

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

## Yohimbenderivate durch stereoselektive Cyclisierung

John D. Wilcock und Ekkehard Winterfeldt \*

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

Eingegangen am 30. November 1973

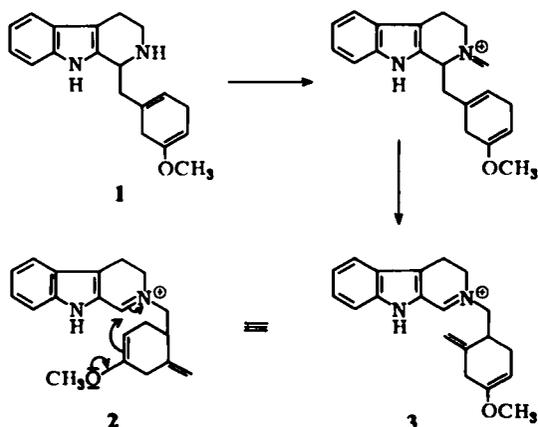
Ausgehend von einem geeignet substituierten Cyclohexenyl-tetrahydroharmaderivat gelang die Überführung in das pentacyclische Keton **9** über eine Umlagerungs-Cyclisierungs-Sequenz.

Reactions with Indole Derivatives, XXII<sup>1)</sup>

### Yohimban Derivatives by Stereoselective Cyclisation

Starting from an appropriately substituted cyclohexenyl-tetrahydroharmane derivative transformation into the pentacyclic ketone **9** is achieved in a rearrangement-cyclisation-sequence.

Bei unserem ersten Versuch<sup>2)</sup>, pentacyclische Indolderivate vom Yohimbin-Typ ausgehend von dem leicht zugänglichen Enoläther **1** durch *Cope*-Umlagerung und Cyclisierung über **3** zu gewinnen, erwies sich die elektronenreiche Enoläther-Doppelbindung als sehr ernst zu nehmender Konkurrent.



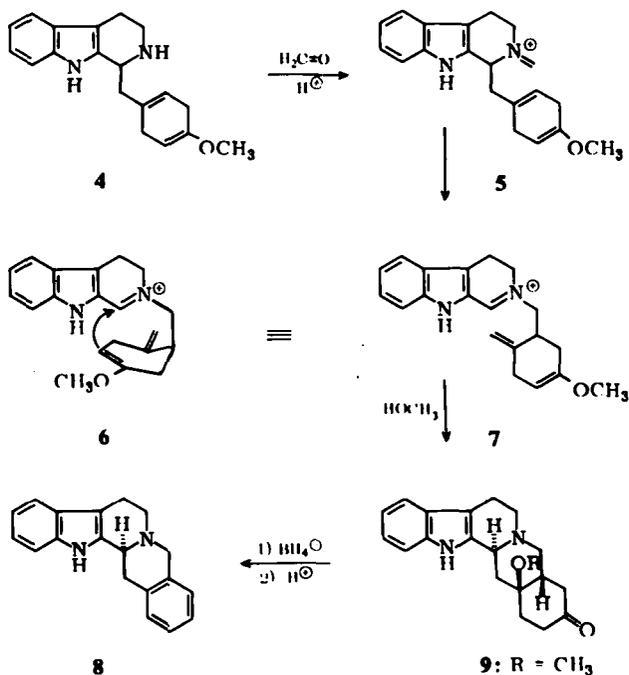
Trotz des sicher ungünstigen Übergangszustandes kam es über **2** ausschließlich zur Ausbildung des isomeren, bicyclischen Systems.

<sup>1)</sup> XXI. Mitteil. A. Shafiee und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 107, 966 (1974), vorstehend.

<sup>2)</sup> H. Rischke, J. D. Wilcock und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 106, 3106 (1973).

Diese Ausweichreaktion sollte man zurückdrängen können, wenn man den zum „falschen“ Ringsystem führenden Übergangszustand durch weiteren sterischen Zwang destabilisiert, um auf diese Weise die mindere Donatorstärke der exocyclischen Doppelbindung überzukompensieren.

Wir vermuteten, daß dies durch eine geringe Variation des Eduktes erreichbar sein sollte. Wird nämlich von dem bekannten<sup>3)</sup> isomeren Enoläther **4** ausgegangen, so erkennt man, daß das aus der *Cope*-Umlagerung hervorgehende Intermediat **7** ohne Schwierigkeiten zum Yohimban-Typ **9** cyclisieren kann, während die Enoläther-Doppelbindung nur über den sehr gespannten Übergangszustand einer 1,4-Verknüpfung am Sechsring Nucleophilie entfalten kann.



Im Gegensatz zu **2**, bei dem die Sechsring-1,3-Verknüpfung über die Sessel-Konformation erfolgen kann, müßte hier bei der „falschen“ Cyclisierung die Wannenkonformation durchlaufen werden.

Zur Darstellung von **4** wurde das beschriebene Verfahren<sup>3)</sup> der Herstellung durch Birch-Reduktion des entsprechenden Aromaten erheblich verbessert, so daß **4** nunmehr in hoher Ausbeute zugänglich ist. Umsetzung mit Formaldehyd in schwach saurem Medium liefert sofort das typische, langwellige UV-Spektrum des Umlagerungsproduktes **7**, das dann langsam in das normale Indol-UV-Spektrum übergeht. Die nach vollzogener Cyclisierung in hoher Ausbeute isolierbare Base wird durch die IR- und NMR-Daten als ein pentacyclisches Methoxyketon belegt.

<sup>3)</sup> G. C. Morrison, R. O. Walte und J. Stavel, J. Heterocycl. Chem. **9**, 1137 (1972).

Die Tatsache, daß im Gegensatz zum isomeren Enoläther **1** ein gesättigtes Methoxyketon und kein ungesättigtes Keton vorliegt, spricht bereits für den gewünschten Cyclisierungsverlauf. Auch das Signal des Chinolizidinprotons  $H_A$ <sup>4)</sup> belegt zusammen mit kräftigen *Bohlmann*-Banden<sup>5)</sup> die *trans*-Indolo-chinolizidin-Struktur des Produktes. Um jedoch das Vorliegen eines Yohimban-Gerüsts auch chemisch abzusichern, reduzierten wir das Keton mit Natriumborarat und unterwarfen das Reaktionsprodukt einer Säurebehandlung. Das nach dieser Reaktionssequenz isolierte Produkt erwies sich im IR-Spektrum sowie im dünn-schichtchromatographischen Verhalten als identisch mit einer Probe des Dehydroyohimbans **8**, das nach einer Vorschrift von *Zymalkowski*<sup>6)</sup> gewonnen worden war.

Offenbar schließt sich der Eliminierung der beiden Sauerstoff-Funktionen eine Dehydrierung zum Benzolsystem an. Somit kann durch diese einfache Reaktion ein substituiertes Yohimbanderivat stereoselektiv in hoher Ausbeute synthetisiert werden.

Aufgrund unserer vorangegangenen Untersuchungen<sup>2)</sup> vermuten wir auch hier eine D/E-*cis*-Ringverknüpfung, jedoch wird dieser Frage noch weitere Aufmerksamkeit zu widmen sein. Zugunsten dieser Annahme sei jedoch bereits jetzt eine Beobachtung erwähnt, der wir zur Zeit nachgehen. Das Produkt der Boranatreduktion von **9** ist nicht etwa ein weitgehend einheitliches äquatoriales Carbinol, wie es nach einem solchen Reduktionsprozeß im Falle der D/E-*trans*-Verknüpfung zu erwarten ist, sondern ein 1:1-Gemisch zweier, offensichtlich epimerer Carbinole. Ein solches Resultat ist jedoch im Falle der *cis*-Verknüpfung, infolge der sterischen Abschirmung der Carbonylgruppe durch die Methoxygruppe ( $\beta$ ) sowie durch das Ringgerüst ( $\alpha$ ) gut zu verstehen. Die Konfiguration dieser Carbinole sowie die Bereitung weiterer Folgeprodukte aus **9** wird Gegenstand einer späteren Mitteilung sein.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für entscheidende finanzielle Unterstützung.

## Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden in Chloroform bzw. als KBr-Preßling mit dem Beckman IR 5 bzw. dem Perkin Elmer 457 und die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman DB-GT gemessen. Die Kernresonanzspektren wurden mit dem Varian HA 100 aufgenommen, Tetramethylsilan diente als Locksubstanz. Die elektronisch integrierten Protonenzahlen stehen in Klammern. Die Massenspektren wurden mit dem CH-5 der Firma Varian MAT bei 70 eV und bei den jeweils angegebenen Temperaturen aufgenommen. Für die Chromatographie verwendete man Kieselgel 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 und sind in den meisten Fällen Zersetzungspunkte. Die Analysen verdanken wir Frau *E. Jirotkova* im mikroanalytischen Labor des Organisch-Chemischen Instituts der Technischen Universität Hannover.

4) *M. Uskokovic, H. Bruderer, C. v. Planta, T. Williams und A. Brossi*, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 3364 (1964).

5) *F. Bohlmann*, Chem. Ber. **91**, 2157 (1958).

6) *W. Meise und F. Zymalkowski*, Angew. Chem. **81**, 425 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 445 (1969).

1-[(4-Methoxy-1,4-cyclohexadienyl)methyl]-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol (4): 2.6 g des Hydrochlorids von (*p*-Methoxyphenyl)tetrahydroharman löste man in 400 ml frisch dest. flüssigem Ammoniak und gab im Laufe 1 h 7.0 g Natrium und 20 ml *tert*-Butylalkohol in sechs gleichen Teilen dazu. Man rührte 6 h, versetzte mit Methanol, bis die blaue Farbe verschwand, und ließ dann das Ammoniak verdampfen. Den Rückstand nahm man in Eiswasser und Methylenchlorid auf und extrahierte mit Methylenchlorid. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Methylenchlorids i. Vak. erhielt man 2.2 g (95%) eines DC-reinen Produktes, das in den spektroskopischen Eigenschaften völlig dem in l. c.<sup>3)</sup> beschriebenen Enoläther entsprach (Ausbeute dort 35%).

15-Methoxyyohimban-18-on (9): 2.0 g des Enoläthers 4, gelöst in einem Gemisch aus 80 ml wasserfreiem Methanol und 9 ml wasserfreiem Eisessig, versetzte man mit 4 ml einer 25proz. Lösung von Formaldehyd in wasserfreiem Methanol. Nach 45 min war das Indol-UV-Spektrum zugunsten intensiver UV-Absorption bei 360 nm verschwunden. Jetzt verdünnte man mit 400 ml wasserfreiem Methanol und ließ 6 h bei Raumtemp. stehen. Die Lösung, die jetzt wieder normale Indol-UV-Absorption zeigte, wurde eingedampft und der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen. Nach Zugabe von 140 ml 2 N HCl extrahierte man zweimal mit Äther (der verworfen wurde) und erhitzte dann die wäbr. saure Lösung 1 h auf dem Wasserbad, kühlte ab, fügte gesätt. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung hinzu bis zur deutlich alkalischen Reaktion und extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat dampfte man das Solvens i. Vak. ab und erhielt 1.64 g (73%) eines festen blaßgelben Rohproduktes. Nach Filtration an Kieselgel (Methylenchlorid/1% Methanol) kristallisierte das Produkt und zeigte Schmp. 199–200°C.

UV (CH<sub>3</sub>OH): λ<sub>max</sub> 290, 283, 275, 272 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH 3570, 3310, Bohlmann-Bande 2850–2700, C=O 1710, C–O–C 1060 cm<sup>-1</sup>. — NMR ([D<sub>6</sub>]Aceton): arom. Protonen τ 2.56–3.15 [4] m, Chinolizidin-Proton 6.53 [1] m, OCH<sub>3</sub> 6.70 [3] s, restliche Protonen 6.8–8.3 [16] m. — MS (170°C): M<sup>+</sup> 324 ME (100%), 323 (60%), 309 (10%), 293 (55%), 264 (5%), 211 (20%), 197 (14%), 184 (18%), 169 (19%), 156 (18%), 143 (4%).

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (324.4) Ber. C 73.51 H 7.61 N 8.42 Gef. C 74.00 H 7.46 N 8.64

Dehydroyohimban (8): 400 mg des Methoxyketons 9 in 50 ml Methanol wurden langsam bei 0°C mit 140 mg Natriumborant versetzt. Man rührte anschließend 2 h bei Raumtemp., goß in Wasser ein und extrahierte mit Methylenchlorid. Den nach dem Abdampfen des Solvens i. Vak. verbleibenden Rückstand (355 mg = 88%) löste man in 10 ml Trifluoressigsäure und erhitzte anschließend 12 h im Bombenrohr auf 150°C. Es wurde erneut eingedampft, der Rückstand in Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und Methylenchlorid aufgenommen und das Wasser mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Abdampfen des Solvens i. Vak. erhielt man in 25proz. Ausb. ein öliges Rohprodukt, aus dem durch PDC Kristalle abgetrennt wurden, nach IR-Spektrum und DC-Verhalten identisch mit einer nach Lit.<sup>6)</sup> dargestellten Probe. Der Schmp. der Verbindung 8 (190°C Zers.) ist jedoch nicht besonders gut zum Vergleich geeignet (angegeben Lit.<sup>7)</sup> 188–189°C Zers.). Das Pikrat zeigt jedoch einen scharfen Schmp. bei 173°C und auch einen Misch-Schmp. bei 173°C.

<sup>7)</sup> K. T. Potty und Sir R. Robinson, J. Chem. Soc. (London) 1953, 2675.