2$ ) zeigt die zusätzliche Abspaltung der Estergruppe ( $-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2 - \text{H}$ ). **8**, mit dem Molekülpeak  $m/e$  285, liefert nur ein einziges zusätzliches Signal über 10% ( $m/e$  212,  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}$ ), welches ebenfalls durch Abspaltung der Estergruppe zustandekommt. Dies deutet auf eine beträchtliche Stabilität des Hexahydro-dibenzo-azepinongerüsts.

Tab. 2. Einige charakteristische  $m/e$ -Werte von **8**, **9a** und **10a**

$m/e$	300	285	283	212	209	Temp.
<b>8</b>		48%	—	100%	—	140°C
<b>9a</b>	100%	—	25%	—	28%	95°C
<b>10a</b>	29%	—	100%	—	43%	120°C

Wie aus Tab. 1 ersichtlich, verhalten sich die Ausbeuten an **9a** und **10a** wie etwa 6:1. Diese aus mehreren Ansätzen ermittelte recht regelmäßige Verteilung ergibt, bei Vorliegen eines thermodynamischen Gleichgewichtes, einen Energieunterschied von ca. 1.1 kcal<sup>10)</sup>, der Konformationsenergie der Äthoxycarbonylgruppe. **9a** und **10a** unterscheiden sich in der Konfiguration am carboxyltragenden C-1, da der voluminöse Indolylrest mit großer Konformationsenergie im wesentlichen in äquatorialer Lage verbleibt.

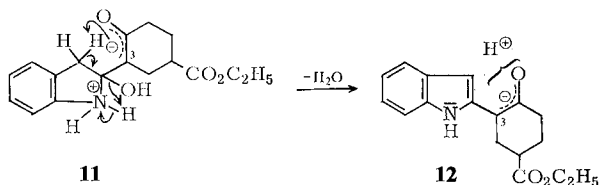
**9a** bildet unter den Bedingungen der Oximbildung (schwach essigsäure Reaktion, Methanol, Rückfluß) keine nachweisbare Menge **10a**. Ebenso wenig läßt sich bei analoger Behandlung das energieärmere **9a** aus **10a** gewinnen. Mithin stehen die beiden Oxime unter den Reaktionsbedingungen nicht in thermodynamischem Gleichgewicht.

<sup>9)</sup> C. W. Shoppee, R. E. Lack und B. C. Newman, J. Chem. Soc. **1964**, 3388.

<sup>10)</sup> E. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S. 288, Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1966.

Man kann jedoch unter der Annahme, daß die Ketone **9** und **10** in ausreichender Menge enolisieren (Enolgehalt Aceton:  $4.5 \times 10^{-4}$ , Cyclohexanon:  $2 \times 10^{-2}$ )<sup>10a)</sup>, ein derartiges thermodynamisches Gleichgewicht über die gemeinsame Enolform herleiten. Hierbei ist es wahrscheinlich, daß die Konjugation zum Indol aromaten diese Enolform zusätzlich stabilisiert.

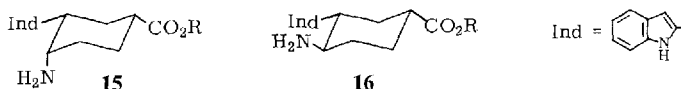
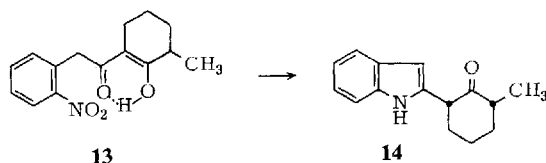
Aber auch unter der Annahme, daß in neutralem Medium die Bildung eines C-3-Anions auf Schwierigkeiten stößt, läßt sich die experimentell gefundene Produktverteilung über die Bildung von **9**, **10** aus **7** konstruieren. Das Diketon **7** ist vollständig enolisiert, bezüglich des aliphatischen Sechsrings bestehen zwischen **7** und der Enolform von **9**, **10** keinerlei Unterschiede. Beide Systeme bilden Konformere mit wechselnd äquatorialer und axialer Äthoxycarbonylgruppe. Addiert beim Schritt Diketon  $\rightarrow$  Indol zunächst die reaktiv erzeugte Aminogruppe an das Dicarbonsystem, so entsteht das Zwitterion **11**, und die hohe Acidität von C-3 erlischt. C-3 ist zunächst noch eben, erreicht jedoch bei Protonierung von oberhalb oder unterhalb der Doppelbindungsebene den pyramidalen Zustand. Da man zur Berücksichtigung aller Möglichkeiten die beiden konformer Grenzstrukturen (axiale, äquatoriale Äthoxycarbonylgruppe) protoniert, entstehen vier Moleküle, von denen zwei in der Wannenform existieren und infolge ihrer hohen Eigenenergie zum Endergebnis nicht nennenswert beitragen. Die beiden Sesselformen spiegeln jedoch das im Moment der Protonierung vorliegende energetische Gleichgewicht der Konformeren. Dieser Konstruktion liegt die Annahme zugrunde, daß der große Indolrest bei Bildung der C-3-Pyramide in der Ebene synplanar, also äquatorial, verbleibt. Bei dieser — kinetisch induzierten — Betrachtungsweise spielt es an sich keine Rolle, ob das Zwitterion **11** vor oder nach der Protonierung von C-3 zum Indol aromatisiert. Nimmt man die Aromatisierung als einen sehr schnell verlaufenden, da energetisch stark begünstigten Schritt vor der C-3-Protonierung an, so erhält man **12**, welches die gemeinsame Enolform von **9** und **10** darstellt.



Durch diesen stereoselektiven Schritt und die anschließende, der Konservierung dienende Oximierung wird das für die Synthese einzig brauchbare *cis*-Oxim **9a** in hoher Ausbeute erhalten. Er findet seine Parallele in der stereoselektiven Synthese des *cis*-Ketons **14** aus dem Diketon **13**. Hier konnte **14** in Substanz isoliert werden<sup>11)</sup>. Das *trans*-Isomere war unter der geringen Zahl von Nebenprodukten nicht sicher auszumachen. Da die axiale Methylgruppe eine höhere Konformationsenergie als die axiale Äthoxycarbonylgruppe hat, muß das *trans*-Isomere hier in noch geringerer Konzentration entstehen.

<sup>10a)</sup> Vgl. M. S. Newman, Steric Effects in Organic Chemistry, S. 444, John Wiley & Sons, Inc. New York 1956.

<sup>11)</sup> Beschreibung am Ende des Versuchsteils.



**9a** läßt sich durch katalytische Druckhydrierung in die beiden stereoisomeren Amine **15** und **16** überführen.

Das thermodynamisch instabilere **15** mit axialer Aminogruppe entsteht hierbei in besserer Ausbeute<sup>12)</sup> und kristallisiert aus dem eingengen Hydrierungsansatz direkt aus, wogegen **16** in Lösung verbleibt und nicht kristallin erhalten werden konnte. Jedoch ist das *N*-Acetylderivat fest.

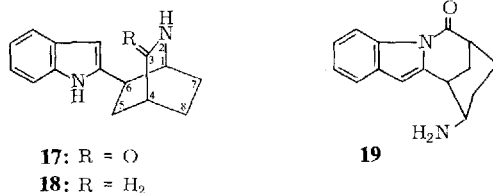
Tab. 3. Einige Eigenschaften von **15**, **16** und **17**

	$R_T^*)$	Schmp.	Acetyl-deriv.	Ausb. %
<b>15</b>	0.47	189°C	241°C	39
<b>16</b>	0.39	fl.	210°C	20
<b>17</b>	0.86	235°C	—	90 aus <b>15</b>

\*<sup>1)</sup> Methanol, DC-Kieselgel.

Als Derivat der *cis*-4-Amino-1-cyclohexancarbonsäure<sup>13)</sup> erleidet auch **15** beim Erhitzen Ringschluß zum Isochinuclidon **17**, dem 6-(2-Indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]-octan-3-on (Ausb. nahezu quantitativ). **16** bleibt unter diesen Bedingungen unverändert. Man kann für den Cyclisierungsansatz das Gemisch **15/16** einsetzen und isoliert nach Behandlung mit Säure **16**, das frei von **15** ist. Das neutrale Lactam, in Chloroform schwerlöslich, läßt sich durch Digerieren damit rein erhalten.

Die Carbonylbande in **15** ( $1716\text{ cm}^{-1}$ ) ist in **17** nach  $1666\text{ cm}^{-1}$  verschoben, dem Wert für 6gliedrige Lactame. Bei dieser Lactamisierungsreaktion, die zu einer Cyclohexanwanne führt, ist eine ebenfalls mögliche Ausweichreaktion zu diskutieren:



<sup>12)</sup> Vgl. F. Zymalkowski, Katalytische Hydrierung im organisch chemischen Laboratorium, S. 3 und 69ff, Ferd. Enke Verlag, Stuttgart 1965.

<sup>13)</sup> W. Schneider und R. Dillmann, Chem. Ber. **96**, 2377 (1963).



der unter Äthanolabspaltung erfolgende Angriff der Estergruppe an die Indol-NH-Gruppe oder — sterisch gleichwertig — an die Indol-3-Stellung würde zu einem weniger gespannten, diaxial substituierten Sessel führen (19).

Der Ringschluß im Sinne von 17 und damit die Bildung eines Azabicyclo[2.2.2]-octansystems ist jedoch dem NMR-Spektrum zu entnehmen (Abb. 4): 4 aromatische Protonen, dazu das austauschbare Indol-NH sind im Bereich  $\delta$  6.8–7.8 ppm auszumachen. Bei  $\delta$  6.1 ppm erscheint das Singulett des Indol-3-H, während bei  $\delta$  3.7 das 1-H, bei  $\delta$  3.12 ppm das 6-H angezeigt werden. Nicht eindeutig ist das Signal für 4-H zuzuordnen, da im erwarteten Bereich mehrere Signale erscheinen. Die Protonen an C-5, C-8 und C-7 ergeben gemeinsam weitgehend ein „Singulett“, wie es auch am unsubstituierten Lactam der 4-Amino-1-cyclohexancarbonsäure beobachtet wird. Durch dieses Modell erfolgte auch die Zuordnung von 1-H, denn dieses Proton gibt auch in analogen Beispielen<sup>14)</sup> ein Signal um  $\delta$  4.0 ppm. Das sekundäre Amidproton endlich absorbiert bei  $\delta$  10.3 ppm.

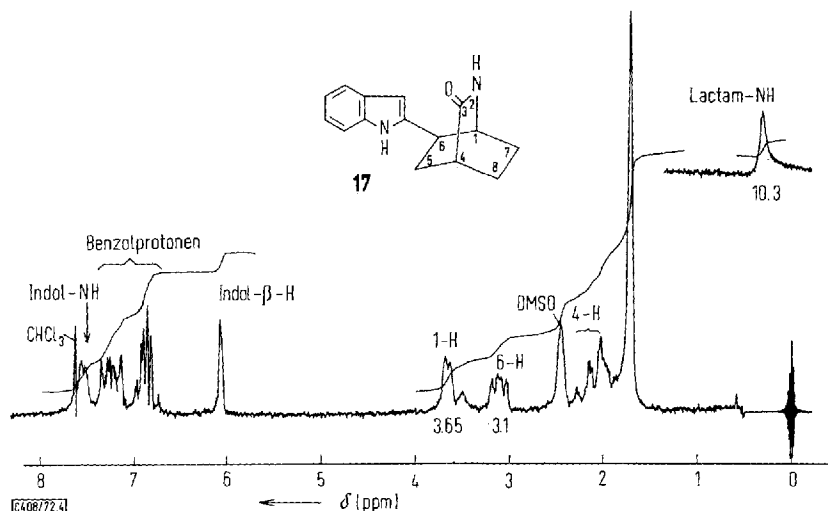
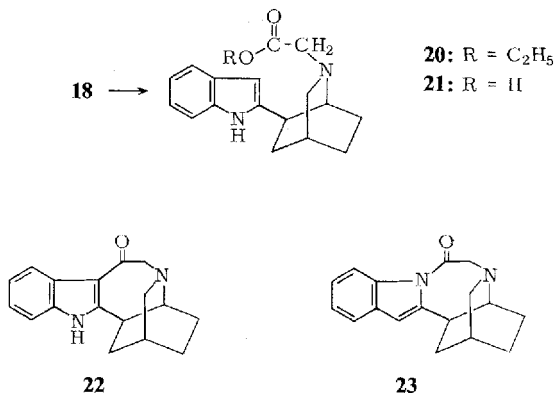


Abb. 4.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Isochinuclidin 17. Aufgenommen in  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$  (4:1), innerer Standard TMS. Gerät Varian AH 100. Das Lactam der 4-Amino-1-cyclohexancarbonsäure liefert im gleichen Lösungsmittel folgende Signale: 1-H  $\delta$  3.5 ppm, 4-H 2.35, NH 8.62

Verbindung 17 enthält nunmehr alle drei Asymmetriezentren in der natürlichen Anordnung. Die letzte Phase besteht in der Angliederung des Ringes C. Naheliegender wäre es, via Grammsynthese und Indolylessigsäure über einen zweiten Lactamringeschluß das Desäthylibogamin-Skelett zu vollenden. Aus Modellversuchen ergaben sich jedoch Schwierigkeiten, die zu einem Syntheseweg in umgekehrter Reihenfolge führten. 17 wurde mittels  $\text{LiAlH}_4$  in sehr guter, teilweise nahezu quantitativer Ausbeute in 18, das sauerstofffreie Isochinuclidin, übergeführt. Diese Verbindung ist fest, sie eignet sich jedoch in nicht ganz sauberem, noch flüssigem Zustand besser als in Reinform für die *N*-Alkylierung zu 20: Behandelt man 18 mit Bromessigester unter

<sup>14)</sup> J. P. Begue, M. Fetizon und G. Moreau, Bull. Soc. Chim. France 1969, (1) 157; Do Khak Manh Duc und M. Fetizon, ebenda 1966, 771.

Zugabe einer Hilfsbase, wie Äthyldicyclohexylamin, so erfolgt unter Erwärmung die erwünschte Reaktion. Der *N*-tertiäre Aminoester **20** läßt sich, ähnlich wie eine Hünig-Base, nur sehr schwer weiteralkylieren, so daß, trotz Anwendung eines Überschusses an Bromessigester, kaum ein quartäres Salz und **20** mit ca. 65% Reinausbeute erhalten werden kann. Wie für Aminosäureester charakteristisch, läßt sich **20** leicht zur Säure **21** verseifen, die selbst nicht analysenrein gewonnen, sondern als Rohprodukt mit Polyphosphorsäure cyclisiert wurde.



Auch bei dieser Cyclisierung ist denkbar, daß die Kondensation am Indol-NH angreift. Es müßte dann **23** entstehen, mit der Struktur eines 1,4-Diazepinons und möglicherweise pharmakologisch interessanten Eigenschaften. Die Reaktion erfolgt tatsächlich nicht einheitlich. Es lassen sich mehrere Produkte dünnschichtchromatographisch nachweisen. Die gesuchte Verbindung **22** enthält beide Indolpositionen besetzt, sie enthält eine zum Indolring konjugierte Carbonylgruppe in 3-Stellung, wodurch ein vinyloges Säureamidsystem entsteht. Die Carbonylaktivität sollte dadurch so stark abgeschwächt werden, daß normale Carbonylreaktionen (Oxim-, Dinitrophenylhydrazonbildung) ausbleiben müßten. Ferner darf **22** keine Zimtaldehydreaktion mehr eingehen.

Unter mehreren, teils zimtaldehydpositiven teils -negativen Flecken ließ sich eine Substanz mit ca. 10% Ausbeute isolieren, die alle oben genannten Kriterien erfüllte. Das UV-Spektrum der sehr stabilen, nicht luftempfindlichen Verbindung (in Abb. 1) ist nahezu deckungsgleich mit demjenigen des 8-Oxo-desäthylchanoibogamins, das wir früher synthetisiert hatten<sup>15</sup>. Es stimmt sehr weitgehend, was Extinktion und Wellenzahl betrifft, mit dem Absorptionsspektrum des 3-Indolcarbaldehyds<sup>15</sup> überein, dessen chromophores System **22** ja besitzt. Hierdurch wird auch bewiesen, daß der Ringschluß an das Indol aus der *cis*-Lage erfolgte. Die geringe Ausbeute bei der Ringschlußreaktion könnte zu dem Schluß führen, sterische Gründe würden einen glatten Reaktionsablauf verhindern. Der Ringschluß aus der *trans*-Lage wäre nur unter starker Ringspannung möglich. Wie *Huisgen* et al. zeigten<sup>16</sup>, kann man

<sup>15</sup> *J. D. Spencer*, *J. Chem. Soc.* **1956**, 3661; *G. F. Smith*, ebenda **1954**, 3844.

<sup>16</sup> *R. Huisgen*, *Neuere Beiträge zur Chemie mittlerer Ringe*, *Angew. Chem.* **69**, 341, insbes. S. 350 (1957).

die Konjugation eines aromatischen cyclischen Ketons als Kriterium für die Ringspannung insofern benutzen, als daß bei Mesomerieminderung zwischen Aromat und Carbonylgruppe infolge Ringspannung sowohl Extinktion als auch Wellenzahl in signifikanter Weise verändert werden. **22** liegt demnach weitgehend spannungsfrei vor.

Als vinyloges Säureamid läßt sich **22** mit  $\text{LiAlH}_4$  quantitativ zu **3** reduzieren. Unerwünschte Nebenreaktionen, wie sie bei Reduktion der isomeren 7-Oxo-Verbindung zum Enamin, dem 7,8-Dehydrodesäthylbogamin auftreten können, werden nicht beobachtet. Vielmehr gleichen die Daten der erhaltenen Verbindung den veröffentlichten Literaturwerten. Das UV-Spektrum enthält Abb. 1.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für großzügige Unterstützung.

## Experimenteller Teil

Die angegebenen  $R_F$ -Werte beziehen sich auf DC-Kieselgel.

1. *4-Morpholino-3-cyclohexen-1-carbonsäure-äthylester (6)*: Die Herstellung des Enamins erfolgt nach der Azeotrop-Methode: je 1 mol 4-Oxo-1-cyclohexancarbonsäure-äthylester<sup>4)</sup> wird mit 2 mol Morpholin und 100 ml Toluol ohne Katalysator über Nacht am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Die sich abscheidende wäbr. Phase enthält ca. 60% Morpholin. Überschüss., leichtflüchtige Bestandteile werden i. Wasserstrahlvak. (Bad 60–80°C) entfernt, der Rückstand wird i. Hochvak. nicht zu rasch fraktioniert, Sdp. 139 bis 142°C/0.5 Torr, Ausb. 85–87%. Die leichtgelbe Flüssigkeit erstarrt unter  $\text{N}_2$  im Eisschrank (Schmp. 26°C) und ist so beliebig lange haltbar. Die Gehaltsbestimmung erfolgte durch Titration mit  $\text{n}/10$  HCl gegen Methylrot.

2. *3-(2-Nitrophenylacetyl)-4-oxo-1-cyclohexancarbonsäure-äthylester (7)*: 0.11 mol (20 g) *o*-Nitrophenyllessigsäure werden in 100 ml absol. und alkoholfreiem Chloroform suspendiert. Man gibt 0.11 mol (13 g = 8.2 ml) Thionylchlorid sowie 20 Tropfen Dimethylformamid zu und erwärmt auf dem Wasserbad (35–40°C) solange, bis die Gasentwicklung nachgelassen hat und eine klare, meist rotbraune Lösung entstanden ist. Gelöste Gase werden durch einen mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und KOH getrockneten Luftstrom entfernt, das hierbei auf ca. 70 ml eingegengte Reaktionsgemisch wird mit  $\text{CHCl}_3$  obiger Qualität auf 100 ml aufgefüllt und kalt unter Rühren langsam in eine eisgekühlte Mischung von 0.1 mol (23.9 g) **6**, 0.15 mol (23 ml) Triäthylamin (pro synthese Merck) und 100 ml absol. und äthanolfreiem Chloroform getropft. Nach mindestens einstündigem Stehenlassen bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel i. Vak. vollständig entfernt und der dunkelbraune Rückstand mit 60 ml 5 N HCl versetzt. Das Acylenamin verseift über Nacht unter Rühren in der Kälte, man fügt 100 ml Wasser hinzu und schüttelt mit insgesamt ca. 200 ml Chloroform in mehreren Anteilen aus. Das Rohdiketon wird über eine Kieselgelsäule (35 × 400 mm) mit Chloroform, säurefrei, mit ca. 1% Äthanol oder 10% Essigester als Fließmittel gegeben. Das Keton verläßt unmittelbar nach minimalem Vorlauf die Säule, man kontrolliert durch Tüpfeln mit  $\text{FeCl}_3$ . Der nach Eindampfen hinterbleibende sirupöse Rückstand wird mit der gleichen Menge Äthanol verrieben. Man erhält Kristalle vom Schmp. 73°C, die Ausb. steigt durch Aufarbeiten der Mutterlauge — Fälln restlichen Diketons als  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Komplex — auf 89–90% (29.5 g).

*$\text{Cu}^{\text{II}}$ -Komplex*: Die Mutterlauge wird mit Äthanol auf das 4fache Volumen verdünnt. Man tropft unter Schütteln eine gesätt. wäbr. Lösung von 1 g  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Acetat zu. Die Mischung färbt sich fast schwarz, während auf Anreiben unter gleichzeitiger Aufhellung ein feinkristalliner

Bodensatz gebildet wird. Nach 2 h wird abgesaugt und der graugrüne Niederschlag mit Äthanol/Äther gewaschen. 5 g davon werden mit 100 ml Äther (oder Chloroform) und 100 ml 5 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5 min kräftig geschüttelt, die hellbraungelbe Chloroformlösung wird gewaschen, eingeeengt und zur Entfernung geringer Verunreinigungen über eine kurze Kieselgelsäule gegeben. Man erhält 4.5 g 7. — IR (KBr): enolisierte Diketonbandengruppe 1570 bis 1640 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub> (333.3) Ber. C 61.25 H 5.75 N 4.20 Gef. C 61.18 H 5.72 N 4.33

3. 4-(Hydroxyimino)-3-(2-indolyl)-1-cyclohexancarbonsäure-äthylester (**9a**, **10a**): 0.1 mol (33.3 g) **7** werden in 500 ml Methanol aufgeschlämmt und nach Zugabe von 3 g Palladium/Kieselgur (5%) bei Raumtemp. und Normaldruck in einer Schüttelbirne hydriert. Nach ungefähr 3 h sind insgesamt 7 Liter H<sub>2</sub> aufgenommen, danach kommt die Reaktion zum Stillstand. Die fast farblose Lösung der Indolketone färbt sich in Gegenwart von Luftsauerstoff schnell rötlich, sie wird unmittelbar nach Abfiltrieren vom Katalysator mit 30 g Hydroxylaminhydrochlorid und 30 g Natriumacetat unter Rühren kurz aufgekocht. Nach Abkühlen löst man die Salze durch Zugabe von 400 ml Wasser, wobei sich das Gemisch der *cis/trans*-isomeren Oxime fest, mitunter ölig, abscheidet. Man nimmt in Chloroform (400–500 ml) auf und erhält 25 g Rückstand.

*Isolierung des cis-Oxims 9a*: Der Rückstand wird mit 200 ml Methanol verrührt, beim Anreiben kristallisiert das schwerlösliche **9a** in Form watteartiger feiner Nadeln nahezu quantitativ aus. Durch nochmaliges Umlösen erhält man ein analysenreines Produkt, Schmp. 201°C, Ausb. 17–21 g (56–67%), R<sub>F</sub> (CHCl<sub>3</sub>/Essigester 1:1) 0.72, positive Zimtaldehydreaktion auf Indole. — UV (MeOH): λ<sub>max</sub> 272 nm (lg ε 3.896), 278, 281 (3.891), 289 (3.789).

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (300.4) Ber. C 67.98 H 6.71 N 9.33 Gef. C 67.79 H 6.70 N 9.00

*Isolierung des trans-Oxims 10a*: Nach Abtrennung des *cis*-Oxims wird dessen Mutterlauge auf ca. 1/3 eingeeengt und vorsichtig bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt. Im Eisschrank, danach in der Tiefkühltruhe, erfolgt Kristallisation, die durch weitere Wasserzugabe vervollständigt wird. Man erhält ein rötliches Granulat mit noch ca. 20% *cis*-Oxim, hiervon durch Umlösen nicht zu befreien. Man löst einen Teil der erhaltenen 3–4 g (9–13%) in CHCl<sub>3</sub>/Essigester (1:1) und trägt mit einer Belastung von 0.8 mg/cm auf Kieselgel-Dickschichtplatten (1.5 mm) auf. Neben *cis*-Oxim (R<sub>F</sub> 0.72) erhält man als Hauptbande das *trans*-Oxim (R<sub>F</sub> 0.62), in einigen Fällen isoliert man auch das Azepin **8** (R<sub>F</sub> 0.66). Das durch Abkratzen, Eluieren mit 90proz. Methanol und Umlösen aus 90proz. Methanol gewonnene Oxim **10a** ist eine farblose, in schuppigen Blättchen, teils in Nadeln, kristallisierende Verbindung, Schmp. 173–174°C, leichtlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln.

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (300.4) Ber. C 67.98 H 6.71 N 9.33 Gef. C 67.66 H 6.49 N 8.67

*Isolierung von 11-Oxo-2,3,4,5,10,11-hexahydro-1H-dibenzo[b,f]azepin-2-carbonsäure-äthylester (8)*: In Fällen, wo **8** in größeren Mengen auftritt, kann folgende einfache Isolierungsmethode angewendet werden. Nach Einengen der Mutterlauge von **9a** bis zur sirupösen Konsistenz wird mit ca. 3–4 Volumenteilen Äther versetzt und angerieben. **8** fällt hierbei kristallin an und wird nach Absaugen aus Methanol umgelöst. Farblose, feine Schüppchen, Schmp. 205°C, Ausb. bis 15%. (Aus den Mutterlauge kann man, wie oben angegeben, **10a** isolieren.)

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (285.3) Ber. C 71.56 H 6.71 N 4.91 Gef. C 71.43 H 6.55 N 4.60

4. *cis/trans*-4-Amino-3-(2-indolyl)-1-cyclohexancarbonsäure-äthylester (**15/16**): 15 g **9a** werden in 500 ml absol. ketonfreiem Äthanol aufgeschlämmt und nach Zugabe von 30 g Raney-Nickel bei 30°C und 100 atü im Rührautoklaven hydriert. Mit Schnellauführer

wird in 12 h die ber. Menge  $H_2$  aufgenommen, eine Weiterhydrierung im Indolteil ist unter diesen Bedingungen nicht zu befürchten. Das nach Abfiltrieren des Katalysators und Verreiben des Lösungsmittels hinterbleibende grünliche Öl wird mit 60 ml Äthanol/2 N HCl (1:1) gründlich in der Kälte verrieben, nach Zugabe von weiteren 100 ml N/5 HCl wird zur Entfernung nichtbasischer Anteile mehrmals mit Äther in der Kälte ausgeschüttelt. Man fällt aus der wäßr. Lösung die Amine mit konz. Ammoniak und nimmt mit Chloroform auf. Daraus hinterbleiben 9.3 g (65%) Amin.

*Gewinnung des cis-Isomeren 15:* Der bald erstarrende Rückstand der Chloroformextraktion liefert aus wenig siedendheißem Methanol in der Kälte schuppige Blättchen vom Schmp.  $189^\circ C$ , Ausb. 5.6 g (60% des Isomerengemisches),  $R_F$  (Methanol) 0.47.

$C_{17}H_{22}N_2O_2$  (286.4) Ber. C 71.30 H 7.74 N 9.78 Gef. C 71.50 H 7.36 N 9.62

*N-Acetylderivat von 15:* Schmp.  $241^\circ C$ . — IR (KBr): Amid  $1675\text{ cm}^{-1}$ .

$C_{19}H_{24}N_2O_3$  (328.4) Ber. C 69.49 H 7.43 N 8.53 Gef. C 69.44 H 7.43 N 8.52

*Gewinnung des trans-Isomeren 16:* Die Mutterlauge von **15** enthält neben wenig **15** hauptsächlich das *trans*-Amin **16**. Es kristallisiert nicht und läßt sich in kleiner Menge durch Dickschichtchromatographie weitgehend rein erhalten. Nahezu frei vom *cis*-Isomeren erhält man die Verbindung auch in größerer Menge durch den unter 5. beschriebenen Lactamierungsprozeß des Isomerengemisches. Ausb. 2.8 g,  $R_F$  (Methanol) 0.39.

*N-Acetylderivat von 16:* Schmp.  $210^\circ C$  (Methanol).

$C_{19}H_{24}N_2O_3$  (328.3) Gef. C 69.85 H 7.56 N 7.99

5. *6-(2-Indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on (17):* 9 g des Amingemisches **15/16** werden unter  $N_2$  auf  $220^\circ C$  (Bad) erhitzt. Nach kurzer Zeit beginnt Gasentwicklung, nach ca. 30 min ist die Reaktion beendet. Das gebildete **17** wird in heißem Methanol aufgenommen und kristallisiert langsam in der Tiefkühltruhe in Form farbloser Schuppen oder Nadeln. Aus der Mutterlauge läßt sich durch Säurebehandlung der Rest Lactam von basischem *trans*-Amin abtrennen. **17** ist relativ schwerlöslich in Methanol, Äthanol, Äther und Chloroform, Schmp.  $235^\circ C$  (Methanol),  $R_F$  (Methanol) 0.86, (Essigester) 0.22, Ausb. 3.9 g (86%, berechnet auf 60% *cis*-Anteil des Amingemisches). — IR (KBr): Lactam  $1660\text{ cm}^{-1}$ .

$C_{15}H_{16}N_2O$  (240.3) Ber. C 74.97 H 6.71 N 11.66 Gef. C 75.11 H 6.85 N 11.54

6. *6-(2-Indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan (18):* 2.4 g (0.01 mol) **17** werden in 100 ml absol. Tetrahydrofuran mit 1 g  $LiAlH_4$  3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach vorsichtiger Zugabe von 15 ml Wasser wird abfiltriert und mehrmals mit insgesamt 150 ml 80proz. Methanol gewaschen. Die organischen Phasen werden eingeeengt, mit Wasser verdünnt und dreimal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Beim Abdampfen des Extraktes hinterbleibt ein gelbliches Öl, welches alsbald kristallisiert, Schmp.  $162^\circ C$  (Petroläther, Äthanol), Ausb. 1.9 g (84%),  $R_F$  (Dimethylformamid) 0.4, (Methanol) 0.1. Zur Analyse gelangte das aus Dimethylformamid/Wasser in derben orangefarbenen Nadeln anfallende Pikrat, Schmp.  $217^\circ C$  (Zers.). Die Verbindung färbt sich oberhalb  $100^\circ C$  hellgelb.

$C_{15}H_{19}N_2[C_6H_2N_3O_7$  (455.4) Ber. C 55.38 H 4.64 N 15.38 Gef. C 55.59 H 4.64 N 15.63

7. *2-(Äthoxycarbonylmethyl)-6-(2-indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan (20):* 1.13 g (0.05 mol) rohes, noch nicht kristallisiertes **18** werden unter Zugabe von 1 g Äthylidicyclohexylamin mit 1 g Bromessigsäure-äthylester vermischt. Ist das eingesetzte **18** bereits kristallisiert, so wird es in Chloroform gelöst, die beiden anderen Komponenten werden hinzugefügt, und das Lösungsmittel wird abgezogen. Die hinterbleibende homogene Masse wird nach 3 h mit Chloroform und Natriumcarbonatlösung behandelt, die organische Phase nach Waschen mit

Wasser eingeengt und über eine Kieselgelsäule mit Essigester gereinigt. Die erste Fraktion (Uvicord oder Tüpfelprobe mit Zimtaldehyd/HCl) ist ein Gemisch aus Bromessigester und **20**. Man trennt durch Verreiben mit 3 ml 5 N HCl, wobei das Hydrochlorid von **20** als farbloses Pulver ausfällt. Man saugt ab und wäscht mit wenig Äthanol/Äther (1:9). Die weitere Reinigung erfolgt durch Lösen in kaltem Wasser und Fällen mit konz. Salzsäure. Nach Trocknen über KOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Ausb. 960 mg (entspr. 860 mg Base, 55%), Schmp. 157°C (Hydrochlorid).  $R_F$  (Methanol) 0.75 (Hydrochlorid), (Essigester) 0.67 (Base).

C<sub>19</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>JCl (348.8) Ber. C 65.42 H 7.22 Gef. C 65.14 H 7.44

7a. 2-Carboxymethyl-6-(2-indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan (**21**): Zur heißen Lösung von 1.04 g (3 mmol) Hydrochlorid von **20** in wenig Methanol wird eine ca. 20proz. wäbr. Lösung von 0.56 g (10 mmol) KOH getropft. Man erwärmt noch ca. 1/2 h auf dem Wasserbad, wobei zugleich das Methanol verdunstet. Die Lösung trübt sich dann nicht mehr auf Zugabe von Wasser. Man stellt auf pH 6.5 ein und schüttelt mit Chloroform aus. Es hinterbleibt ein gelbliches Öl, welches beim Anreiben mit Äther kristallisiert. Die Festsubstanz läßt sich schwer rein erhalten.  $R_F$  (Methanol) 0.52.

8. 8-Oxo-desäthylbogamin (**22**): Zu 55 g Polyphosphorsäure „Merck“ (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> = 84%) fügt man unter Rühren bei 50°C in Anteilen 550 mg fein pulverisierte Säure **21** und steigert die Temp. im Verlaufe 1 h auf 90°C, nach weiteren 2 h auf 100°C. Der Ansatz färbt sich dunkelrot. Hierauf wird nach Abkühlen mit Eis/Ammoniak alkalisiert und mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt. Man erhält ein bräunliches Harz, welches auf dem Dünnschichtchromatogramm bei  $R_F$  0.67 (Methanol) einen zimtaldehyd-negativen Fleck zeigt. Man isoliert durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol, die Fraktion wird aus Methanol umgelöst. Ausb. 53 mg (10%) farblose Nadelchen oder Plättchen, Schmp. 271°C (Zers.) unter vorheriger Dunkelfärbung. — UV (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  245 nm (lg  $\epsilon$  4.15), 266 (3.99), 303 (4.01). — IR (KBr): Carbonyl 1590 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (266.3) Ber. C 76.66 H 6.81 N 10.52 Gef. C 76.29 H 6.92 N 10.75

9. Desäthylbogamin (**3**): 133 mg (5 mmol) **22** werden in 20 ml absol. Tetrahydrofuran portionsweise mit 100 mg LiAlH<sub>4</sub> versetzt. Die Reaktion beginnt sofort unter Aufbrausen. Man hält 2 h bei Siedetemp., zersetzt danach mit 2 ml Wasser, filtriert, wäscht mit 100 ml 80proz. Methanol gut aus, engt die organischen Phasen ein, verdünnt mit Wasser und nimmt in Chloroform auf. Der gelbliche Rückstand erstarrt bald, Ausb. 112 mg (89%), Schmp. 187°C (Petroläther und Äthanol).  $R_F$  0.15 (Methanol), 0.61 (Dimethylformamid). — UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  283 nm (lg  $\epsilon$  3.98), 291 (3.94).

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> (252.4) Ber. C 80.51 H 8.11 N 11.30 Gef. C 80.91 H 7.99 N 11.10

10. 2-Methyl-6-(*o*-nitrophenylacetyl)cyclohexanon (**13**): 18 g 6-Methyl-1-morpholino-1-cyclohexanon (0.1 mol) in 100 ml absol. Methylenchlorid werden mit zunächst 3 ml Triäthylamin versetzt. In die auf 0°C gekühlte Mischung läßt man im Verlaufe von 2 h *o*-Nitrophenylacetylchlorid (aus 20.0 g Säure) in 100 ml Methylenchlorid zutropfen. Nach jeweils 25 ml Säurechloridlösung werden weitere 5 ml Triäthylamin zugegeben (insgesamt 23 ml = 15 g, 0.15 mol). Man beläßt noch 3–5 h bei Raumtemp., zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab, fügt zu dem braunen, breiigen Rückstand, der noch etwas Triäthylamin enthält, 60 ml HCl (1:1) unter Umschütteln und bewahrt unter Rühren 12 h bei Raumtemp. auf. Das mit Methylenchlorid extrahierte Rohdiketon wird über eine kurze Kieselgelsäule mit Methylenchlorid als Laufmittel gegeben (Tüpfelprobe mit FeCl<sub>3</sub>!). Man erhält über das CuII-Komplexsalz im Mittel 50% an gelblichweißem Diketon von Schmp. 120°C (Methanol).

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (289.3) Ber. C 66.42 H 6.62 N 4.84 Gef. C 66.31 H 6.50 N 5.01

11. *cis*-2-(2-Indolyl)-6-methylcyclohexanon (**14**): 5.5 g **13** werden in 200 ml Methanol mit 10–15 g Raney-Nickel (Degussa) bei Raumtemp. und Atmosphärendruck bis zur vollständigen Beendigung der H<sub>2</sub>-Aufnahme (24 h) hydriert. Man trennt vom Katalysator und engt ein, wobei bereits weiße Nadeln ausfallen, die nochmals aus Methanol umgelöst werden. Ausb. 3.0 g (65%). Durch Aufarbeiten der Mutterlauge, die nur geringe Mengen anderer Verbindungen enthält, läßt sich die Ausb. auf 80% steigern. Schmp. 124°C.

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO (257.3) Ber. C 74.68 H 7.44 N 5.44

Gef. C 74.57 H 7.12 N 5.39

Massenspektrum: M<sup>+</sup> Ber. 257.14157 Gef. 257.1415

[408/72]