

Reaktionen an Indolderivaten, XXXIII¹⁾**Eine einfache und biogeneseorientierte Totalsynthese von Brevicollin und Brevicarin**

Wolfgang H. Müller, Reinhard Preuß und Ekkehard Winterfeldt*

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

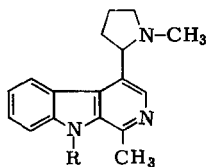
Eingegangen am 1. Oktober 1976

Es wird eine einfache Synthese für ein pyrrolidinsubstituiertes Tryptamin (6) beschrieben, das als Ausgangsmaterial zur Synthese für sowohl Brevicollin (1) als auch Brevicarin (2) dienen kann. Die biogenetischen Zusammenhänge werden diskutiert.

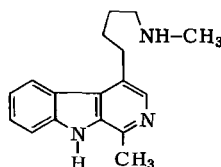
Reactions with Indole Derivatives, XXXIII¹⁾**A Simple and Biogenetically Orientated Total Synthesis of Brevicolline and Brevicarine**

A simple synthesis of a pyrrolidine-substituted tryptamine (6) is reported which is serving as a starting material for brevicolline (1) as well as brevicarine (2). The biogenetical interrelations are discussed.

Die beiden Indolalkaloide Brevicollin (1) und Brevicarin (2) gehören zu einer Gruppe von pharmazeutisch-chemisch interessanten Verbindungen²⁾, die vor einigen Jahren von russischen Autoren isoliert^{3,4)}, aufgeklärt⁵⁾ und chemisch modifiziert wurden^{6)*}.



1 : R = H

1a: R = CH₃

2

* Anmerkung bei der Korrektur (4. Mai 1977): Nach Abfassung des Manuskriptes erhielten wir Kenntnis von einem neuen Übersichtsartikel: G. Lazurevskii und I. V. Terent'eva, *Heterocycles* 4, 1783 (1976), in dem alle Resultate auf diesem Gebiet zusammengefaßt sind, und der auch die Beschreibung der ersten Totalsynthese von Brevicarin enthält.

¹⁾ XXXII. Mittel.: G. Rackur und E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* 109, 3837 (1976).

²⁾ M. Baumgarth, *Chem. Ztg.* 97, 217 (1973).

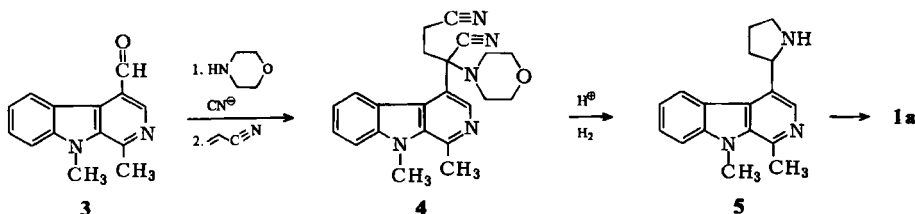
³⁾ P. A. Vember, I. V. Terent'eva und G. Lazurevskii, *Khim. Prir. Soedin.* 3, 249 (1967) [*C. A.* 67, 108816t (1967)].

⁴⁾ I. V. Terent'eva, G. V. Lazurevskii und T. I. Shirshova, *Khim. Prir. Soedin.* 5, 397 (1969) [*C. A.* 72, 67166p (1970)]; *Chem. Nat. Comp. USSR* 1969, 330.

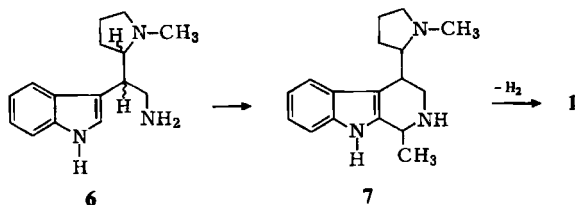
⁵⁾ P. A. Vember, I. V. Terent'eva und A. V. Uflyanova, *Khim. Prir. Soedin.* 4, 98 (1968) [*C. A.* 69, 77569Z (1968)].

⁶⁾ T. I. Shirshova und I. V. Terent'eva, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1972, 987; *Chem. Heterocycl. Comp. USSR* 1972, 898.

Nachdem wir kürzlich durch eine Totalsynthese des *N*-Methylbrevicollins (**1a**)⁷⁾, bei der, ausgehend vom Aldehyd **3** über **4** und **5**, durch anschließende modifizierte *Clark-Eschweiler*-Methylierung das *N*^a-methylierte Alkaloid gewonnen wurde, den Konstitutionsvorschlag gesichert hatten, wendeten wir uns jetzt der Synthese der Alkaloide selbst zu.

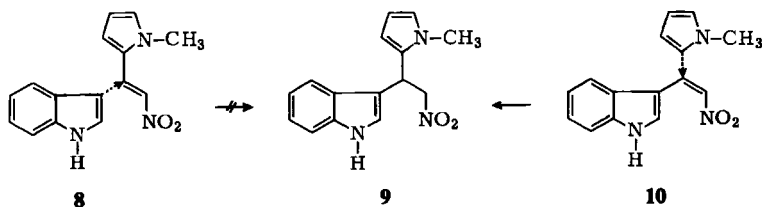


Bei diesem Vorhaben sollte die biogenetische Sequenz, die diese Verbindungen hervorbringt, weitgehend simuliert werden. Wegen der Ähnlichkeit zur Harman-Serie scheint es dabei angebracht, auch hier eine Kombination des entsprechenden Tryptaminderivates **6** mit einem Acetaldehyd-Äquivalent zu **7** ins Auge zu fassen. Anschließende Dehydrierung zu **1** ist dann der letzte, naheliegende Schritt.



Auf die Frage, ob das Brevicarin (**2**) später aus **1** hervorgeht, oder ob es parallel zu **1** bei der Dehydrierungsreaktion gebildet werden kann, hofften wir, im Zuge dieser Untersuchungen eine Antwort zu finden.

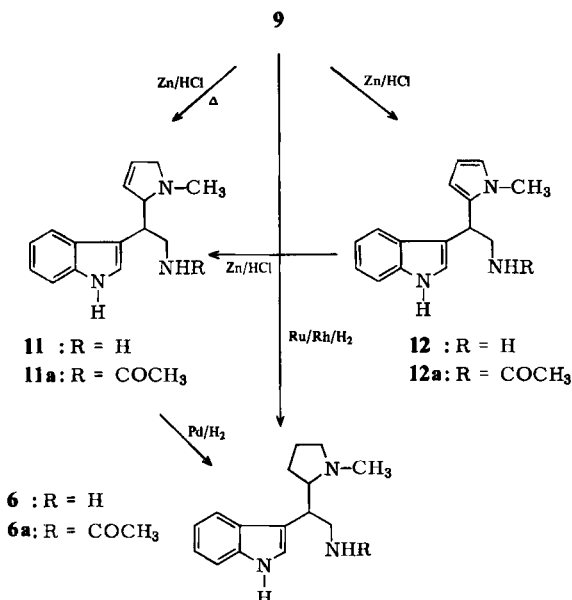
Eine einfache und gut durchführbare Synthese des Tryptaminderivates **6** ist offensichtlich eine wichtige Voraussetzung für den Erfolg dieses Vorhabens, wobei erfreulicherweise der relativen Konfiguration an den beiden tertiären Zentren (s. C~H-Bindungen) keine Aufmerksamkeit geschenkt zu werden braucht, denn eines der beiden Zentren wird später durch Dehydrierung wieder beseitigt. Für eine einfache und konvergente Synthese von **6** bieten sich prinzipiell zwei Strategien an.



⁷⁾ W. Müller, R. Preuß und E. Winterfeldt, *Angew. Chem.* **87**, 385 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 357 (1975).

Einmal kann die starke Donor-Position des Indolkerns zu einer Michael-Addition an ein entsprechend substituiertes Nitroethylen genutzt werden (s. 8). Diese Reaktion ist mehrfach angewendet worden⁸⁾, allerdings ist hier wegen der Donorwirkung des Pyrrolringes mit einer Dämpfung des Acceptorcharakters des Nitroethylens zu rechnen. Als Alternative bietet sich nach 10 eine Addition des Donor-Aromaten *N*-Methylpyrrol an ein indol-substituiertes Nitroethylen an – eine Reaktion, die ebenfalls prinzipiell bekannt ist und mit anderen Donatoren erfolgreich durchgeführt wurde⁹⁾.

Der erste Prozeß ließ sich weder thermisch noch basenkatalysiert bewerkstelligen, neben Zersetzungsprodukten wurden stets nur die Ausgangsmaterialien isoliert. Die zweite Reaktion dagegen lieferte 9 in hoher Ausbeute und Reinheit durch einfaches Erhitzen des Nitroethylens in *N*-Methylpyrrol.



Die nächste Stufe, die selektive Reduktion von Pyrrolkern und Nitrogruppe unter Erhalt des Indolsystems, erwies sich als einfacher, als zunächst angenommen werden konnte. Es wurde kein Problem für die leicht reduzierbare Nitrogruppe vorausgesehen, jedoch für die chemische Reduktion von *N*-Methylpyrrol mit Zink und Säure lassen Literaturangaben¹⁰⁾ neben der Bildung des 3-Pyrrolins „beträchtliche Mengen“ von Nebenprodukten erwarten. Tatsächlich liefert die Reduktion mit Zink in methanolischer Salzsäure bei Raumtemperatur in guter Ausbeute das Amin 12, während bei 80°C das 3-Pyrrolin 11 entsteht, das bei anschließender Hydrierung glatt in das Tryptaminderivat 6 übergeht. Höher noch ist die Ausbeute an 3-Pyrrolin 11a, wenn das *N*-Acetat 12a mit Zink und Salzsäure reduziert wird. Die Verwendung des *N*-Acetats ist bei Durchführung

⁸⁾ R. R. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*, S. 67, Academic Press, London 1970.

⁹⁾ Siehe Lit. ⁸⁾, S. 222.

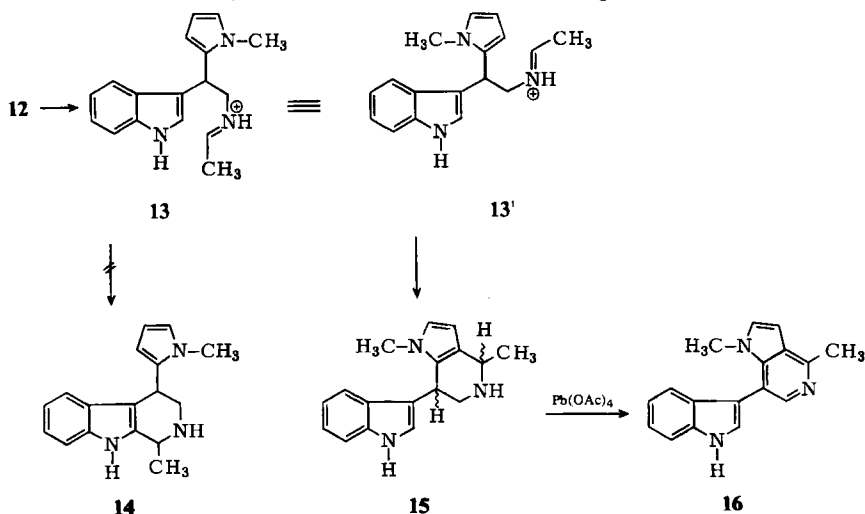
¹⁰⁾ R. Lukeš und J. Trojanek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **18**, 648 (1953).

dieses Prozesses von entscheidender Bedeutung, da im freien Amin die stark basische NH_2 -Gruppe primär protoniert wird, so daß die Protonierung des Pyrrolringes erst unter drastischen Bedingungen erzwungen werden kann, und somit sehr viele Nebenprodukte gebildet werden.

Keine der hier angegebenen Reduktionen lieferte Produkte, bei denen der Indolring in Mitleidenschaft gezogen wurde, somit sind die wichtigen selektiven Reduktionsprodukte in einfacher Reaktionsführung zugänglich.

Zusätzlich wurde dennoch die katalytische Hydrierung studiert in der Hoffnung, direkt aus **9** das Tryptaminderivat **6** zugänglich zu machen. Rhodium-Katalysatoren, die normalerweise häufig für diese Aufgabe Verwendung finden, führten bei Raumtemperatur lediglich in schlechter Ausbeute zur Reduktion der Nitrogruppe. Mit einem Rhodium-Ruthenium-Mischkatalysator jedoch wurde bei 100°C unter Druck in Essigsäure/Methanol die direkte Bildung von **6** beobachtet, das unter diesen Bedingungen allerdings noch von **12** begleitet war. Da beide Verbindungen weitere Verwendung finden sollten, wurde die vollständige Hydrierung nicht erzwungen, sondern die leicht durchführbare Trennung vorgezogen. Bemerkenswert ist, daß auch hier keine Substanzen entdeckt werden konnten (DC-Analyse, UV-Kontrolle), bei denen der Indolring abgesättigt worden war.

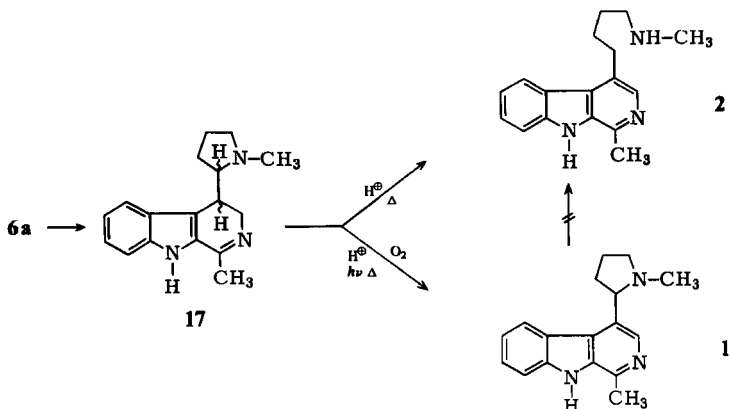
Die Cyclisierung der Amine **12** und **6** mit Acetaldehyd nach *Pictet-Spengler* bzw. der korrespondierenden *N*-Acetate **12a** und **6a** nach *Bischler-Napieralski* wurde anschließend eingehend untersucht. Nachdem für entsprechende Thiophen- und Furanderivate Komplikationen beobachtet worden waren¹¹⁾, waren wir nicht sehr erstaunt, dieses Versagen auch bei der Phosphoroxchlorid-Cyclisierung von **12a** festzustellen. Offenbar konkurriert in allen Fällen dieser zweite Donator-Aromat mit dem Indolkern um die Acceptorposition. Einen chemischen Beleg für diese Vermutung liefert die Kondensation von **12** mit Acetaldehyd im sauren Medium bei Raumtemperatur.



¹¹⁾ E. P. Styn'gach, K. I. Kuchkova, T. M. Efremova und A. A. Semenov, Khim. Geterotsykl. Soedin. 1973, 1523; Chem. Heterocycl. Comp. USSR 1973, 1378.

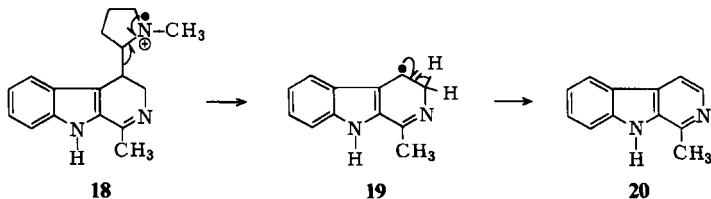
Bei dieser Reaktion wird zwar in guter Ausbeute eine basische Verbindung gebildet, deren spektroskopische Daten jedoch gegen die Konstitution **14** sprechen, obwohl die Stereoisomerie zu Gemischen führt, die Aussagen an einheitlichen, sterisch reinen Individuen ausschließen. Es wurde daher mit Bleitetraacetat aromatisiert, und an diesem kristallinen Produkt konnte dann anhand eines besonders tief liegenden Singulets bei $\tau = 1.89$ (Pyridinproton) und des UV-Spektrums eindeutig die Konstitution **16** belegt werden. **13** cyclisiert also nicht zu **14**, sondern geht über die Konformation **13'** in das Gemisch der Stereoisomeren **15** über. Die β -Pyrrol-Position, obwohl sonst im allgemeinen die schwächere Donatorstelle an diesem Ring, ist gegenüber der α -Indol-Position eindeutig bevorzugt.

Damit ist erwiesen, daß erfolgreiche Cyclisierungen nur von **6** und **6a** erwartet werden können, und in der Tat geht **6a** mit Phosphoroxychlorid bei Raumtemperatur glatt in **17** über.



Auch hier liegen erwartungsgemäß wieder Stereoisomere vor, sie wurden wegen der jetzt durchzuführenden Aromatisierung nicht mehr beachtet.

Wähten wir uns nach Darstellung des Dihydroaromaten **17** bereits kurz vor dem Ziel unserer Bemühungen, so sollten wir doch an dieser Stelle noch einige unerwartete Beobachtungen machen. Die Dehydrierung von Dihydroharman-Derivaten zum aromatischen Harman-Typ ist normalerweise eine überaus glatt verlaufende Reaktion, für die viele Oxidationsmittel erfolgreich eingesetzt worden sind¹²⁾. Nicht so hier — Versuche mit einer großen Zahl von Oxidationsmitteln wie z. B. Bleitetraacetat, Permanganat, Mangandioxid, Silberoxid sowie Cu^{II}-Salze in Gegenwart von Sauerstoff lieferten bestenfalls das Harman **20**, das offenbar durch oxidative Abspaltung des Pyrrolidinringes gebildet wird.



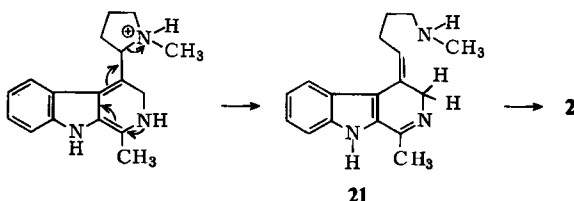
¹²⁾ R. A. Abramovitch und I. D. Spenser, Adv. Heterocycl. Chem. 3, 139 (1964).

Vermutlich greift das Oxidationsmittel an diesem stark basischen Donorzentrum zuerst an unter Bildung eines Radikalkations (18), das dann spontan in das stabile quasi-Benzylkation 19 übergeht.

Da diese Methoden versagten, wurde die Dehydrierungstechnik von *Jori, Galiazzo und Gennari*¹³⁾ angewendet, bei der unter Bestrahlung in Essigsäure mit Sauerstoff in Gegenwart eines Sensibilisators aromatisiert wird.

Tatsächlich entstand unter diesen Bedingungen neben wenig 20 das Brevicollin (1), es war jedoch noch von einem unpolaren und einem polaren Reaktionsprodukt begleitet, die als Brevicarin (2) und das *N*-Acetat dieses Alkaloids erkannt wurden^{*)}. Eine detaillierte Studie dieser Reaktion lieferte folgende Resultate: Der Anteil an Brevicollin am Reaktionsgemisch war besonders hoch, wenn bei hoher Verdünnung, hoher Sauerstoff-Konzentration und hoher Temperatur gearbeitet wurde. Die beiden Stereoisomeren desamins lieferten, getrennt eingesetzt, beide das gleiche Gemisch an Reaktionsprodukten, d. h. der Reaktionsausgang ist nicht konfigurationsabhängig – Brevicarin bildet sich aus beiden Konfigurationen. Brevicollin ist unter den Bedingungen der Reaktion keine Vorstufe für Brevicarin, eine Ringöffnung erfolgt nicht, erwartungsgemäß nimmt die Menge an Brevicarin und seines *N*-Acetats beträchtlich zu, wenn unter Ausschluß von Sauerstoff bestrahlt wird. Schließlich wurde das Amin 17 ohne Bestrahlung in Essigsäure erhitzt, wobei in hoher Ausbeute 2 und dessen *N*-Acetat gebildet wurden. Die Reaktion zu diesem Alkaloid ist also ein rein thermischer, protonenkatalysierter Prozeß, der keiner Bestrahlung und keines Oxidationsmittels bedarf und einen unabhängigen, die Photooxidation begleitenden Primärprozeß aus 17 repräsentiert. Wurde in Pivalinsäure erhitzt, so blieb natürlich die Acylierung desamins aus, und man erhielt in ausgezeichneter Ausbeute Brevicarin (2).

Die Bildung von 2 aus 17 unter Protonenkatalyse verstehen wir als vinyloge Retro-Michael-Addition, die zunächst 21 liefert, das dann unter Verschiebung der Doppelbindung in 2 übergeht.



Das Amin 17 ist somit eine gemeinsame Vorstufe, die unter Photodehydrierung in Brevicollin (1) und unter Ringöffnung in Brevicarin (2) übergehen kann – ein Geschehen, das möglicherweise auch bei der Biogenese der beiden gemeinsam vorkommenden Alkaloide eine Parallele findet.

*) Der Vergleich wurde mit natürlichem Material vorgenommen, das uns freundlicherweise von Frau Prof. Dr. *Terent'eva*, Institut für Chemie der Akademie der Wissenschaften der Moldauischen SSR, zur Verfügung gestellt worden war. Für die großzügige Überlassung der Alkaloide möchten wir uns an dieser Stelle herzlich bedanken.

¹³⁾ *G. Jori, G. Galiazzo und G. Gennari*, Photochem. Photobiol. 1969, 179 [C. A. 70, 96669 (1969)].

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sind wir f#r stete F#rderung dieses Vorhabens sehr dankbar. Herrn Prof. Dr. D. Schumann, Institut f#r Organische Chemie der Technischen Universit#t Berlin, danken wir f#r die Anfertigung hochaufgel#ster Massenspektren und den Farbwerken Hoechst AG sowie der BASF Aktiengesellschaft f#r reichliche Chemikalienspenden.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: In Chloroform bzw. als KBr-Pre#lling, Beckman IR 5 bzw. Perkin-Elmer 457. – UV-Spektren: In Methanol, Beckman DB-GT. – NMR-Spektren: Varian HA 100, Tetramethylsilan als Locksubstanz. Die elektronisch integrierten Protonenzahlen stehen in Klammern. – Massenspektren: CH-5 der Firma Varian MAT, 70 eV.

3-[1-(1-Methyl-2-pyrrolyl)-2-nitroethyl]indol (**9**): 1.15 g **10** wurden in 10 ml *N*-Methylpyrrol 48 h unter N₂ am R#ckflu#k#hler erhitzt. Nach Abdestillieren des #bersch#ssigen *N*-Methylpyrrols i. Vak. filtrierte man den verbleibenden R#ckstand mit Methylenchlorid/2% Methanol an 20 g Kieselgel. Das Eluat dampfte man i. Vak. ein, nahm in wenig Methanol auf und kristallisierte durch Stehenlassen im Eisschrank. Ausb. 1.37 g (83%), Schmp. 103°C.

UV (CH₃OH): λ_{max} = 291, 283, 277, 225 nm (ε = 5620, 6020, 5380, 42600). – IR (CHCl₃): NH 3480, Aromat 1555 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): NCH₃ τ = 6.60 [3] s, CH₂ und CH 5.3–4.6 [3] m, Pyrrolprotonen 3.8 [2] d (*J* = 2 Hz), 3.4 [1] dd (*J* = 2 und 1 Hz), Indolprotonen 3.2 [1] d (*J* = 3 Hz), 3.15–2.30 [4] m, Indol-NH 1.9 [1] s, breit. – MS (140°C): M⁺ 269 ME (67%), 222 (25), 209 (98), 207 (37), 118 (35), 86 (75), 84 (100).

C₁₅H₁₅N₃O₂ (269.3) Ber. C 67.15 H 5.61 N 15.66 Gef. C 66.30 H 5.61 N 15.42

3-[2-Amino-1-(1-methyl-2-pyrrolyl)ethyl]indol (α-(1-Methyl-2-pyrrolyl)tryptamin) (**12**): 861 mg **9** in 20 ml Methanol versetzte man nach Zugabe von 500 mg Zinkpulver unter Eisk#hlung und magnetischem R#hren mit einer L#sung von 4 ml konz. Salzs#ure in 20 ml Methanol. Nach 10 min wurden weitere 500 mg Zinkpulver zugef#gt und nach 30 min mit 60 ml Wasser verd#nnt. Die neutralen Anteile extrahierte man mit Methylenchlorid (verworfen), f#gte sodann konz. Ammoniakl#sung bis zur deutlich alkalischen Reaktion hinzu und extrahierte mit Methylenchlorid. Man trocknete #ber Natriumsulfat und erhielt nach dem Abdampfen des Solvens i. Vak. 712 mg (93%) der Base **12**.

NMR (CDCl₃): NH₂ τ = 7.83 [2] s breit, CH₂ 6.72 [2] d (*J* = 7 Hz), CH 5.73 [1] tr (*J* = 7 Hz), NCH₃ 6.70 [3] s, Pyrrolprotonen 3.83 [2] d (*J* = 2 Hz), 3.43 [1] tr (*J* = 2 Hz), Indolprotonen 3.27 [1] breit, 3.10–2.27 [4] m, 1.15 [1] s breit.

Zur Charakterisierung und f#r weitere Reaktionen wurde diese Verbindung durch Erhitzen in Acetanhydrid, Abdampfen und Kristallisieren aus Toluol in 99% Ausb. in das entsprechende *N*-Acetat **12a** #bergef#hrt, Schmp. 178°C.

UV(CH₃OH): λ_{max} = 291, 283, 277, 225 nm (ε = 5110, 6020, 5380, 41600). – IR (KBr): NH 3420, 3300, Amid I 1660, Amid II 1570 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): COCH₃ τ = 8.16 [3] s, NCH₃ 6.71 [3] s, CH₂ 6.4–6.0 [2] m, CH 5.50 [1] dd (*J* = 10 und 6 Hz), Pyrrolprotonen 3.85 [2] d (*J* = 2 Hz), 3.44 [1] tr (*J* = 2 Hz), Indolprotonen 3.31 [1] d (*J* = 3 Hz), 3.05–2.20 [4] m, Indol-NH 1.20 [1] s breit. – MS (300°C): M⁺ 281 ME (23%), 222 (19), 210 (100).

C₁₇H₁₉N₃O (281.4) Ber. C 72.57 H 6.81 N 14.93 Gef. C 72.44 H 6.76 N 14.99

3-[2-Acetylamino-1-(1-methyl-3-pyrrolin-2-yl)ethyl]indol(α-(1-Methyl-3-pyrrolin-2-yl)tryptamin-*N*-acetat) (**11a**): 1.92 g **12a** versetzte man in 50 ml Methanol mit 2 g Zinkpulver und f#gte dann unter R#hren eine Mischung von 20 ml konz. Salzs#ure und 60 ml Methanol hinzu. Es wurde 30 min ger#hrt und im Laufe dieser Zeit noch zweimal je 2 g Zinkpulver nachgegeben. Man verd#nnte dann mit 250 ml Wasser, extrahierte die Neutralteile mit Methylenchlorid (verworfen),

alkalisierte deutlich mit konz. Ammoniaklösung und extrahierte erneut mit Methylchlorid. Der nach dem Abdampfen des Solvens verbleibende Rückstand (1.56 g = 79% Ausb.) bestand aus zwei Stereoisomeren, die zur Charakterisierung durch präp. SC getrennt wurden. Das unpolare Stereoisomere kristallisierte aus Ether. Schmp. 162°C.

UV (CH₃OH): λ_{\max} = 291, 282, 276, 219 nm. – IR (CHCl₃): NH 3480, 3250, Amid I 1655, Amid II 1520 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): COCH₃ τ = 8.03 [3] s, NCH₃ 7.33 [3] s, CH₂ 7.1–5.9 [7] m, olefin. H 4.33 [2] m, Indolprotonen 3.1–2.3 [5] m, NH 1.7 [1] s breit, 0.6 [1] s breit, ohne Zuordnung. – MS (250°C): M[⊕] 283 ME (7%), 281 (18), 209 (91), 202 (100), 167 (24), 159 (36), 144 (82), 181 (80), 83 (82).

C₁₇H₂₁N₃O (283.4) Ber. C 72.06 H 7.47 N 14.83 Gef. C 71.74 H 7.80 N 14.61

Die polare Komponente wurde durch DC-Analyse als einheitliche Verbindung gesichert sowie durch das sehr ähnliche IR-, NMR- und Massenspektrum und die Hochauflösung des Molekül-Ions charakterisiert.

C₁₇H₂₁N₃O Ber. 283.1694 Gef. 283.1711 (MS)

3-[2-Acetylamino-1-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]indol(α -(1-Methyl-2-pyrrolidinyl)tryptamin-N-acetat) (**6a**): 1.07 g des oben beschriebenen Stereoisomerengemisches wurden in 150 ml Methanol/Essigsäure/Essigester (1:1:1) gelöst und nach Zugabe von 80 mg Palladiumkatalysator (10% auf Bariumsulfat) bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Nach 1 h filtrierte man, dampfte i. Vak. zur Trockene und nahm den Rückstand in 100 ml 2 N HCl auf. Nach Extraktion mit Ether wurde mit konz. Ammoniaklösung deutlich alkalisch gemacht und mehrfach mit Methylchlorid extrahiert. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. erhielt man 0.86 g (79%) der stereoisomeren Basen **6a**.

UV (CH₃OH): λ_{\max} = 290, 282, 276, 219 nm. – IR (CHCl₃): NH 3480, 3250, Amid I 1655, Amid II 1525 cm⁻¹. – MS (240°C): M[⊕] 285 ME (23%), 143 (78), 130 (52), 96 (98), 84 (100), 42 (65).

Eine Trennung der Stereoisomeren wurde nicht durchgeführt und die Elementarzusammensetzung des Gemisches durch Hochauflösung des Molekül-Ions ermittelt.

C₁₇H₂₃N₃O Ber. 285.1841 Gef. 285.1812

Die gleiche Stereoisomerenmischung (DC, IR, MS) wurde auf folgendem Wege erhalten: 3.2 g **9**, gelöst in 400 ml Methanol und 200 ml Essigsäure, hydrierte man im Autoklaven bei 100°C und 130 bar Wasserstoffdruck unter Rühren 2 h. Als Katalysator wurde Ruthenium (0.5%) auf Aluminiumoxid (1 g Pellets) und Rhodium (5%) auf Bariumsulfat (0.3 g Pulver) verwendet. Innerhalb von 6 h ließ man auf Raumtemp. abkühlen, filtrierte, dampfte i. Vak. ein und versetzte mit 15 ml Acetanhydrid. Nach 1 h bei Raumtemp. wurde erneut eingedampft, in 2 N HCl aufgenommen und mit Methylchlorid extrahiert (aus dieser Fraktion läßt sich die Pyrrolverbindung **12a** gewinnen). Danach wurde mit gesätt. Ammoniaklösung deutlich alkalisiert und mit Methylchlorid extrahiert. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. erhielt man 1.70 g (50%) des Stereoisomerengemisches **6a**.

7-(3-Indolyl)-1,4-dimethyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin (**16**): 205 mg **12**, gelöst in 1 ml Methylchlorid, versetzte man mit 0.9 ml einer 10proz. Lösung von Acetaldehyd in Methylchlorid und ließ nach Zusatz von 1 ml Essigsäure 3 d bei Raumtemp. stehen. Nach dem Eindampfen i. Vak. nahm man in 10 ml Eisessig auf und fügte 480 mg eisessigfeuchtes Bleitetraacetat hinzu. Nach 30 min wurde eingengt, mit 200 ml Wasser verdünnt, mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gemacht und mit Methylchlorid extrahiert. Durch präp. SC gewann man nach Abdampfen des Solvens i. Vak. 141 mg (63%) **16**. Schmp. 217°C (aus Methylchlorid).

UV (CH₃OH): λ_{\max} = 290, 282, 273, 222 nm. – IR (CHCl₃): NH 3480, Aromat 1585 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): CH₃ τ = 7.16 [3] s, 6.66 [3] s, Protonen des Azaindolsystems: 3.35 [1] d (J =

3 Hz), 3.02 [1] d ($J = 3$ Hz), 1.89 [1] s, Protonen des Indolsystems: 2.97–2.50 [5] m, Indol-NH 0.83 [1] s breit. – MS (300°C): M^{\oplus} 261 ME (100%), 246 (5), 244 (5), 219 (7), 218 (7).

$C_{17}H_{15}N_3$ Ber. 261.1266 Gef. 261.1259 (MS)

Dihydrobrevicollin (17): 1.5 g **6a**, gelöst in 140 ml wasserfreiem Methylenchlorid, versetzte man mit 80 ml frisch dest. Phosphoroxchlorid. Der dabei auftretende Niederschlag ging bei dreitägigem Rühren bei Raumtemp. wieder in Lösung. Man goß dann unter Rühren auf Eis und rührte noch 2 h nach. Die neutralen Anteile wurden mit Methylenchlorid extrahiert (verworfen), anschließend wurde alkalisch gemacht, dreimal mit Methylenchlorid extrahiert und das Solvens nach Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. abdestilliert. Man erhielt 1.09 g (77%) **17**, das ohne Trennung der Stereoisomeren weiter verarbeitet wurde.

UV (CH_3OH /basisch): $\lambda_{max} = 318, 232$ nm. (CH_3OH /sauer): $\lambda_{max} = 355, 236$ nm, qualitativ. – IR ($CHCl_3$): NH 3485, Dihydrocarbolin 1625, 1555 cm^{-1} . – MS (300°C): M^{\oplus} 267 ME (8%), 209 (10), 196 (10), 184 (32), 183 (42), 84 (100).

$C_{17}H_{21}N_3$ Ber. 267.1735 Gef. 267.1686

Brevicollin (1-Methyl-4-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol, **1**): 25 mg **17** in 50 ml Essigsäure wurden nach Zusatz von 5 Tropfen Trifluoressigsäure und 85 mg Rose bengale unter Durchleiten von Sauerstoff mit einer 500-Watt-Wolframlampe 6 h bestrahlt, wobei sich die Lösung zum Sieden erhitzte (Rückfluß). Anschließend wurde mit 2 ml Acetanhydrid versetzt und 2 h auf 60°C erwärmt. Man engte dann i. Vak. ein, nahm in 50 ml 2 N HCl auf und extrahierte die Neutralteile mit Methylenchlorid. Anschließend wurde mit verd. Natronlauge alkalisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Der nach dem Abdampfen des Solvens verbleibende Rückstand lieferte bei der anschließenden präp. SC an Aluminiumoxid die folgenden Produkte (mit steigender Polarität):

4 mg des Harmans **20** (23%); 5 mg Brevicarin-N-acetat (17%), diese Substanz erwies sich im UV-, IR-, NMR-Spektrum sowie im DC-Verhalten als identisch mit aus Brevicarin gewonnenem N-Acetat (Darstellung s. u.); 12 mg Brevicollin (**1**) (46%), die Identität mit natürlichem Material wurde durch den Vergleich von UV-, IR- und NMR-Spektren sowie durch DC-Analyse gesichert.

Brevicarin (1-Methyl-4-[4-(methylamino)butyl]-9H-pyrido[3,4-b]indol, **2**): 26 mg **17** wurden in 15 ml Pivalinsäure gelöst und nach Zugabe von 3 Tropfen Trifluoressigsäure unter Stickstoff 6 h auf 120°C erhitzt. Man verdampfte das Solvens i. Vak., arbeitete wie beim Brevicollin angegeben auf, filtrierte den Rückstand an Aluminiumoxid und erhielt auf diese Weise 23 mg **2**, das im UV-, IR- und NMR-Spektrum sowie im DC-Verhalten mit dem natürlichen Produkt identisch ist.

*Brevicarin-N-acetat*⁴⁾: 20 mg **2** erhitzte man in 10 ml Acetanhydrid 2 h auf 50°C. Nach Eindampfen i. Vak. filtrierte man den Rückstand an Aluminiumoxid und erhielt das N-Acetat in quantitat. Ausb.

UV(CH_3OH): $\lambda_{max} = 350, 337, 287, 233$ nm, qualitativ. – IR ($CHCl_3$): NH 3480, Amid 1630 cm^{-1} . – MS (280°C): M^{\oplus} 309 ME (18%), 266 (11), 235 (23), 209 (100).

$C_{19}H_{23}N_3O$ Ber. 309.1841 Gef. 309.1833 (MS)