

Beiträge zur Chemie des Indols, V¹⁾
Synthesen in der Iboga-Reihe, II¹⁾

8-Oxodesäthylbogain und Desäthylisobogain

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 18. Dezember 1972

5-Methoxy-2-nitrophenylacetylchlorid liefert mit dem Morpholin-Enamin von 4-Oxo-1-cyclohexancarbonsäure-äthylester das Diketon **7**, welches nach katalytischer Hydrierung und Behandlung mit Hydroxylamin das Stereoisomerengemisch der Oxime der Indolketone **8** und **9** ergibt. Aus dem **8**-Oxim entsteht durch katalytische Druckhydrierung bevorzugt das *cis*-Amin **11**, welches unter N₂ das Isochinclidon **12** liefert. Unter CO₂ dagegen bildet sich in beträchtlicher Menge die *N*-Acylindolylverbindung **14**. Reduktion des Isochinclidons mit LiAlH₄, Umsetzung mit Bromessigester und Polyphosphorsäure-Cyclisierung lassen in mäßiger Ausbeute das 8-Oxodesäthylbogain **16** entstehen. Aus dem Isochinclidin **13** und Acetaldehyd entsteht in innermolekularer Mannich-Reaktion das Desäthylisobogain (**6**).

Contributions to the Chemistry of Indole, V¹⁾
Syntheses in the Iboga-Series, II¹⁾

8-Oxodeethylbogaine and Deethylisobogaine

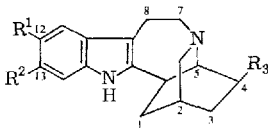
5-Methoxy-2-nitrophenylacetyl chloride reacts with the morpholine-enamine of ethyl 4-oxo-1-cyclohexanecarboxylate to give the diketone **7**. Catalytic hydrogenation of **7** and treatment with hydroxylamine yields the oximes of the stereoisomers of the indole ketones **8** and **9**. Catalytic hydrogenation of the oxime of **8** under pressure preferably yields the *cis*-amine **11**, which cyclizes under N₂ to form the isoquinuclidone **12**. Under CO₂, however, the *N*-acylindole **14** is formed in considerable amounts. Reduction of the isoquinuclidone **12** with LiAlH₄ followed by treatment with ethyl bromoacetate and PPA-cyclization leads to the 8-oxodeethylbogaine **16** in poor yield. Isoquinuclidine **13** and acetaldehyde react *via* intramolecular Mannich condensation to give deethylisobogaine (**6**).

In *Tabernanthe iboga* und anderen Pflanzengattungen kommt das Ibogamin (**1**) vergesellschaftet mit den in Position 12 und 13 methoxylierten Nebenalkaloiden Ibogain (**2**), Tabernanthin (**3**) und Ibogalin (**4**) vor.

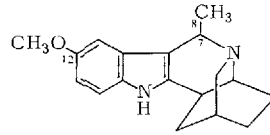
Bisherige Synthese-Routen zum Aufbau des Iboga-Skeletts bedienten sich entweder bereits vorgebildeter Indolabkömmlinge wie Indol-3-essigsäure²⁾, Tryptamin oder

¹⁾ IV. und I. Mittel.: P. Rosenmund, W. H. Haase, J. Bauer und R. Frische, Chem. Ber. 106 1459 (1973), vorstehend.

²⁾ J. W. Huffman, C. B. S. Rao und T. Kamiya, J. Am. Chem. Soc. 87, 2288 (1956); J. Org. Chem. 32, 697 (1967).

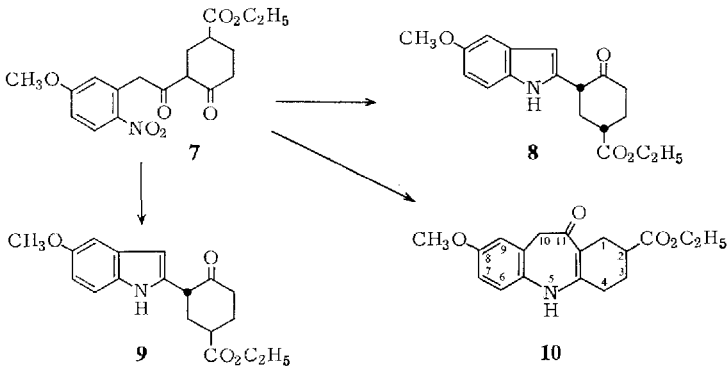


	R ¹	R ²	R ³
1	H	H	C ₂ H ₅
2	CH ₃ O	H	C ₂ H ₅
3	H	CH ₃ O	C ₂ H ₅
4	CH ₃ O	CH ₃ O	C ₂ H ₅
5	CH ₃ O	H	H

**6**

Tryptophol³⁾ oder führten den Indolchromophor mittels der Fischerschen Indolsynthese⁴⁾ in der letzten Phase ein. Diese Methodik kann für die Synthese der methoxy-substituierten Iboga-Alkaloide nicht die optimale sein, da bereits die Edukte (Methoxyindolessigsäure, -tryptamin) zur Herstellung einer Reihe von Stufen bedürfen und infolge ihrer Empfindlichkeit nicht unbegrenzt lagerfähig sind. Desgleichen macht die Fischersche Indolsynthese mit methoxysubstituierten Phenylhydrazinen oftmals im Vergleich zu dem nicht substituierten Grundkörper Schwierigkeiten. Zur Darstellung der kernsubstituierten Indole bedient man sich vielfach mit Vorteil der Reissert-Synthese. Wir haben uns die Frage gestellt, ob unsere der Reissertschen ja verwandte Indolsynthese geeignet sein könnte, die Darstellung komplizierter methoxyierter Indolabkömmlinge vom Iboga-Typ zu ermöglichen.

Die vorliegende Studie beantwortet diese Frage mit der Synthese neuer Verbindungen mit vollständigem Desäthylibogainskelett **5** und dem gedanklich durch Ringverengung aus dem Desäthylibogain hervorgegangenen γ -Carbolinderivat Desäthylisobogain (**6**).



³⁾ G. Büchi, D. L. Coffen, K. Kocsis, P. E. Sonnet und F. E. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 2073 (1965); W. Nagata, S. Hirai, T. Okumura und K. Kyozo, ebenda **90**, 1650 (1968).

⁴⁾ S. I. Sallay, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6762 (1967); M. Ikezaki, T. Wakamatsu und Y. Ban, *Chem. Commun.* **1969**, 88; R. Augustine und W. C. Pierson, *J. Org. Chem.* **34**, 1070 (1969).

Hierzu legten wir die gleiche, bereits beim Desäthylibogamin erfolgreich beschrittene Route¹⁾ zugrunde. Das Säurechlorid der 5-Methoxy-2-nitrophenyllessigsäure⁵⁾ reagiert mit dem Morpholin-Enamin des 4-Oxo-1-cyclohexancarbonsäure-äthylesters⁶⁾ zum Diketon **7** in 65 proz. Ausbeute.

Bei der katalytischen Reduktion der Nitro- zur Aminogruppe in der folgenden Stufe stört mitunter eine gelbe, nicht identifizierte Nebensubstanz. Hier reagiert Pd empfindlicher als Raney-Nickel, das auch weniger reines Diketon hydriert, doch sinken die Ausbeuten dann stets ab, ohne daß ein eindeutiger Grund nachgewiesen werden konnte.

Bei dieser Reduktion besteht grundsätzlich -- wie in der vorhergegangenen Mitteilung näher ausgeführt -- die Möglichkeit zur Ausbildung dreier verschiedener Individuen im Zuge der simultan erfolgenden innermolekularen Kondensation. Erfolgt die Wasserabspaltung mit der der Aminogruppe nächstgelegenen Ketogruppe des β -Dicarbonylsystems, so erhält man zwei stereoisomere Indolketone, wobei das *cis*-Keton **8** aus energetischen Gründen -- reversibler, thermodynamisch gesteuerter Mechanismus vorausgesetzt -- gegenüber dem *trans*-Keton **9** in höherer Ausbeute entstehen muß. Die intramolekulare Wasserabspaltung mit der entfernter liegenden Carbonylgruppe sollte dagegen zu einem Benzazepinon (**10**) mit vinyloger Säureamidstruktur⁷⁾ führen.

Die Indolketone **8** und **9** haben zwei Zentren, die miteinander reagieren können: die nucleophile β -Position und die elektrophile Carbonylgruppe. Es ist daher zu erwarten, daß diese Verbindungen empfindlich sind. Hinzu kommt eine erhöhte Oxidationsneigung des mit einem Elektronendonator versehenen Überschlußaromaten Indol. Die Luftempfindlichkeit des rohen Hydrieransatzes ist tatsächlich beträchtlich, er verfärbt sich außerordentlich rasch von fast farblos nach tiefrot.

Deshalb überführten wir, wie bereits früher¹⁾, die Rohketone unmittelbar in die Oxime. Das Oxim von **8** kann aufgrund seiner außerordentlichen Schwerlöslichkeit leicht von allen Begleitsubstanzen abgetrennt werden.

Die Mutterlauge enthält unter anderem das Oxim der *trans*-Verbindung **9**, welches weitaus instabiler und leichter löslich ist und nicht rein gewonnen werden konnte. Das zu erwartende Azepinon **10** konnten wir ebenfalls in geringer Menge erhalten.

Die Ausbeute an **8**-Oxim liegt mit ca. 50% im Rahmen der von uns auch in der Desäthylibogaminreihe gefundenen. Das Oxim ist in reinem Zustand recht stabil, lediglich über einen längeren Zeitraum hinweg färben sich die Kristalle leicht rosa.

Das stereoselektiv gebildete und als Oxim isolierte **8** enthält die für die Synthese des Iboga-Skeletts einzig brauchbare *cis*-Anordnung am Cyclohexanring. Die Überführung der Oximgruppe in die primäre Aminogruppe gelingt durch katalytische Druckhydrierung; wegen der ausgeprägten Schwerlöslichkeit des Oxims muß in Suspension gearbeitet werden. Von den resultierenden *cis/trans*-isomeren Aminen fällt das *cis*-

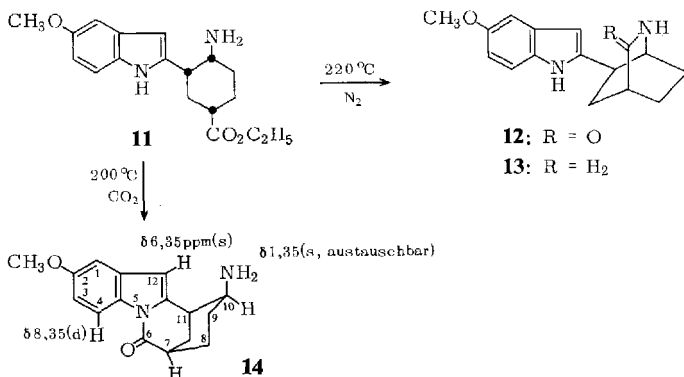
⁵⁾ Wir danken der Fa. E. Merck, Darmstadt, für die Mithilfe bei der Darstellung einer größeren Menge dieser Verbindung.

⁶⁾ J. P. Begue, M. Fetizon und G. Moreau, Bull. Soc. Chim. France **1969**, 157, **1969**, 781.

⁷⁾ P. Rosenmund und W. H. Haase, Chem. Ber. **99**, 2504 (1966).

Amin **11** aus dem Hydrieransatz bei leichtem Einengen kristallin aus. Das *trans*-Amin jedoch ist so zersetzlich, daß Versuche, es in Substanz oder in Form eines *N*-Acetyl- oder *N*-Tosylderivates zu isolieren, scheiterten.

Die Ausbeute an **11** ist stark von den Versuchsbedingungen abhängig. Kleinere Hydrieransätze gelingen besser als größere, man erhält in günstigen Fällen ca. 70%.



Beim Erwärmen von **11** auf 220°C unter N₂-Atmosphäre bilden sich ca. 90% des Isochinuclidons **12**. Führt man den Ringschluß nicht unter N₂, sondern unter CO₂-Atmosphäre durch, so erhält man neben **12** mit etwa 40% Ausbeute eine Verbindung mit basischen Eigenschaften. Laut Massenspektrum und quantitativer Analyse ist diese Verbindung **14** isomer zu **12**.

Basispeak im Massenspektrum von **14** ist das Bruchstück M – 17, entstanden durch Abspaltung einer primären Aminogruppe in Form von NH₃. *m/e* 224 (M – 46) bedeutet Verlust von CO, NH₃ und H, während *m/e* 214 (M – 56) der Eliminierung des Bruchstückes C₃H₆N, des diaxial angegliederten Sessels, zuzuschreiben ist.

Das NMR-Spektrum (CDCl₃) befindet sich mit der Struktur **14** gleichfalls im Einklang. Das Fehlen der Esteräthyl-Signale deutet auf eine Kondensationsreaktion, bei δ 1.35 ppm erscheint das Singulett der beiden Aminoprotonen (mit D₂O austauschbar), das etwas nach tieferem Feld verschobene Signal des Indol-β-H liegt bei δ 6.35 ppm. Im normalen Bereich aromatischer Protonen erscheinen nur zwei Protonen (δ 6.8 bis 7.3 ppm), während ein weiteres Proton als Dublett (*J* = 7 Hz) bei δ 8.3 ppm angezeigt wird. Die Verschiebung dieses Signals nach tieferem Feld wird zwanglos erklärt durch die Wirkung der synplanaren Acylcarbonylgruppe am Indol-N. Die Kopplungskonstante deutet auf aromatische *o*-Kopplung, somit kann es sich hierbei nur um 4-H handeln.

N-Acylindole haben eine „energiereiche“ Säureamidbindung durch Einschränkung der normalen Säureamidmesomerie, infolgedessen erscheint im IR von **14** die Carbonylschwingung kurzzeitig bei 1697 cm⁻¹ 8).

Auch das UV-Spektrum bekräftigt die angenommene Struktur eines *N*-Acylindols. Der Indolchromophor erscheint modifiziert mit Schulter bei 310, Maxima bei 298 und 253 nm 8).

8) Vgl. T. A. Geissman und A. Armen, J. Am. Chem. Soc. **74**, 3916 (1952).

Diese Ausweichreaktion bei Verwendung von CO_2 anstelle von N_2 bei der Lactamierung erscheint interessant. Die Gründe mögen in folgendem liegen:

1) Anstelle des Cyclohexanringes in Wannen-Form bei **12** enthält **14** einen diaxial substituierten Cyclohexanring in Sessel-Form,

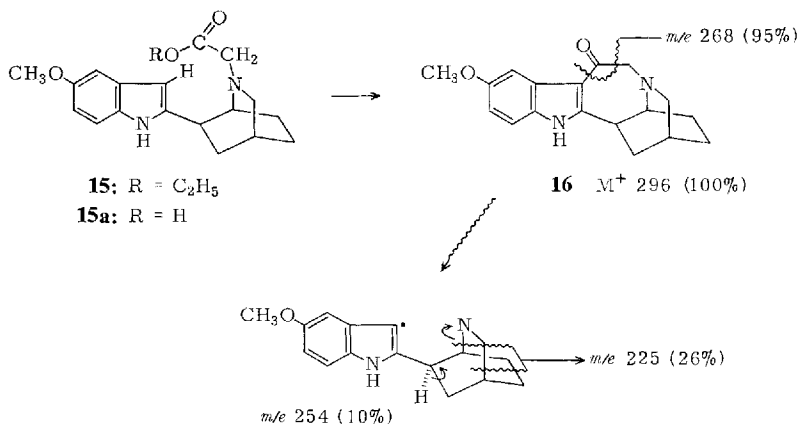
2) die Nucleophilie des Indol-N wird durch Einführung eines Methoxysubstituenten in den Aromaten erhöht,

3) CO_2 deaktiviert die primäre Aminogruppe reversibel durch Carbamidsäurebildung.

Bezüglich der Ringe C und D entsteht eine der Mavacurin-Reihe verwandte Struktur.

12 läßt sich mittels LiAlH_4 fast quantitativ zum Isochinuclidin **13** reduzieren. Die neue Verbindung ist wesentlich luftempfindlicher als **12**, es ist zweckmäßig, **13** als kristallines Rohprodukt sofort weiterzuverarbeiten. Die Umsetzung mit Bromessigester liefert — mit Äthyldicyclohexylamin als Hilfsbase — den Aminosäureester **15**, der durch Säulenchromatographie gereinigt und so kristallin erhalten werden konnte.

Der nun folgende Cyclisierungsschritt in die β -Indolposition ist der kritischste der gesamten Synthese. Man setzt hierzu die aus dem Ester **15** durch Verseifung gewonnene Säure **15a** ein. Bei der Behandlung mit Polyphosphorsäure tritt — unter allen Bedingungen — eine solche Fülle von Produkten auf, daß **16**, das 8-Oxodesäthylbogain, nur mit ca. 6% Ausbeute erhalten wird. Die Struktur der Verbindung konnte eindeutig aus den Spektren abgeleitet werden.



Das UV-Spektrum gleicht — unter Berücksichtigung der Verschiebung durch die Methoxygruppe — völlig demjenigen des 8-Oxodesäthylbogamins, im IR erkennt man (Bandengruppe bei 1600 cm^{-1}) das ins Langwellige verschobene vinyloge Säureamid-system.

Im Massenspektrum ist der Molekülpeak gleich dem Basispeak (*m/e* 296, C₁₈H₂₀N₂O₂). Mit 95% Intensität wird CO aus dem 7-Ringsystem eliminiert, die 7-Ringbrücke selbst (*m/e* 254, C₁₆H₁₈N₂O) verschwindet. *m/e* 225 (C₁₅H₁₅NO) deutet einen zusätzlichen Zerfall des Azabicyclooctansystems an unter Abspaltung der stickstoffhaltigen Brücke.

Der Ringschluß in die β -Stellung des Indols beweist die *cis*-Lage des Indolkerns zur Azabicyclooctanbrücke. Damit müßte auch ein Ringschluß zwischen sek. Amin und β -Indolstellung nach Art einer Mannich-Reaktion möglich sein. Wir haben diese Reaktion bei **13** mit Acetaldehyd durchgeführt, weil hierdurch gleichzeitig ein Isomeres des Desäthylibogains entsteht, das man sich durch Ringverengung des 7-gliedrigen zum 6-Ring entstanden denken kann. Eine solche Ringverengung resultiert z. B. bei der Selenhydrierung des Iboga-Skeletts⁹⁾, wobei ein γ -Carbolinderivat entsteht. Auch die Reaktion von **13** mit Acetaldehyd, einfacher durchzuführen als die 7-Ringbildung, ist ein stereochemischer Beweis für die *cis*-Orientierung von Indol und Azabicyclooctanbrücke. Das erhaltene γ -Carbolinderivat **6** liefert, infolge des Fehlens reaktiver Zentren, keine Zimtaldehydreaktion mehr, die CH_3CH -Gruppierung läßt sich NMR-spektroskopisch nachweisen.

Das noch in **12** und **13** sichtbare Signal des Indol- β -H ist verschwunden, statt dessen treten zwei neue, leicht deutbare Signale auf: das Quartett eines Protons bei δ 4.25 und ein Dublett dreier Protonen bei δ 1.6 ppm. Diese beiden Signale gehören zusammen, wie durch Doppelresonanz bewiesen wird. Strahlt man die Frequenz des Signals bei δ 4.25 ppm ein, so fällt das Dublett bei δ 1.6 ppm zu einem Singulett zusammen. Damit gehören die beiden Signale dem eingetretenen Rest des Acetaldehyds an.

Diese Veröffentlichung sollte zeigen, daß methoxysubstituierte Indole auch komplizierterer Bauart nach unserer Indolsynthese darstellbar sind, und daß sich mit den Verbindungen arbeiten läßt, obgleich die Empfindlichkeit einiger Zwischenstufen Schwierigkeiten bereitet. Zum zweiten ergänzt diese Arbeit die 1. Mitteilung¹⁾ in dieser Reihe. Dort ausgearbeitete Schwerpunkte hatten hier weniger Bedeutung und umgekehrt. Die nächsten Veröffentlichungen dieser Reihe werden sich mit dem vollständigen Iboga-Gerüst, mit vier Asymmetriezentren, beschäftigen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sei für eine Sachbeihilfe gedankt.

Experimenteller Teil

1) 3-(5-Methoxy-2-nitrophenylacetyl)-4-oxo-1-cyclohexancarbonsäure-äthylester (**7**): 0.11 mol 5-Methoxy-2-nitrophenylessigsäure werden in ca. 100 ml absol. äthanolfreiem Chloroform suspendiert. Man gibt 0.11 mol (8.3 ml) frisch dest. Thionylchlorid sowie 20 Tropfen wasserfreies Dimethylformamid zu und erwärmt im Wasserbad (40–50°C) unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß, bis die Gasentwicklung nachgelassen hat und eine rote, klare Lösung entstanden ist (4–5 h). Zur Entfernung gelöster Gase leitet man während 30 min einen trockenen Luftstrom durch die Mischung, füllt auf 100 ml mit absol. Chloroform obiger Qualität auf und tropft innerhalb von 3 h unter Rühren in eine eiskalte Lösung von 24 g 4-Morpholino-3-cyclohexen-1-carbonsäure-äthylester und 23 ml Triäthylamin in 100 ml absolut wasserfreiem Chloroform. Dabei darf die Temp. 10°C nicht überschreiten. Man läßt 12 h bei Raumtemp. stehen, zieht danach das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer möglichst vollständig ab und versetzt die braunen, sirupartigen Rückstände unter ständigem Schütteln langsam mit 60 ml 5 N HCl (1:1). Die Temp. soll hierbei 30°C nicht übersteigen. Nach ca. 15 min setzt Kristallisation zu einem klebrigen Kristallkuchen ein, nach weiteren 5 h schüttelt man dreimal mit insgesamt ca. 250 ml Chloroform aus, dieses wiederum einmal mit Wasser. Man trocknet

⁹⁾ M. F. Bartlett, D. F. Dickel und W. I. Taylor, J. Am. Chem. Soc. **80**, 126 (1958).

mit Natriumsulfat, engt auf 100 ml ein und gibt über eine 50 × 500 mm-Kieselgelsäule mit Chloroform, wobei dunkle Begleitstoffe im oberen Teil der Säule verbleiben. Die Elution ist beendet, wenn eine Tüpfelprobe auf einer mit FeCl₃ getränkten Kieselgeldünnschichtplatte nur noch schwache Reaktion ergibt. Nach Einengen des Eluats bis zur sirupösen Konsistenz und Zugabe der dreifachen Menge Äthanol erscheint das Diketon in gelblichen Kristallen. Zur Gewinnung von farblosem Diketon empfiehlt sich die Verwendung von äthanolfreiem Chloroform zur Chromatographie. Ausb. 26.8 g (65%), Schmp. 108.5°C.

C₁₈H₂₁NO₇ (363.4) Ber. C 59.50 H 5.83 N 3.86 Gef. C 59.63 H 5.87 N 3.56

2) *cis-4-Hydroxyimino-3-(5-methoxy-2-indolyl)-1-cyclohexancarbonsäure-äthylester* (Oxim von **8**): 14.4 g farbloses Diketon **7** werden als Suspension in 500 ml Methanol bei Raumtemp. und Normaldruck mit ca. 10 g Pd/Kieselgur (5%) und Wasserstoff geschüttelt. Nach ca. 2 h sind 2.9 Liter H₂ aufgenommen. (Mit gelblichem Diketon dauert die Hydrierung über 24 h, die Ausb. an **8** ist dann sehr schlecht.) Die fast farblose Hydrierlösung wird rasch vom Katalysator abfiltriert und sofort mit je 14 g Hydroxylamin-hydrochlorid und Natriumacetat versetzt und solange gerührt, bis alles zu einem steifen Brei erstarrt ist. Nach 10 min saugt man ab und wäscht mit Methanol gut nach. Das Filtrat ist kräftig rot gefärbt und enthält u. a. das Oxim der *trans*-Verbindung **9**. Der Filtrerrückstand wird mit Methanol/Wasser (1:1) aufgeschlämmt, um anorganisches Salz zu lösen. Man saugt ab, wäscht mit Wasser, anschließend mit Methanol. Noch feucht wird das Oxim von **8** aus Dimethylformamid umkristallisiert (ca. 100 ml), indem man bei 80°C klar löst, Wasser bis zur Trübung hinzufügt und kurz bei 90°C wieder klärt. Nach Erkalten filtriert man und wäscht mit Methanol und Äther. Ausb. 7.5 g (50%), Schmp. 207°C (Zers.).

C₁₈H₂₂N₂O₄ (330.4) Ber. C 65.43 H 6.71 N 8.48 Gef. C 65.44 H 6.76 N 8.28

Das Rohfiltrat wird im Rotationsverdampfer eingengt, mit Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wird nach Trocknen mit Na₂SO₄ vollständig abgezogen und der tiefrote Rückstand mit 5 ml Methanol versetzt. Nach Zugabe von etwa 100 ml Äther fällt unreines Oxim von **9** (1–2 g), Schmp. 195–202°C, aus.

In einem weiteren Versuch wurden 26 g gelbliches Diketon in 500 ml Methanol mit 80 g methanolfeuchtem Raney-Nickel hydriert. Ber. H₂-Aufnahme 5.3 Liter, gefunden (nach 2 h) 5.2 Liter. Nach Oximierung und Aufarbeitung wie oben Ausb. 10 g (31%) Oxim von **8**.

3) *8-Methoxy-11-oxo-2,3,4,5,10,11-hexahydro-1H-dibenzo[b,f]azepin-2-carbonsäure-äthylester* (**10**): 800 mg Diketon **7** werden in 100 ml Methanol mit ca. 5 g Raney-Nickel über 24 h unter Normalbedingungen (20°C/760 Torr) hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator engt man auf ca. 5 ml ein und fällt **10** durch Reiben und Eiskühlung. Ausb. etwa 100 mg (15%), aus wenig Methanol weißglänzende Schuppen oder Nadeln, Schmp. 244°C.

Massenspektrum (135°C, 70 eV): M⁺ (40%) *m/e* Ber. 315.147048, Gef. 315.148;

C₁₅H₁₆NO₂ (100%) *m/e* Ber. 242.1181 Gef. 242.1195

C₁₈H₂₁NO₄ (315.4) Ber. C 68.55 H 6.71 N 4.44 Gef. C 68.31 H 6.56 N 4.38

4) *cis-4-Amino-3-(5-methoxy-2-indolyl)-1-cyclohexancarbonsäure-äthylester* (**11**): 8.5 g Oxim von **8** werden in 500 ml absol. ketonfreiem Äthanol mit 20–30 g Raney-Nickel bei 40°C und 50 atü H₂ 24 h unter Schnellauführung hydriert. Man filtriert heiß vom Katalysator ab und engt i. Vak. auf ca. 100 ml ein. Hierbei fällt das *cis*-Amin in Form farbloser Blättchen aus, das *trans*-Amin verbleibt in der Lösung. Umlösen aus Äthanol ergibt 5.34 g (62%). Es wurden bis 70% bei anderen Ansätzen erhalten. Schmp. 174°C.

C₁₈H₂₄N₂O₃ (316.4) Ber. C 68.33 H 7.65 N 8.86 Gef. C 68.31 H 7.68 N 8.56

5) *6-(5-Methoxy-2-indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on (12)*: 1.6 g *cis*-Amin **11** werden in einem Rohr 5 h auf 210°C erhitzt. über die Rohröffnung wird ein trockener Stickstoffstrom geleitet, um Sauerstoff fernzuhalten und gebildetes Äthanol zu vertreiben. Am Ende der Reaktion kristallisiert der zunächst flüssige Rohrinhalt. Umkristallisieren aus 50 ml siedendem Äthanol liefert 1.2 g (89%) Lactam **12** in derben, farblosen Kristallen vom Schmp. 240 bis 260°C (Zers.).

$C_{16}H_{18}N_2O_2$ (270.3) Ber. C 71.09 H 6.71 N 10.37 Gef. C 71.00 H 6.73 N 10.56

6) *6-(5-Methoxy-2-indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan (13)*: 0.5 g Isochinuclidon **12** werden in 2.5 ml absol. Tetrahydrofuran mit 0.3 g Lithiumaluminiumhydrid 24 h unter N_2 -Atmosphäre und Rückfluß gekocht. Der Überschuß an Reduktionsmittel wird vorsichtig mit 2 ml Wasser zersetzt. Man filtriert vom Aluminiumhydroxid ab, wäscht dieses mit 80proz. Methanol gut aus und dampft die vereinigten Filtrate ein. Der Rückstand wird mit Wasser und Chloroform digeriert, das Chloroform nach Abtrennen der wäßr. Phase mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vertrieben. Der Rückstand, ein gelbliches Öl, kristallisiert beim Anreiben mit Äther. Rohausb. 0.4 g (ca. 85%), Schmp. 183–187°C (aus Aceton/Wasser).

$C_{16}H_{20}N_2O$ (256.3) Ber. C 74.96 H 7.86 N 10.93 Gef. C 75.79 H 8.14 N 10.48

7) *6-(5-Methoxy-2-indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-essigsäure-äthylester (15)*: 3 g Isochinuclidin **13** werden mit 2.5 g Äthylidicyclohexylamin, 2 g Bromessigsäure-äthylester und 50 ml Chloroform vermischt. Der Ansatz wird 3 h bei 50°C gehalten, wobei das Hydrobromid des Äthylidicyclohexylamins ausfällt. Man filtriert, engt ein, nimmt den Rückstand, mit wenig Methanol auf und trennt auf einer Kieselsäule mit Methanol. Der Aminosäureester erscheint als erste Fraktion, mit wenig Bromessigester verunreinigt. Man kristallisiert aus 10 ml Äthanol um. Ausb. 2.1 g (50%), Schmp. 66°C.

$C_{20}H_{26}N_2O_3$ (342.4) Ber. C 70.15 H 7.65 N 8.18 Gef. C 70.15 H 7.76 N 8.01

8) *6-(5-Methoxy-2-indolyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-essigsäure (15a)*: 1.1 g des Esters **15** in 25 ml Methanol läßt man mit einer Lösung von 2 g KOH in 5 ml Wasser 4 h bei 60°C unter Stickstoffatmosphäre stehen, stellt sodann auf pH 6.5 ein und dampft i. Vak. zur Trockne ein. Aus dem Rückstand wird die Aminosäure mit Methanol extrahiert. Sie verbleibt nach Vertreiben des Extraktionsmittels als öligere Rückstand, der beim Verreiben mit Äther kristallisiert. Ausb. 1.0 g (100%). Die so erhaltene Säure ist nicht rein. Sie wird direkt zur Cyclisierung mit Polyphosphorsäure eingesetzt.

Kaliumsalz von 15a: Zur Neutralisation des alkalischen Verseifungsansatzes verwendet man die äquivalente Menge Kaliumhydrogencarbonat. Die Aufarbeitung erfolgt analog. Auch dieses Salz war nicht völlig rein zu erhalten.

9) *8-Oxodesäthylbogain (16)*: 100 mg Aminosäure **15a** werden unter N_2 mit 6 g Polyphosphorsäure („Merck“ 84proz.) bei 60°C verrührt. Man hält unter weiterem Rühren 1 h bei dieser Temp. und erhöht im Verlaufe von weiteren 30 min auf 80°C. Man zersetzt darauf mit 50 ml Eis/Wasser und neutralisiert mit Ammoniak. Der Chloroformauszug hinterläßt nach Trocknen mit Natriumsulfat einen kristallinen Rückstand, der dickschichtchromatographisch aufgetrennt wird. Mit Methanol als Laufmittel und 0.5 mm dicken Kieselsäuleplatten erhält man (R_F 0.65) ca. 5–7 mg (6%) **16**. Der Schmp. konnte nicht genau ermittelt werden (Zers.).

Massenspektrum: M^+ *m/e* Ber. 296.152469 ($C_{18}H_{20}N_2O_2$), Gef. 296.1529; 296 (100%), 268 (95%), 254 (10%), 225 (26%), 200 (42%).

10) *Desäthylisoibogain (6)*: 1 g rohes Indolylochinuclidin **13** wird mit 2 ml Paraldehyd 24 h unter N_2 bei 40°C in Eisessig als Lösungsmittel gehalten. Danach werden Lösungsmittel und überschüss. Aldehyd i. Vak. entfernt, der Rückstand wird mit 25 ml Wasser, danach mit

2 ml 2 N NaOH versetzt, die ausgeschiedene Base in Chloroform aufgenommen und dieses nach Trocknen mit Natriumsulfat verjagt. Der Rückstand, ein gelbliches Öl, kristallisiert nach Befeuchten mit Äther und schmilzt, mehrfach aus Aceton umgelöst, bei 215–217°C, Ausb. 250 mg (22%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7-H (q), δ 4.25 ppm; 7- CH_3 (d), 1.6. — Massenspektrum: M^+ m/e 282.1732 (100%), 268 (17%), 240 (30%), 200 (43%), 190 (33%).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (282.4) Ber. C 76.56 H 7.85 N 9.92 Gef. C 76.40 H 7.85 N 9.72

11) 10-Amino-2-methoxy-6-oxo-6,7,8,9,10,11-hexahydro-7,11-methanoazocino[1,2-*a*]indol (**14**): 8 g *cis*-Amin **11** werden unter CO_2 -Atmosphäre 4 h auf 200°C gehalten. Das Reaktionsprodukt wird mit 100 ml Methanol ausgekocht, wobei **14** in Lösung geht, **12** jedoch größtenteils ungelöst zurückbleibt. Die abgekühlte Lösung wird filtriert, das Filtrat an einer Kieselgelsäule in Methanol chromatographiert. Als Vorlauf erscheint das restliche Lactam **12** (R_F 0.7), als Hauptfraktion (R_F 0.17) das Isomere **14**, das aus Aceton/Wasser umgelöst wird. Ausb. 2.5 g **14** (37%), Schmp. 106°C, und 2.0 g **12** (30%).

IR (KBr): $\text{C}=\text{O}$ -Amid 1697 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4-H (d), δ 8.35 ppm; 12-H (s), 6.35, NH_2 (s), 1.35 (austauschbar). — Massenspektrum: M^+ m/e Ber. 270.13820 ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$), Gef. 270.1367; m/e 268 (17%), 253 (100%), 240 (43%), 224 (50%), 214 (42%), 190 (33%). — UV (Methanol, $c = 2.7 \cdot 10^{-5}$ mol/Liter): λ_{max} 253 (4.524), 298 (3.861), Schulter 310 (3.808).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (270.3) Ber. C 71.09 H 6.71 N 10.36 Gef. C 70.96 H 6.71 N 10.46

[456/72]