

Reaktionen an Indolderivaten, XIX¹⁾

Stereoselektive Cyclisierungen in der Indolreihe

Heinz Rischke, John D. Wilcock und Ekkehard Winterfeldt

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität Hannover,
D-3000 Hannover, Schneiderberg 1 B

Eingegangen am 16. Mai 1973

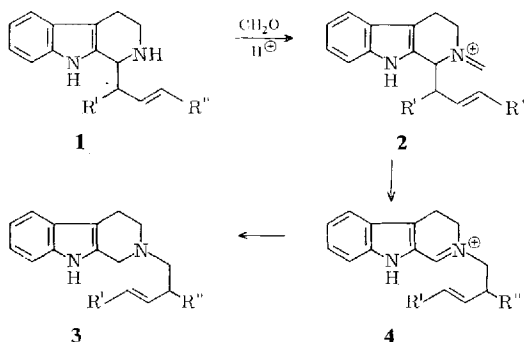
Substituierte 1-Allylnorharmanderivate unterliegen nach Umsetzung mit Formaldehyd einer raschen ladungsinduzierten sigmatropen Umlagerung und cyclisieren anschließend stereoselektiv zu substituierten Indolochinolizidinen. Die Konstitution und die Konfiguration der Reaktionsprodukte wird beschrieben.

Reactions with Indole Derivatives, XIX¹⁾

Stereoselective Cyclisations in the Indole Series

Substituted 1-allylnorharman derivatives rearrange after reaction with formaldehyde via a charge-induced sigmatropic process and subsequently cyclise stereoselectively to yield substituted indoloquinolizidines. The constitution and configuration of the reaction products is described.

Verbindungen vom Typ **1** lagern nach Reaktion mit Formaldehyd im sauren Medium zu **2** glatt um²⁾ und liefern *N*-substituierte Norharmanderivate **4**, die nach Boranatreduktion als freie Basen **3** zu isolieren sind. Eine Cyclisierung der Imoniumsalze **2** bzw. **4** zu substituierten Indolchinolizidinen bleibt auch in Gegenwart guter Donatoren aus²⁾.



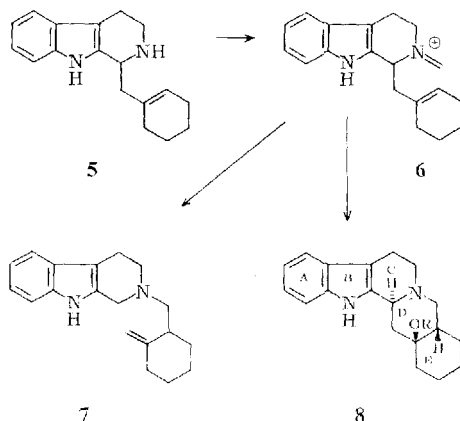
Liegt jedoch eine trisubstituierte Doppelbindung vor — wie bei **5** — so schließt sich eine rasche und stereoselektive Cyclisierung an³⁾. Die Vermutung liegt nahe, daß die Möglichkeit, ein tertiäres Kation auszubilden, diesen Prozeß treibt. Es fällt schwer,

¹⁾ XVIII. Mitteil.: H. Riesner und E. Winterfeldt, Chem. Commun. 1972, 786.

²⁾ E. Winterfeldt und W. Franzischka, Chem. Ber. 100, 3801 (1967).

³⁾ E. Winterfeldt und W. Franzischka, Chem. Ber. 101, 2938 (1968).

verbindliche Aussagen über die Konfiguration des Produktes **8** zu machen. In einer vorhergehenden Mitteilung³⁾ haben wir dessen Darstellung auf dem oben angegebenen Wege beschrieben und in ihm wegen des Fehlens von *Bohlmann*-Banden im IR-Spektrum (KBr) ein *cis*-Chinolizidin vermutet.

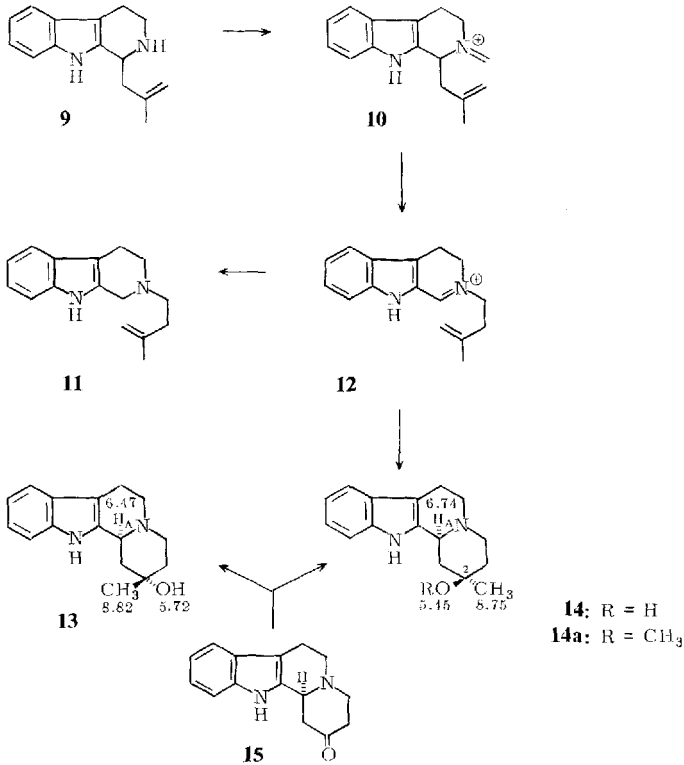


Da bei weiteren Untersuchungen an Substanzen dieses Typs das Kernresonanzspektrum jedoch in keinem Falle das typische breite Signal des *cis*-Chinolizidinprotons erkennen ließ, wurden aus verschiedenen Solventien kristallisierte Proben im IR vermessen; aus Methylchlorid gewonnene Kristalle lieferten dann in der Tat intensive *Bohlmann*-Banden. Die Cyclisierungsprodukte müssen somit als *trans*-Chinolizidine angesehen werden. Diese Frage, sowie die nach der Konfiguration an der Ringverknüpfung D - E veranlaßten uns, zunächst ein einfacheres Modell mit substituierter Doppelbindung zu untersuchen und die Konfiguration des Cyclisierungsproduktes zu ermitteln.

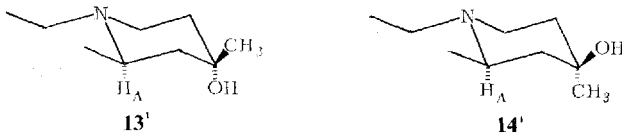
Die aus Dihydronorharman-perchlorat und der Grignard-Verbindung aus Methallylchlorid in hohen Ausbeuten darstellbare Verbindung **9** reagiert mit Formaldehyd in Eisessig zu **10**, das sich rasch zu **12** umlagert. Verfolgt man diese Reaktion UV-spektroskopisch und reduziert dann sofort mit Boranat, so wird das *N*-substituierte Produkt **11** isoliert. Verdünnt man die Lösung nach Beendigung der Umlagerungsreaktion jedoch mit viel Wasser, so verschwindet nach einigen Stunden das typische UV-Spektrum der Dihydronorharman-Verbindung **12**, und es tritt wieder ein normales Indol-Spektrum auf. Aus dieser Lösung isoliert man dann eine tetracyclische Verbindung, die nach den analytischen und spektroskopischen Daten ein tertiäres Carbinol der Konstitution **13** bzw. **14** darstellt. IR- und NMR-Daten belegen ein *trans*-Chinolizidin; zu klären bleibt die Konfiguration an C-2. Verdünnt man die Lösung mit Methanol, so wird in hoher Ausbeute der tertiäre Methyläther **14a** gewonnen.

Es mußte nun entschieden werden, ob in diesen Produkten die Konfiguration **13** oder **14** vorliegt. Zum Spektrenvergleich wurde das Gemisch der beiden epimeren Carbinole **13** und **14** durch Umsetzung des Indolo-2-chinolizidons **15**⁴⁾ mit Methyl-

⁴⁾ E. Winterfeldt, Chem. Ber. **97**, 2463 (1964).



magnesiumjodid präpariert und durch Chromatographie getrennt. Die unpolare Komponente dieses Gemisches erwies sich als identisch mit dem Cyclisierungsprodukt. Aufgrund der Polarität hätte man den Schluß ziehen können, daß es sich hierbei um die Verbindung mit α -ständiger axialer Hydroxylgruppe handelt. Es ist nämlich in einigen Fällen beobachtet worden, daß die axialen Carbinole die geringere Polarität im Epimeren-Paar zeigten⁵⁾, wohl wegen der räumlichen Abschirmung dieser Gruppe. Wegen einiger Bedenken, dies auch auf tertiäre Carbinole in einem überdies Stickstoff enthaltenden Ringsystem übertragen zu können, haben wir die Kernresonanzspektren der beiden epimeren Carbinole analysiert und dabei folgende Unterschiede in der chemischen Verschiebung gefunden (s. Formeln).

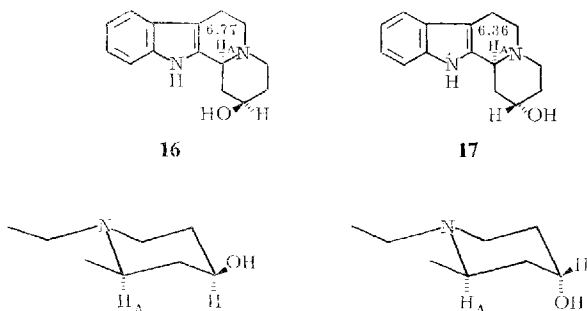


Die „normale“ Lage des Chinolizidinprotons H_A in der unpolaren Verbindung (τ 6.74) ist nur mit einer axialen Methylgruppe vereinbar. Die 1,3-koaxiale Anordnung der Hydroxyl-Gruppe sollte nämlich eine Entschirmung von H_A bewirken (s. **13'**).

⁵⁾ S. Winstein und N. J. Holness, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 5562 (1955).

Dieser Effekt ist bereits an verschiedenen Verbindungen beobachtet worden⁶⁻⁹. Demgemäß erscheint in **13** das Proton H_A bei τ 6.47. Gleichzeitig wird hier das Signal der Methylgruppe bei höherem Feld registriert (τ 8.82), wie es für äquatoriale Methylgruppen normal ist¹⁰). Auch das Signal des OH-Protons erscheint bei höherem Feld (τ 5.72), wiederum typisch für axiale Carbinole^{11,12}). Auch die Differenz der chemischen Verschiebung der entscheidenden Signale stimmt mit den in der Literatur angegebenen Werten überein⁶). Somit geben **14** und **14'** die Konstitution und die Konfiguration des Cyclisierungsproduktes wieder.

Obwohl alle drei Signale den richtigen Gang zeigen, schien es angebracht, diese Zuordnung am entsprechenden sekundären Carbinol zu überprüfen, da hier die Konfiguration an C-2 durch Lage und Form des Signals des zur Hydroxylgruppe geminalen Protons leicht zu belegen ist. Diese Carbinole sollten durch Reduktion des Ketons **15** zu erhalten sein. Zu unserem Erstaunen lieferte diese Reduktion jedoch, obwohl mit den verschiedensten Reduktionsmitteln, einschließlich Tris(*tert*-butoxy)alanat, durchgeführt, mit hoher Stereoselektivität stets nur das äquatoriale Carbinol **16**. Zum gleichen Resultat führt die Hydrierung in verschiedenen Solventien mit den gängigen Katalysatoren.

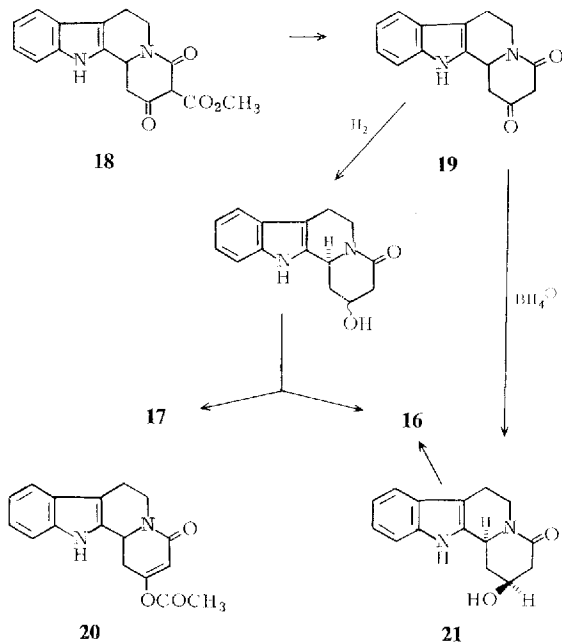


Die Konfiguration an C-2 ist leicht aus der Halblinienbreite (14 Hz) des geminalen Protons abzulesen, das bei τ 6.45 auftritt. Noch augenfälliger ist dieser Effekt beim entsprechenden Acetat, in dem das Proton bei τ 5.13 registriert wird und wegen der ausgeprägten axial-axial-Kopplung zu einem Signal mit einer Halblinienbreite von 23 Hz Anlaß gibt. Zwar entspricht das Signal von H_A bei τ 6.77 genau dem Wert, den wir bei **14** einem äquatorialen Carbinol zugeordnet haben, um jedoch den Verschiebungseffekt der 1,3-ständigen koaxialen Hydroxylgruppe zu studieren, schien es wünschenswert, auch das axiale Carbinol **17** zu präparieren. Versuche, **17** durch Solvolyse des Tosylats von **16** (Walden-Umkehrung) zu erhalten, scheiterten an der In-

- ⁶ K. Tori und T. Komeno, *Tetrahedron* **21**, 309 (1965), weitere Zitate s. d.
⁷ T. Nakano, M. Hasegawa, T. Fukumaru, S. Tobinaga, C. Djerassi, L. J. Durham und H. Budzikiewicz, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 365.
⁸ M. Tomoeda, M. Inuzuka und T. Furuta, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 1233.
⁹ S. G. Levine, N. H. Eudy und E. C. Farthing, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1517.
¹⁰ T. M. Moynihan, K. Schofield, R. A. Y. Jones und A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc.* **1962**, 2637.
¹¹ R. J. Quелlette, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 3089 (1964).
¹² R. J. Quелlette, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 4378 (1964).

stabilität des Tosylats. Schließlich gelang das Vorhaben jedoch auf einem kleinen Umweg, nachdem wir uns aufgrund der erfolglosen Reduktions- bzw. Hydrierungsversuche am basischen Keton **15** dem nichtbasischen Ketonlactam **19** als Ausgangsmaterial zugewendet hatten.

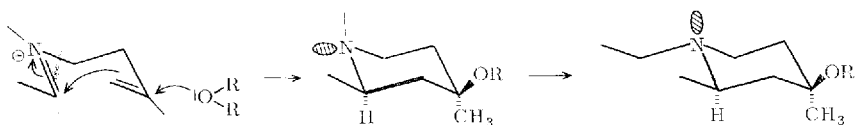
19 konnte in quantitativer Ausbeute aus dem kürzlich von uns beschriebenen¹³⁾ Ketoester **18** durch Erhitzen in Eisessig gewonnen werden. Die Alanatreduktion von **19** lieferte ebenfalls nur das äquatoriale Carbinol **16**, und auch die Boranatreduktion brachte nur **21** hervor, dessen Konfiguration einmal aus der großen Halblinienbreite des Protons an C-2 (13 Hz) hervorgeht, sowie aus der Überführbarkeit in **16** bei der Alanatreduktion. Die Raney-Nickel-Hydrierung von **19** jedoch erzeugte ein etwa 1:1-Gemisch zweier epimerer Lactamcarbinole, das bei der anschließenden Alanatreduktion einmal das bekannte Carbinol **16** und außerdem als polarere Komponente das axiale Carbinol **17** lieferte. Die NMR-Daten (s. exper. Teil) weisen die Verbindung eindeutig als axiales Carbinol aus (Halblinienbreite des Protons an C-2 = 7 Hz) und lassen darüber hinaus auch hier eine deutliche Verschiebung (etwa τ 0.4) für das Chinolizidin-Proton H_A erkennen. Der Vergleich der Daten von **13**, **14** sowie **16** und **17** zeigt also eine deutliche Tieffeldverschiebung von H_A im axialen Carbinol und legt somit die angegebene Zuordnung nahe. Es sei hier noch einmal darauf hingewiesen, daß auch **17** sich dünnschichtchromatographisch als das polarere Carbinol des Epimerenpaares erwiesen hat, so wie es auch für **13** beobachtet wurde. Ein Ergebnis, das lehren soll, daß eine kritiklose Übertragung von Zusammenhängen zwischen Polarität und Konfiguration höchst gefährlich ist und in diesem Falle in die Irre führt.



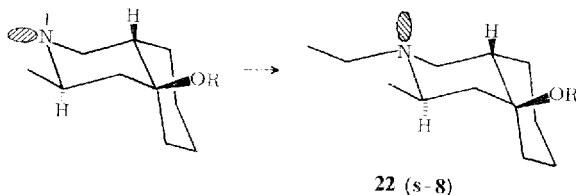
¹³⁾ M. Boch, T. Korth, J. M. Nelke, D. Pike, H. Radunz und E. Winterfeldt, Chem. Ber. **105**, 2126 (1972).

Um zu erfahren, ob eine starke Beteiligung der Enolform möglicherweise eine Rolle beim sterischen Ausgang der Raney-Nickel-Hydrierung von **19** spielt, wurde auch das Enolacetat **20** bereitet, das jedoch enttäuschende Resultate lieferte. Die Hydrierung mit Raney-Nickel versagt hier bzw. findet erst statt, nachdem durch Methanolyse sich **19** zurückgebildet hat. Die Hydrierung mit Platinoxid liefert das unsubstituierte Indolo-4-chinolizidon, wahrscheinlich über eine Eliminierungs-Hydrierungs-Sequenz.

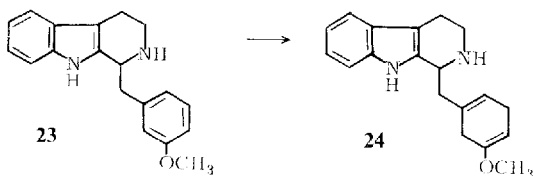
Nachdem auf diese Weise die Konfiguration **14** für das Cyclisierungsprodukt bewiesen ist, erkennt man, daß diese Konfiguration auch in bester Übereinstimmung steht mit den von *Grob*¹⁴⁾ angegebenen sterischen Erfordernissen einer synchronen Fragmentierung, die eindeutig den Retro-Prozeß der hier beschriebenen Cyclisierung darstellt.



Ganz analog kann man somit annehmen, daß das Cyclisierungsprodukt aus **6**, also die pentacyclischen Yohimbinderivate **8**, die Konfiguration **22** haben sollte, obwohl ein rigoroser Beweis für die *cis*-D – E-Ringverknüpfung noch aussteht.

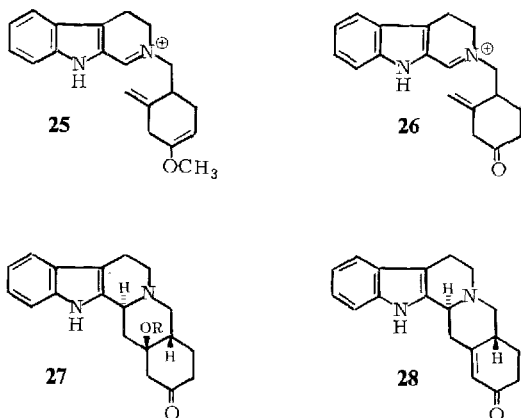


Um auch hier einen chemischen Beleg zu liefern, wurden Versuche unternommen, zu einem Produkt zu gelangen, das direkt mit Yohimbinbasen bekannter Konfiguration verknüpfbar ist. Auf diese Weise könnte auch gleichzeitig die Möglichkeit zur Anwendung der Cyclisierungsreaktion bei stereoselektiven Synthesen in der Yohimbinreihe untersucht werden. Dazu wurde die von *Swan* bereitete Verbindung **23**¹⁵⁾ durch *Birch*-Reduktion in **24** übergeführt und dieses Dien der Umlagerungs-Cyclisierungs-Sequenz unterworfen.



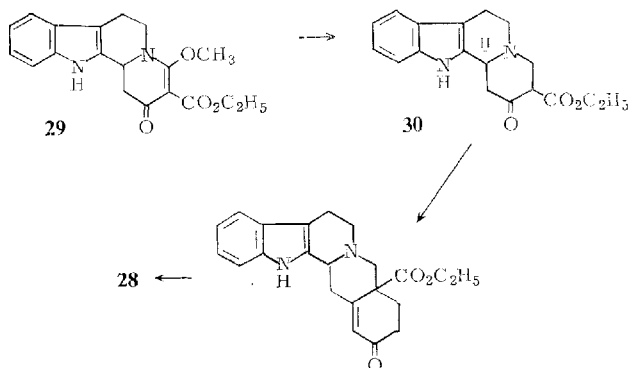
¹⁴⁾ C. A. *Grob*, *Angew. Chem.* **81**, 543 (1969); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **8**, 535 (1969).

¹⁵⁾ G. A. *Swan*, *J. Chem. Soc.* **1950**, 1534.



Denkbare Reaktionsprodukte wären über **25** und **26** die Ketone **27** und **28**, wenn man Sorge trüge, daß die Enolätherhydrolyse unter den Bedingungen der Reaktion ablaufen kann.

Das isolierte Produkt ist zwar aufgrund seiner analytischen und spektroskopischen Daten eindeutig ein α,β -ungesättigtes cyclisches Keton, und das massenspektroskopische Fragmentierungsmuster ist auch vergleichbar mit dem von Yohimbinderivaten, aber dennoch ist die Substanz eindeutig von **28** verschieden (IR, DC). Diese Verbindung wurde nämlich von Swan¹⁵⁾, ausgehend von **23**, auf einem anderen Wege gewonnen und uns freundlicherweise für spektroskopische Vergleiche zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus haben wir **28** auf einem sehr einfachen und unabhängigen Wege aus dem Ketoester **30** synthetisiert.

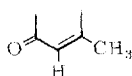
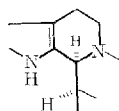


Der Ketoester **30**, der über die Diisobutylaluminiumhydrid-Reduktion des im Zuge unserer Camptothecin-Synthese¹³⁾ als unbrauchbares Nebenprodukt angefallenen Enoläthers **29** leicht gewonnen werden kann, liefert in einer Robinson-Anellierung mit anschließender Verseifung und Decarboxylierung als einziges Produkt **28** *). Diese

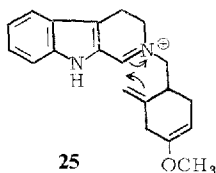
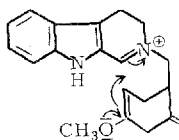
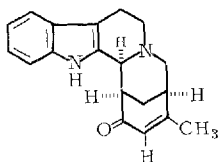
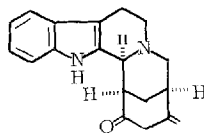
*) G. B. Kline berichtet (l. c.¹⁷⁾) über erfolglose Versuche einer solchen Anellierung mit Diäthylamino-2-butanon. Bei Verwendung von Methylvinylketon traten diese Schwierigkeiten nicht auf.

Reduktion stellt übrigens einen sehr einfachen Weg zur Bereitung des als Zwischenprodukt sehr interessanten β -Ketoesters dar, der ja bekanntlich^{16,17)} auf dem klassischen Weg der *Diekmann*-Cyclisierung nicht gut zugänglich ist.

Einen ersten Hinweis auf die Struktur des Cyclisierungsprodukts aus **24** liefert sein Kernresonanzspektrum, das bei $\tau = 8.1$ ein Dublett für eine Methylgruppe an einer Doppelbindung zeigt. Die geringe Aufspaltung (≈ 1 Hz) deutet auf eine Long Range-Kopplung. Da auch das eine vorhandene olefinische Proton, das in der Lage einem α -Proton eines α,β -ungesättigten Ketons entspricht, diese Aufspaltung erkennen läßt, wird die Partialstruktur **31** nahegelegt.

**31****32**

Einen wichtigen Hinweis liefert das Signal des Chinolizidinprotons H_A , das bei *trans*-Chinolizidinen – und eine solche Konfiguration ist hier durch eine intensive *Bohlmann*-Bande sichergestellt – normalerweise wegen seiner axialen Lage eine kräftige axial-axial-Kopplung zeigt und als breites Dublett auftritt. In unserem Falle wird jedoch ein relativ schmales unaufgespaltenes Signal registriert, somit muß am benachbarten Kohlenstoff das axiale Proton fehlen und durch einen Substituenten ersetzt sein. Diese Information deutet auf das Strukturelement **32**. Um das Auftreten dieser Gruppierungen zu verstehen, ist es nützlich, sich die einzelnen Phasen der Reaktion zu vergegenwärtigen.

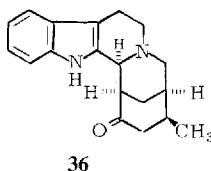
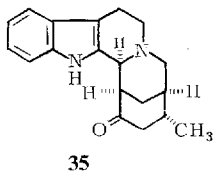
**25****25a****33****34**

Das Produkt der *Cope*-Umlagerung enthält zwei Doppelbindungen, und nur wenn sich die exocyclische nucleophile Wirkung entfaltet, kann es zum Aufbau eines Yohimbin-Grundgerüsts kommen. Wird aber die viel elektronenreichere Enolläther-Doppel-

¹⁶⁾ K. B. Prasad und G. A. Swan, J. Chem. Soc. **1958**, 2045.

¹⁷⁾ G. B. Kline, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 2251 (1959).

bindung aus der Konformation **25a** als Nucleophil wirksam, so bildet sich unter gleichzeitiger Ätherspaltung das Keton **34**, das lediglich noch einer Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung in die endocyclische, konjugierte Position bedarf, um in **33** überzugehen, dessen Struktur mit den analytischen und spektroskopischen Daten des Cyclisierungsprodukts bestens vereinbar ist. Um diesen Vorschlag zu stützen, haben wir **33** einer *Birch*-Reduktion unterworfen und dabei das 1:1-Gemisch der stereoisomeren gesättigten Ketone **35** und **36** erhalten, dessen spektroskopische und analytische Daten die Struktur voll bestätigen.



Die NMR-Signale der beiden Methylgruppen sind nicht identisch und geben zu zwei eng beieinanderliegenden Dubletts Anlaß, die den Eindruck eines Triplets erwecken.

Dieser Ausgang zeigt, daß der Enoläther unter den Reaktionsbedingungen stabil ist, und daß diese Gruppierung oder allgemein elektronenreiche Doppelbindungen besonders gut das bei der Umlagerung auftretende Imoniumsalz abfangen können und offenbar sehr erfolgreich mit der bei der Umlagerung sich bildenden CC-Doppelbindung um die positive Ladung konkurrieren können. Das bietet eine Reihe reizvoller und präparativ interessanter Cyclisierungsmöglichkeiten, denen wir nachgehen.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* gilt unser besonderer Dank für entscheidende finanzielle Förderung. Der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik* sei für eine größere Menge Tryptamin und der *Firma Schering*, Berlin und Bergkamen, für die Überlassung der gebrauchsfertigen Lösungen des Diisobutylaluminiumhydrids bestens gedankt.

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden in Chloroform bzw. als KBr-Preßling mit dem Perkin-Elmer 457, die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman DB-GT gemessen. Die Kernresonanzspektren wurden mit dem Varian HA-100 aufgenommen, die elektronisch integrierten Protonenzahlen stehen in Klammern.

Die Massenspektren wurden mit dem CH-5 der Firma MAT bei 70 eV und bei den jeweils angegebenen Temperaturen aufgenommen. Für die Chromatographie verwendete man Kiesegel der Akt.-St. II (Korngröße 0.15–0.3 mm), bei der Dünnschichtchromatographie diente das System Methylenchlorid/5% Methanol als Laufmittel. Die Schmelzpunkte wurden mit der Kofler-Bank ermittelt, die Analysen verdanken wir Frau *E. Jirotkova* im mikroanalytischen Labor des Organisch-Chemischen Instituts der Technischen Universität Hannover.

1-(2-Methylallyl)-1,2,3,4-tetrahydronorharman-hydrochlorid (9·HCl): Zu dem Grignard-Reagenz aus 0.91 g (10 mmol) 2-Methylallylchlorid in absol. THF gab man unter Eiskühlung 0.27 g (1 mmol) sehr fein pulverisiertes Dihydronorharman-perchlorat. Die UV-spektroskopische Verfolgung zeigte nach 15 min vollständige Umsetzung an. Man zersetzte sodann mit

Methanol, dampfte i. Vak. ein, nahm den Rückstand in Methylenchlorid auf, schüttelte mit Na_2CO_3 -Lösung, anschließend mit gesättigter Natriumchloridlösung, dampfte ein, übergießt den Rückstand mit methanol. Salzsäure, dampfte erneut ein und erhielt so das kristalline Hydrochlorid in 96proz. Ausb. Nach Umlösen in Methylenchlorid/Methanol und Anspritzen mit Äther Schmp. 210°C (Zers.).

UV (CH_3OH): λ_{max} 290, 278, 222 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH 3450, C=C 1650 cm^{-1} .

$[\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2]\text{Cl}$ (262.8) Ber. C 68.56 H 7.29 N 10.66 Gef. C 68.58 H 7.16 N 10.61

2-[3-Methyl-3-butenyl]-1,2,3,4-tetrahydronorharman (**11**): 100.0 mg des Hydrochlorids von **9** löste man in einem Gemisch aus 5 ml Eisessig und 1 ml Wasser und versetzte sodann mit 1 ml wäbr. Formalinlösung. Nach 3 h bei Raumtemp. dampfte man ein, nahm in 5 ml Methanol auf und reduzierte sofort unter Eiskühlung durch langsames Eintragen von 50 mg Natriumborant. Man goß dann in verd. Na_2CO_3 -Lösung und extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid. Den Auszug schüttelte man mit gesätt. Natriumchloridlösung und dampfte i. Vak. ein. Der Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Äther und lieferte 90 mg (98%) der Base vom Schmp. $97-101^\circ\text{C}$ (aus Äther/Aceton).

UV (CH_3OH): λ_{max} 290, 280, 222 nm (qualitativ). — IR (CHCl_3): NH 3480, C=C 1650 cm^{-1} . — NMR (CCl_4): Indol-NH $\tau = 1.8$ [1], arom. Protonen 2.6–3.1 [4] m, olefin. Protonen 5.33 [2] breit, $\text{>C}-\text{CH}_2-\text{N}$ 6.82 [2] s, CH_3 8.28 [3] breit. — MS (100°C): M^+ 240 ME (25%), 185 (100%), 156 (45%), 143 (52%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (258.1) Ber. C 74.39 H 8.59 N 10.85

Gef. C 74.95 H 8.06 N 10.60

Mol.-Masse Ber. 240.1627 Gef. 240.1642 (massenspektroskop.)

2 β -Hydroxy-2 α -methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin (**14**): 100.0 mg des Hydrochlorids von **9** setzte man wie unter **11** angegeben mit Formalin in Eisessig/Wasser um und gab nach 3 h bei Raumtemp. 100 ml Wasser zu. Nach weiteren 24 h bei Raumtemp. goß man in verd. Na_2CO_3 -Lösung und extrahierte mit Methylenchlorid. Der Auszug wurde mit gesätt. Natriumchloridlösung geschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Aceton und lieferte 89 mg (91%) des kristallinen tertiären Carbinols vom Schmp. 259°C .

UV (CH_3OH): λ_{max} 289, 280, 223 nm (qualitativ). — IR (KBr): OH 3500, NH 3250, *trans*-Chinolizidin 2750 cm^{-1} . — NMR ($\text{DMSO}-d_6$): Indol-NH $\tau = -0.7$ [1], arom. Protonen 2.6–3.1 [4] m, OH 5.45 [1] s, tert. Chinolizidinproton 6.74 [1] d, CH_3 8.75 [3] s. — MS (160°C): M^+ 256 ME (100%), 255 (88%), 239 (18%), 197 (28%), 170 (22%), 169 (22%), 156 (20%), 143 (12%), 128 (10%), 115 (12%), 100 (28%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (256.2) Ber. C 75.01 H 7.87 N 10.93

Gef. C 75.46 H 7.63 N 10.86

Mol.-Masse Ber. 256.1576 Gef. 256.1561 (massenspektroskop.)

2 α -Hydroxy-2 β -methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin (**13**): Zu einer Lösung der Grignard-Verbindung aus 10 mmol Methyljodid in 30 ml Äther tropfte man bei Raumtemp. eine Lösung von 240 mg (1 mmol) des Ketons **15**⁴⁾ in absol. THF und erhitze anschließend 30 min unter Rückfluß, goß dann in Na_2CO_3 -Lösung ein und extrahierte mit Methylenchlorid. Der Auszug wurde nach Schütteln mit gesättigter Natriumchloridlösung und Trocknen i. Vak. eingedampft und lieferte 185 mg des öligen Gemisches der Carbinole **13** und **14** (72% Ausb.), die laut DC etwa im Verhältnis 1:1 vorliegen. Die beiden Carbinole wurden durch PSC getrennt; der unpolare Anteil erwies sich als identisch (IR, DC, NMR) mit dem bereits beschriebenen Cyclisierungsprodukt (**14**). Aus der polaren Fraktion gewann man 42 mg **13** vom Schmp. 198°C (Zers.).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 289, 280, 223 nm (qualitativ). — IR (KBr): OH, NH 3300, *trans*-Chinolizidin 2760 cm⁻¹. — NMR (DMSO-D₆): Indol-NH $\tau = -0.65$ [1], arom. Protonen 2.6–3.1 [4] m, OH 5.72 [1] s, tert. Chinolizidinproton 6.47 [1] d, CH₃ 8.82 [3] s. — MS (160°C): M⁺ 256 ME (96%), 255 (100%), 239 (19%), 197 (35%), 170 (31%), 169 (31%), 156 (21%), 143 (12%), 128 (10%), 115 (12%), 100 (27%).

C₁₆H₂₀N₂O (256.2) Mol.-Masse Ber. 256.1576 Gef. 256.1531 (massenspektroskop.)

2 β -Hydroxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin (16): 100 mg des Ketons **15** in 20 ml Isopropylalkohol versetzte man mit 30 mg Natriumborarat, ließ 2 h bei Raumtemp. stehen, goß dann in Wasser, extrahierte mit Methylenchlorid und dampfte den Auszug i. Vak. ein. Der Rückstand kristallisierte aus Äther und wurde aus Äther/Aceton umkristallisiert. Ausb. quantitativ. Schmp. 261°C.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 290, 279, 222 nm (qualitativ). — IR (KBr): OH, NH 3500, 3300, *trans*-Chinolizidin 2780, Aromat 750 cm⁻¹. — NMR (DMSO-D₆): Indol-NH $\tau = -0.69$ [1], arom. Protonen 2.6–3.1 [4] m, OH 5.25 [1] d, $J = 5.5$ Hz, 2-H 6.45 [1] m, Halblinienbreite 14 Hz, Chinolizidinproton 6.77 [1] d. — MS (120°C): M⁺ 242 ME (98%), 241 (100%), 225 (20%), 197 (25%), 170 (18%), 169 (18%).

C₁₅H₁₈N₂O (242.1) Ber. C 74.36 H 7.49 N 11.56 Gef. C 74.42 H 7.41 N 11.48

Die gleiche Verbindung wurde als einziges Produkt erhalten bei Reduktionen mit Lithiumalanat, Lithium-diäthoxyalanat, Lithium-tris(*tert*-butoxy)alanat sowie bei der Hydrierung mit Platin und mit Raney-Nickel. Durch Behandlung mit Acetanhydrid/Pyridin bei Raumtemp. erhielt man das entsprechende *O*-Acetat, von dem ebenfalls ein Kernresonanzspektrum aufgenommen wurde.

NMR (CDCl₃): Indol-NH $\tau = 2.0$ [1], arom. Protonen 2.5–3.0 [4] m, 2-H 5.13 [1] m, Halblinienbreite 23 Hz, Chinolizidinproton 6.7 [1] d.

1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-2,4-dion (19): 2.00 g des Kctoesters **18**¹³⁾ erhitzte man in 20 ml Eisessig 2 h unter Rückfluß und goß nach dem Abkühlen in 250 ml Wasser ein, wobei stark gerührt wurde. Den ausfallenden Niederschlag saugte man ab, wusch mit Wasser und trocknete i. Vak. über Kaliumhydroxid. Ausb. 1.57 g (96%), Schmp. ab 260°C (Zers.) aus Aceton.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 290, 279 222 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH 3420, 3290, Keton 1730, Lactam 1645, Aromat 750 cm⁻¹. — NMR (DMSO-D₆): Indol-NH $\tau = -0.92$ [1], arom. Protonen 2.5–3.1 [4] m, tert. Chinolizidin-Proton 4.80 [1] d.

C₁₅H₁₄N₂O₂ (254.3) Ber. C 70.85 H 5.55 N 11.02 Gef. C 70.86 H 5.55 N 10.88

2-Acetoxy-1,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on (20): 100 mg des Ketons **19** beließ man in einem Gemisch aus 5 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid 15 h bei Raumtemp. Anschließend dampfte man i. Vak. ein und kristallisierte das Enolacetat aus Essigester. Ausb. 84 mg (72%), Schmp. 210°C (Zers.).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 288, 269 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH 3220, Enolacetat 1773, C=C 1660, ungesätt. Lactam 1605 cm⁻¹. — NMR (DMSO-D₆): Indol-NH $\tau = -0.83$ [1], arom. Protonen 2.5–3.1 [4] m, olefin. Proton 4.2 [1] d, $J = 2$ Hz, tert. Chinolizidinproton 5.0 [1] d, COCH₃ 7.76 [3] s. — MS (140°C): M⁺ 296 ME (30%), 253 (14%), 178 (100%).

C₁₇H₁₆N₂O₃ (296.3) Ber. C 68.91 H 5.44 N 9.45 Gef. C 68.85 H 5.48 N 9.62

2 β -Hydroxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on (21): 25 mg des Ketons **19** reduzierte man in 5 ml Isopropylalkohol durch Zusatz von 10 mg Natriumborarat 2 h bei Raumtemp., goß dann in Wasser ein und extrahierte mit Methylenchlorid. Die Methylenchloridphase wurde mit gesätt. Natriumchloridlösung geschüttelt, getrocknet und eingedampft; der Rückstand kristallisierte aus Aceton: 24 mg (92%) des Carbinols **21**, Zers. ab 180°C.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 290, 279, 223 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH, OH 3400, Lactam 1630 cm⁻¹. — NMR (DMSO-D₆): Indol-NH $\tau = -0.91$ [1], arom. Protonen 2.5–3.1 [4] m, OH 4.85 [1] d, $J = 5$ Hz, tert. Chinolizidinproton 5.14 [1] m, Proton an C-2 6.0 [1] m. — MS (140°C): M⁺ 256 ME (100%), 238 (10%), 184 (18%), 170 (40%), 169 (50%).

C₁₅H₁₆N₂O₂ · H₂O (274.3) Ber. C 65.68 H 6.61 N 10.21 Gef. C 65.83 H 6.42 N 10.32

10 mg des Lactam-Carbinols **21** reduzierte man in 5 ml absol. THF mit 10 mg Lithiumalanat (2 h Rückfluß). Dann setzte man einen Tropfen 20proz. Kalilauge zu und schüttelte kräftig. Nach Dekantieren des Solvens dampfte man i. Vak. ein und kristallisierte den Rückstand aus Äther (Ausb. 76%). Das Produkt erwies sich in Schmp., UV- und IR-Spektrum sowie bei der dünnschichtchromatographischen Analyse als identisch mit dem Carbinol **16**.

*2 α -Hydroxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin (17)*: 250 mg des Keto-lactams **19** löste man in 50 ml Methanol, setzte 300 mg Raney-Nickel zu und schüttelte unter 150 at Wasserstoff über Nacht im Autoklaven. Dann wurde filtriert und eingedampft. Die DC-Analyse des Produktes zeigte die völlige Umwandlung des Ausgangsmaterials in ein einziges polares Reaktionsprodukt an. Da kein Hinweis auf ein Epimerengemisch erhalten wurde reduzierte man das Reaktionsprodukt mit Lithiumalanat wie vorstehend für **21** angegeben. Die DC-Analyse zeigte jedoch in diesem Falle neben dem Carbinol **16** ein zweites polares Produkt in etwa gleicher Menge, das durch PSC abgetrennt wurde. Man erhielt 60 mg (25%) mit Schmp. 232°C (Zers.).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 290, 279, 222 nm (qualitativ). — IR (KBr): OH, NH 3300 *trans*-Chinolizidin 2760, Aromat 750 cm⁻¹. — NMR (DMSO-D₆): Indol-NH $\tau = -0.61$ [1], arom. Protonen 2.6–3.1 [4] m, OH 5.37 [1], 2-H 6.0 [1], Halblinienbreite 7 Hz, Chinolizidinproton 6.36 [1] d. — MS (120°C): M⁺ 242 ME (100%), 241 (97%), 225 (28%), 197 (23%), 170 (20%), 169 (20%).

C₁₅H₁₈N₂O (242.1) Mol.-Masse Ber. 242.1419 Gef. 242.1418 (massenspektroskop.)

*2-Oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin-3-carbonsäure-äthylester (30)*

Eine Lösung von 340 mg des Esters **29** in 20 ml Äthylenglycoldimethyläther versetzte man mit 4 ml einer 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührte 1 h bei Raumtemp. Anschließend gab man tropfenweise 20proz. Kalilauge zu und dekantierte die organische Phase vom Niederschlag ab. Diesen kochte man 3 mal mit je 10 ml Methylenchlorid aus, vereinigte die Lösungen und dampfte i. Vak. ein. Der Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Äther und lieferte 280 mg (87%) des Ketoesters **30** vom Schmp. 164°C (Aceton), Lit.¹⁷⁾ 164–165°C.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 290 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH 3420, β -Dicarbonyl 1630, 1670 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): Enol-Proton $\tau = -2.1$ [1], Indol-NH 2.1 [1], arom. Protonen 2.4–3.9 [4], —O—CH₂ 5.80 [2] q, $J = 7$ Hz, CH₃ 8.7 [3] tr, $J = 7$ Hz. — MS (100°C): M⁺ 312 ME (32%), 266 (17%), 237 (10%), 170 (100%), 169 (65%), 156 (62%).

C₁₈H₂₀N₂O₃ (312.4) Ber. C 69.21 H 6.45 N 8.97 Gef. C 69.24 H 6.47 N 8.94

15,16-Dehydroyohimbinon (28): 0.117 g des β -Ketoesters **30** rührte man über Nacht unter Stickstoff in 4 ml absol. Äthanol mit 0.115 g Methylvinylketon. Anschließend wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 2 ml Äthanol aufgenommen. Man versetzte sodann mit einer Lösung von 3.0 mg Natrium in 5 ml Äthanol, rührte weitere 5 h bei Raumtemp. unter Stickstoff, dampfte erneut ein und kochte zur Verseifung mit 10 ml 20proz. wäbr. Kalilauge 3 h unter Rückfluß. Dann wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Eindampfen des Auszugs i. Vak. ergab 48 mg (44%) des kristallinen Ketons **28** vom Schmp. 258–259°C (Lit.¹⁵⁾ 260–261°C). Misch-Schmp. mit der von Prof. Swan erhaltenen Probe: 258–259°C, identisch im DC-Verhalten mit Swans Keton in drei verschiedenen Solvens-Systemen, ebenso in den IR(KBr)- und NMR(CDCl₃)-Spektren.

1-[(5-Methoxy-1,4-cyclohexadienyl)methyl]-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol (**24**): 747 mg des Hydrochlorids von **23**¹³), gelöst in 240 ml frisch dest. flüssigem Ammoniak, versetzte man mit insgesamt 2.1 g Natrium und 6.7 g *tert*-Butylalkohol, die in sechs gleichen Teilen im Zeitraum von 2 h zugefügt wurden. Danach gab man auf einmal 1.05 g Natrium dazu, rührte 2 weitere Stunden und fügte sodann Methanol zu bis zum Verschwinden der blauen Farbe. Man goß die Lösung dann in ein Becherglas, ließ den Ammoniak verdampfen und nahm den Rückstand in Wasser und Methylenchlorid auf. Mehrfache Extraktion mit Methylenchlorid und Abdampfen des Solvens i. Vak. ergab 0.636 g (95%) des Diens vom Schmp. 83–85°C (Petroläther).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 290, 280, 225 nm (qualitativ). IR (KBr): NH 3410, Enoläther 1665 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): Indol-NH $\tau = 2.04$ [1] breit, arom. Protonen 2.5–3.1 [4] m, olefin. Protonen 5.36 [1] m und 4.38 [1] m, OCH₃ 6.46 [3] s.

C₁₉H₂₂N₂O · 1/2H₂O (303.4) Ber. C 75.31 H 7.31 N 9.25 Gef. C 75.43 H 7.37 N 9.03

Dehydro-isoyohimbion (**33**): 0.800 g des Diens **24** in 40 ml Methanol versetzte man mit 4 ml Eisessig und einer Lösung von 0.560 g Formalin in 20 ml Methanol. Man rührte bei Raumtemp., bis das Indol-UV-Spektrum verschwunden war und stattdessen intensive UV-Absorption bei 365 nm auftrat. Man verdünnte dann mit 200 ml Methanol und ließ über Nacht bei Raumtemp. stehen. Anschließend dampfte man zur Trockne, nahm den Rückstand in verd. Salzsäure auf und extrahierte mit Äther. Der Äther wurde verworfen und die saure wäßr. Lösung 2 h auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit gesätt. Na₂CO₃-Lösung alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert. Den nach dem Abdampfen verbleibenden Rückstand chromatographierte man an Kieselgel. Benzol eluierte 47 mg eines schwach gelb gefärbten Nebenprodukts ungeklärter Struktur, während mit Benzol/2% Äther 510 mg (64%) des ungesättigten Ketons **33** eluiert wurden. Schmp. 215°C (Zers.).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 290, 280, 228 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH 3375, *trans*-Chinolizidin 2750–2900, ungesätt. Keton 1655 cm⁻¹. — NMR (DMSO-D₆): arom. Protonen $\tau = 2.6$ –3.2 [4] m, olefin. Protonen 4.30 [1] q, $J = 1.2$ Hz, Chinolizidin-Proton 6.51 [1] m, CH₃ 8.10 [3] d, $J = 1.2$ Hz. — MS (140°C): M⁺ 292 ME (100%), 291 (96%), 277 (10%), 184 (36%), 183 (40%), 182 (67%), 169 (49%), 156 (23%), 144 (16%), 143 (53%).

C₁₉H₂₀N₂O (292.4) Ber. C 78.15 H 6.90 N 9.59 Gef. C 78.21 H 7.20 N 9.31

Gemisch der stereoisomeren Isoyohimbione **35** und **36**: Zu einer Lösung von 225 mg des ungesättigten Ketons **33** in 50 ml frisch dest. flüssigem Ammoniak gab man 40 mg Lithium und 2 g *tert*-Butylalkohol. Man rührte 6 h unter Aceton/Trockeneis-Kühlung und zersetzte dann tropfenweise mit Methanol. Nach Verdampfen des Ammoniaks nahm man den Rückstand in eiskaltem Wasser auf und extrahierte mit Chloroform. Die getrockneten (Natriumsulfat) Extrakte dampfte man zur Trockne und erhielt 212 mg (93%) des rohen gesättigten Ketons. Zur Reinigung wurde mit Benzol/Äther über Kieselgel filtriert und anschließend aus Methylenchlorid/Äther kristallisiert. Schmp. 218–219°C.

UV (CH₃O): λ_{\max} 290, 279, 223 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH 3370, *trans*-Chinolizidin 2750–2850, gesättigtes Keton 1690 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): NH τ 1.99 [1] breit, arom. Protonen 2.58–3.1 [4] m, Chinolizidin-Proton 6.50 [1] breit, CH₃ 8.96 [3] dd, $J = 7$ Hz. — MS (140°C): M⁺ 294 ME (88%), 293 (100%), 223 (10%), 221 (12%), 184 (15%), 169 (28%).

C₁₉H₂₂N₂O (294.4) Ber. C 77.52 H 7.53 N 9.52 Gef. C 77.45 H 7.71 N 9.52